

¿Es beneficioso, a pesar de los efectos secundarios, el tratamiento con fármacos inmunosupresores no esteroideos en los niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes?

Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002290.

Análisis crítico: **Mar Espino Hernández**

Área de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

■ Delimitación del tema en estudio

Beneficios y perjuicios de los agentes inmunosupresores no esteroideos en el síndrome nefrótico sensibles a esteroides.

1980, Medline desde 1980, revisando artículos de revisión, estudios relevantes y congresos de Nefrología. Además, se contacta con los autores en busca de resultados no publicados.

■ Criterios de selección de estudios

Ensayos controlados aleatorizados o casi aleatorizados en niños entre tres meses y 18 años con síndrome nefrótico sensible a esteroides (desaparece el edema y se reduce la proteinuria durante al menos tres días consecutivos durante el tratamiento esteroideo); que comparan tratamientos no esteroideos con placebo, prednisona o no tratamiento, diferentes dosis o duración del mismo agente no esteroideo o diferentes agentes no esteroideos; con un tiempo de seguimiento de al menos seis meses con evaluación de las recaídas. Se realiza una búsqueda utilizando las siguientes palabras clave: síndrome nefrótico, nefrótico, nefrosis, nefrosis lipoidea, ensayos controlados aleatorizados, placebos y niños.

■ Extracción de datos

Dos autores extrajeron los datos y evaluaron la calidad de manera independiente. Los desacuerdos se resolvieron consultando con un tercer autor.

■ Evaluación de la calidad

La calidad se evaluó con los siguientes apartados: ocultación de la aleatorización, enmascaramiento de la evaluación de la respuesta, análisis por intención de tratar y compleción del seguimiento.

■ Fuentes de datos

Las bases de datos en las que se realiza la búsqueda son Central (Biblioteca Cochrane); Embase desde

■ Tratamiento de los resultados

El análisis estadístico se efectuó mediante un modelo de efectos aleatorios. Todos los resultados se expresan como Riesgo Relativo (RR) con sus Intervalos de Confianza (IC) del 95%.

■ Promoción

Australian Kidney Foundation, Australia.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyen 26 ensayos con un total de 1.173 pacientes. Doce ensayos tienen una aleatorización adecuada; en un ensayo el reparto aleatorio no es adecuado y en los 13 restantes no se describe cómo se realiza.

Cinco estudios enmascarados para investigadores y participantes; en un estudio el evaluador de los resultados no conocía el grupo y en otro sí; en el resto de los estudios no se especifica si el evaluador era enmascarado o no.

La **ciclofosfamida** resultó en una disminución de las recaídas a los 12 meses en comparación con la prednisona aislada ($n = 102$; $RR = 0,44$; $IC\ 95\% 0,26$ a $0,73$); este efecto se mantiene a largo plazo (en 27 pacientes que se siguen dos años, $RR = 0,27$; $IC\ 95\% 0,07$ a $0,65$). El tratamiento de ocho semanas tuvo menos recaídas que el de dos semanas ($RR = 0,25$; $IC\ 95\% 0,07$ a $0,92$). No hubo evidencia de que prolongado el tratamiento con ciclofosfamida de 8 a 12 semanas hubiera menos recaídas a los 12 meses ($RR = 1,04$; $IC\ 95\% 0,75$ a $1,44$) ni a los 24 meses ($RR = 0,98$; $IC\ 95\% 0,74$ a $1,28$). La misma dosis de ciclofosfamida administrada en seis semanas no disminuyó el número de recaídas en comparación con su administración en 12 semanas ($RR = 2,33$; $IC\ 95\% 0,11$ a 49), pero incrementó los efectos secundarios. La ciclofosfamida intravenosa en seis ciclos mensuales en comparación con la ciclofosfamida oral durante 12 semanas redujo el riesgo de recaídas a los seis meses ($n = 83$; $RR = 0,54$; $IC\ 95\% 0,34$ a $0,88$) y el de recaídas frecuentes y dependencia de esteroides a los seis meses ($n = 47$; $RR = 0,40$; $IC\ 95\% 0,18$ a $0,89$), aunque al final del estudio, a los 24 meses, el riesgo de recaídas fue igual ($RR = 0,99$; $IC\ 95\% 0,76$ a $1,29$); no obstante, se administró menos dosis acumulativa y tuvo menos efectos secundarios.

- El **clorambucil**, en comparación con placebo, redujo el riesgo de recaídas a los seis meses ($n = 41$; $RR = 0,19$; $IC\ 95\% 0,03$ a $1,09$) y a los 12 meses ($n = 32$; $RR = 0,15$; $IC\ 95\% 0,02$ a $0,95$). Las dosis crecientes no demostraron menos recaídas que las estables y tuvieron un aumento de los efectos secundarios (un aumento del 34% en la incidencia de leucopenia y del 18% en la de trombopenia).
- **Ciclofosfamida vs. clorambucil**: no hubo diferencias entre ambos tratamientos a los 12 meses ($n = 50$; $RR = 1,15$; $IC\ 95\% 0,69$ a $1,94$), ni a los 24 meses ($n = 50$; $RR = 1,31$; $IC\ 95\% 0,80$ a $2,13$).
- **Agentes alquilantes vs. prednisona sola**: cualquier agente alquilante (ciclofosfamida o clorambucil) en comparación con la prednisona redujo el riesgo de recaídas a los 6 o 12 meses ($n = 134$; $RR = 0,34$; $IC\ 95\% 0,18$ a $0,63$).

- **La ciclosporina** durante 24 semanas fue igual de eficaz que el clorambucil durante seis semanas para mantener la remisión en los primeros seis meses (n = 40; RR = 0,82; IC 95% 0,44 a 1,53). Sin embargo, a los 12 y 24 meses fue menos eficaz que el clorambucil. Administrada durante un año y comparada con ciclofosfamida fue igual de eficaz durante el año de tratamiento (n = 55; RR = 1,07; IC 95% 0,48 a 2,35), pero una vez retirada es menos efectiva que el ciclo de ciclofosfamida. No hubo diferencias de las ciclosporina con el **micofenolato** en un año de tratamiento (n = 24 RR = 5; IC 95% = 0,22 a 36).
- **El levamisol** se utiliza, según los estudios, durante 4, 6 y 12 meses. Se encontró un menor número de recaídas en los 317 niños tratados con levamisol comparado con placebo, prednisona o no tratamiento (RR = 0,5; IC 95% 0,25 a 0,9), aunque se detectó una heterogeneidad. No se encontró diferencia entre el levamisol y la **ciclofosfamida iv.** al final del tratamiento (RR = 0,89; IC 95% 0,73 a 1,10).
- **La azatioprina** no redujo el número de recaídas si se compara con placebo o esteroide solo.
- **La mizoribina** no mostró diferencia en comparación con placebo.
- **El ácido fusídico asociado a prednisona** se comparó con prednisona sola y no se encontraron diferencias.

Efectos secundarios

Se analizan por fármacos empleados: con la ciclofosfamida se describieron infecciones achacables al tratamiento en el 1%, leucopenia el 32% (que en el 9% de los casos lleva a suspender el tratamiento), trombopenia en el 2%, caída de pelo en el 14%, cistitis y 4%. Con el clorambucil se produjeron infecciones achacables al tratamiento en el 3%, leucopenia en el 18% (que precisan retirar el tratamiento en el 6%), trombopenia en el 9%, caída de pelo en el 3%, y cistitis en el 0%. La ciclosporina A provocó hipertrofia de encías en el 28%, hirsutismo en el 34%, hipertensión en el 4% y aumento de la creatinina en el 9%. Se produjo un caso de alergia al ácido fusídico.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La ciclofosfamida oral o intravenosa, el clorambucil oral, la ciclosporina y el levamisol reducen sustancialmente la incidencia de recaídas en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes. No hay datos para determinar cuál sería la mejor elección para iniciar el tratamiento en este grupo de pacientes. Los resultados con micofenolato y tacrolimus no son concluyentes. Son necesarios más estudios que comparen micofenolato y tacrolimus con el resto de opciones terapéuticas, será necesario además estratificarlos en pacientes corticodependientes y recaedores frecuentes.

■ COMENTARIOS

Se trata de un trabajo muy heterogéneo en el que globalmente se analizan 1.173 pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, pero con múltiples opciones terapéuticas, lo que hace que no se pueda concluir cuál es la mejor opción. Desde el punto de vista metodológico, podría haber tenido interés separar los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente de aquellos con recaídas frecuentes. Indudablemente, es una revisión de todas las publicaciones prospectivas, controladas y aleatorizadas encontradas en la bibliografía, con lo que, por muy pequeña que sea la muestra, permite concluir que es necesario intentar una segunda opción terapéutica una vez que se observa en la evolución de la enfermedad una corticodependencia o frecuentes recaídas. Las conclusiones de los autores coinciden con las declaraciones de consenso y las recomendaciones de la mayoría de los nefrólogos infantiles. Además, aportan el levamisol, una nueva opción terapéutica con apenas efectos secundarios, a aquellos países en los que no se utiliza de forma rutinaria.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Zamora I, Peña A, Mendizábal S, Bedoya R, Vilalta R, Torra R. Síndrome nefrótico idiopático en el niño. Nefrología 27(2):33-44.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La presente revisión de la bibliografía del síndrome nefrótico corticodependiente o con recaídas frecuentes en la infancia es exhaustiva, permite concluir que a estos pacientes es recomendable tratarlos con agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil), ciclosporina o levamisol. Sin embargo, deja entrever la gran necesidad de ensayos aleatorizados y multicéntricos en Nefrología pediátrica para intentar opciones terapéuticas como micofenolato o tacrolimus, que pueden ser buenas alternativas a los tratamientos antes mencionados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología pediátrica.

Tema: Síndrome nefrótico corticodependiente.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Dependencia a esteroides. Recaídas frecuentes. Nefrosis. Agentes alquilantes. Inmunosupresores no esteroideos. Niños.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1a.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)