

¿La ciclosporina A es más eficaz que la ciclofosfamida intravenosa, asociadas con prednisona, en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente infantil?

Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, for Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome –a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483-93.

Análisis crítico: **Nieves Gallego Cobos, Carlos Quereda Rodríguez-Navarro**
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Prospectivo, multicéntrico, controlado.
- Seguimiento 48 semanas.

■ Asignación

- Distribución aleatoria.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Servicios de Nefrología Pediátrica de la *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie* (APN) en Alemania.

■ Pacientes

- Niños y adolescentes con primer brote de síndrome nefrótico (SN) (proteinuria >40 mg/m²/h y albúmina en sangre <25 g/l) tratados con el protocolo de la APN o el del *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), y que hubieran recibido al menos 4 semanas de terapia diaria con prednisona (PRD) y 3 choques de metilprednisolona (MPR) iv. (500 mg/m²) en días alternos, sin remisión completa a los 14 días del último choque.
- Todos con C₃ normal, aclaramiento de creatinina (ClCr) >70 ml/min/1,73 m² y biopsiados con lesiones glomerulares mínimas, glomerulonefritis mesangial o hialinosis segmentaria y focal.
- Se excluyen los casos familiares, secundarios y los tratados antes con otro fármaco, y se estudian genéticamente para descartar mutaciones en *NPHS2* o *WT1*.

■ Intervenciones

- De los 36 casos elegidos, se incluyen y distribuyen aleatoriamente 32, en proporción 1:1 en dos grupos: A, ciclosporina (CsA) oral, y B, ciclofosfamida intravenosa (CFiv).

- Grupo A (15 enfermos): CsA en dosis 150 mg/m²/día en dos dosis para obtener niveles de 150 ng/ml (120-180 ng/ml), si no hay respuesta (proteinuria <40 mg/m²/h) en las primeras 12 semanas se catalogan como resistentes y se incluyen en el protocolo de no respondedores, aumentando la CsA hasta alcanzar niveles de 350 ng/ml (300-400). Si siguen sin responder a las 12 semanas, se hace segunda biopsia. Cesa el tratamiento si no hay remisión en la semana 36.

- Grupo B (17 enfermos): CFiv 500 mg/m² en 4 horas, repetida a las 4, 8, 12, 16, 24 y 36 semanas. Si no se produce leucopenia $<4 \times 10^9/l$, se aumenta la CF 250 mg/m² sin sobrepasar los 1.000 y si los leucocitos son $<2 \times 10^9/l$ se disminuye 250 mg/m². Si no hay mejoría a las 12 semanas, se etiquetan de no respondedores y se tratan con MPR 750 mg/m² 3 veces/semana durante 2 semanas y 12 más semanales. Si siguen sin remitir, se hace una segunda biopsia y el tratamiento cesa en la semana 36.

Los dos grupos toman PRD oral a días alternos, en dosis decreciente hasta su suspensión en la semana 48.

■ Variables de resultado

Primaria: Remisión completa en las primeras 24 semanas de tratamiento con CsA o CFiv.
Secundarias: Remisión parcial a las 24 semanas, eficacia de los protocolos de los no respondedores, efectos adversos de las medicaciones y resultados de las segundas biopsias.

■ Tamaño muestral

■ No es suficiente para probar la hipótesis de una diferencia del 5% con un poder estadístico del 80%, serían necesarios 28 casos por cada grupo.

■ Promoción

No consta.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Ambos grupos homogéneos en edad, sexo, peso, talla, duración de la enfermedad, función renal, presencia de hipertensión y cuantía de la proteinuria.

| Variable principal | Grupo A CsA ^a (n = 15) | Grupo B CFiv ^b (n = 17) |
|--|--|------------------------------------|
| Remisión completa a las 12 semanas | 2 | 1 |
| RAR ^c (%) (IC ^d 95%) | 7,5% (13 a 28,0) | |
| RRR ^e (%) (IC 95%) | 56% (-339 a 96) | |
| NNT ^f (IC 95%) | NNTB ^g 14 (NNTB 4 a ∞ a NNTH ^h 8)* | |
| Remisión completa a las 24 semanas | 2 | 1 |
| RAR (%) (IC 95%) | 7,5% (13 a 28,0) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 56% (-339 a 96) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 14 (NNTB 4 a ∞ a NNTH 8) | |
| Remisión parcial a las 24 semanas | 9 | 3 |
| RAR (%) (IC 95%) | 42,4% (11,6 a 73,1) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 71% (11 a 0,90) | |
| NNT (IC 95%) | 3 (2 a 9) | |
| Remisión completa o parcial a las 12 semanas | 9 | 3 |
| RAR (%) (IC 95%) | 42,4%(11,5 a 73,1) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 71% (11 a 90) | |
| NNT (IC 95%) | 3 (2 a 9) | |
| Remisión completa o parcial a las 24 semanas | 11 | 4 |
| RAR (%) (IC 95%) | 49,8% (19,7 a 79,9) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 68% (20 a 87) | |
| NNT (IC 95%) | 3 (2 a 6) | |
| Remisión completa a las 48 semanas | 2 | 2 |
| RAR (%) (IC 95%) | 1,6% (-21,5 a 24,6) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 12% (-452 a 86) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 64 (NNTB 5 a ∞ a NNTH 5) | |
| Variables secundarias | | |
| Eficacia de los protocolos de los no respondedores | Grupo A (CsA altas dosis) (n = 5) | Grupo B (bolos de 6MP) (n = 11) |
| Remisión parcial a las 24 semanas | 2 | 1 |
| RAR (%) (IC 95%) | 77 (-96 a 97) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 30,9 (-15,3 a 77,1) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 4 (NNTB 2 a ∞ a NNTH 7) | |

^a CsA: ciclosporina; ^b CFiv: ciclofosfamida intravenosa; ^c RAR: reducción relativa del riesgo; ^d IC: intervalo de confianza; ^e RRR: reducción relativa del riesgo; ^f NNT: número necesario para tratar; ^g NNTB: número necesario para tratar para producir beneficio; ^h NNTH: número necesario para tratar para producir perjuicio.

* Véase nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(Supl5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

No hay diferencias de respuesta entre las distintas formas histológicas.

Efectos secundarios

La yatrogenia es similar en ambos grupos (infecciones, HTA, náuseas, diarrea), aunque los del grupo A tuvieron más hipertricotosis e hipertrofia gingival.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La CsA es más eficaz que la CFiv en el tratamiento del SN corticorresistente infantil para inducir al menos remisiones parciales.

■ COMENTARIOS

Ensayo clínico, prospectivo, multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto, diseñado para saber si la CsA es preferible a la CFiv asociada a prednisona en el tratamiento del SN corticorresistente (SNCR).

Sin embargo, el número de casos incluidos es insuficiente para probar la hipótesis de una diferencia del 5% con un poder estadístico del 80% (serían necesarios 28 en cada grupo), pero parece imposible conseguir una serie mayor, dada la infrecuencia de esta entidad.

Los casos de los dos grupos son equiparables en cuanto a edad, sexo, duración de la enfermedad, función renal, cuantía de la proteinuria y presencia de hipertensión. Se incluyen enfermos con resistencia total y parcial, pero se especifica –lo que tiene interés porque no suele hacerse y siempre queda la duda de si las remisiones son en casos con resistencia parcial– lo que supone cierto grado de corticosensibilidad. En este estudio, los casos con mejor evolución tenían menos proteinuria inicial.

El análisis de los resultados se hace considerando la «intención de tratar», lo que es oportuno porque se pierden muchos enfermos a lo largo del estudio, que incluso se llega a suspender por los malos resultados del brazo B.

En el grupo A empiezan 15 niños, a la semana 12 llegan 14 (93,3%), a la 24 llegan 13 (86,7%) y al final, semana 48, 10 (66%) y en el brazo B comienzan 17, a la semana 12 llegan 14 (82,3%) a la 24 sólo 6 (35,3%) y al final sólo quedan 3 (17,6%).

Como las remisiones totales son idénticas a las 12 y 24 semanas, la evolución se puede predecir precozmente, mientras que las parciales sí que aumentan, y la reducción absoluta del riesgo (RAR) y la reducción del riesgo relativo (RRR) indican que el tratamiento del grupo A es más eficaz.

Respuestas al protocolo aplicado a los que no responden: En el grupo A, 4 de los 5 que no mejoran se tratan, 2 remiten parcialmente a las 24 semanas y uno a las 48. En el grupo B, de los 11 a los que no les disminuye la proteinuria, se tratan 7 y sólo uno remite algo, por lo que parece deducirse que el protocolo del grupo B no es aconsejable.

La yatrogenia es similar en ambos grupos, excepción hecha de la conocida de la CsA, que el grupo B no recibe.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study of Kidney Disease in Children: the primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
2. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1391-4.
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590-3.
4. Zamora I, Peña A, Mendizábal S, Bedoya R, Vilalta R, Torra R. Síndrome nefrótico idiopático en el niño. *Nefrología* 2007;27(Supl 2):33-44.
5. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al., Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722-32.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La CsA es más eficaz que la CFiv en el tratamiento del SN resistente, ya que se consiguen más remisiones parciales, sin embargo, las completas son muy escasas con los dos fármacos. Los que remiten completamente lo hacen ya a las 12 semanas y responden mejor aquellos con menor proteinuria inicial.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Síndrome nefrótico corticorresistente en niños.

Palabras clave: Síndrome nefrótico corticorresistente. Síndrome nefrótico infantil.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B.

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

■ NOTA CLÍNICA

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO INFANTIL CORTICORRESISTENTE

Nieves Gallego

El SN infantil sólo es corticorresistente en el 10 o el 20% de los casos, y es difícil conseguir un número de enfermos adecuado para poder extraer conclusiones terapéuticas¹. Como su pronóstico es malo, con evolución a la insuficiencia renal terminal e incluso puede recidivar en el trasplante, es importante esclarecer qué tratamiento es el mejor y menos yatrogénico. Los estudios publicados, limitados y no controlados, sugieren un efecto beneficioso de la CsA², pero en ellos no se suele mencionar si la resistencia es parcial o completa, punto de gran interés, dado que la toxicidad del tratamiento se justificaría mal si se administrara a pacientes sin casi posibilidad de remisión. Se debe mencionar que la eficacia de la CFiv ha sido muy cuestionada, sobre todo en la hialinosis, por lo que su indicación es dudosa³.

Las conclusiones del presente estudio podrían hacer revisar el tratamiento tradicional del SN infantil⁴ porque, habitualmente, se reserva la CsA como fármaco de tercera línea, siendo la primera los corticoesteroides y la segunda los alquilantes, CF o clorambucilo, administrados en dosis que no superen una cantidad acumulativa que pueda ocasionar efectos negativos a largo plazo. En el estudio analizado, la cantidad de CFiv administrada es diferente y sería interesante saber la evolución muchos años después. Se puede considerar que, como muchos llegan a la insuficiencia renal terminal y son trasplantados, van a tener que recibir inmunosupresores entonces y, si tomándolos previamente se evita o pospone esta situación, su uso estaría justificado.

Es de destacar el que se haya hecho un estudio genético en todos los casos, para descartar posibles factores que alteren la respuesta al tratamiento, como serían las mutaciones del gen *NPHS2* o *WT1*, y así obviar terapéuticas inútiles⁵.