

Tratamiento corticoesteroide extendido versus estándar en el debut del síndrome nefrótico primario

Laura Beaudoin¹ , Maximiliano Ferraris¹ , Leticia Pacheco Hernández¹ , Alejandro Balestracci¹ 

RESUMEN

Introducción. El tratamiento estándar del debut del síndrome nefrótico primario (SNP) consiste en 8 semanas de prednisona; alternatively, se postuló que prolongar el tratamiento a 12 semanas se asocia con menos recaídas. Nuestro objetivo fue evaluar si la incidencia acumulada (IA) de recaídas a los 2 años fue menor con el tratamiento prolongado.

Población y métodos. Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con SNP seguidos 2 años, agrupados según el tratamiento inicial recibido.

Resultados. Se incluyeron 37 pacientes por esquema. El tiempo hasta la primera recaída fue similar ($p = 0,63$) y la IA de recaídas a los 2 años fue del 75,6 % con el tratamiento estándar y del 72,9 % ($p = 0,79$) con el prolongado; riesgo relativo 0,96 (IC95% 0,73-1,26). La sobrevida libre de recaídas en los 2 años de seguimiento también fue semejante (rango logarítmico = 0,51).

Conclusión. La IA de recaídas a los 2 años fue similar con ambos esquemas terapéuticos.

Palabras clave: síndrome nefrótico; corticoesteroides; duración de la terapia; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10534>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10534.eng>

Cómo citar: Beaudoin L, Ferraris M, Pacheco Hernández L, Balestracci A. Tratamiento corticoesteroide extendido versus estándar en el debut del síndrome nefrótico primario. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410534. Primero en Internet 19-DIC-2024.

¹ Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Laura Beaudoin: beaudoinmarialaura@gmail.com

Consideraciones éticas: se obtuvo aprobación del Comité de Ética local (9543/23). Fecha de aprobación: 04/01/2022. N° de registro 6410.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-8-2024

Aceptado: 18-10-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico primario (SNP) es la patología glomerular más frecuente en pediatría, con una incidencia mundial de 1,5-16,9 por cada 100 000 niños por año.¹ En 1960 se postuló como tratamiento inicial un curso de 8 semanas de corticoides (prednisona 2 mg/kg/día durante 4 semanas y luego 1,5 mg/kg en días alternos durante 4 semanas), el cual ha sido universalmente aceptado y sigue utilizándose en muchos países, incluido el nuestro.^{1,2} Sin embargo, dado que el 80 % de los pacientes que responden al esquema inicial (corticosenesibles) tienen recaídas, años más tarde se propuso prolongarlo a 12 semanas (2 mg/kg/día 6 semanas + 1,5 mg/kg en días alternos 6 semanas), con el objetivo de consolidar la remisión.³ Sin embargo, muchos de los estudios que compararon estos esquemas presentaron resultados contradictorios y deficiencias metodológicas. Por otro lado, la última actualización de las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2024 sostiene que no hay evidencia suficiente para elegir entre 8 y 12 semanas de tratamiento y, en la misma línea, el consenso de síndrome nefrótico de la Sociedad Argentina de Pediatría propone el uso de ambos esquemas en forma indistinta.^{2,4}

El objetivo primario de este estudio fue evaluar si la incidencia acumulada (IA) de recaídas a los 2 años de seguimiento en los pacientes que fueron tratados inicialmente con el curso prolongado (12 semanas) fue menor a la de los pacientes que recibieron el estándar (8 semanas). Secundariamente, analizamos si el tratamiento prolongado disminuyó el tiempo hasta la primera recaída, así como su impacto en el curso de la enfermedad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con SNP. Dado que desde la incorporación del tratamiento prolongado como opción terapéutica en nuestro servicio se han utilizado ambos esquemas indistintamente, se revisaron las historias clínicas de pacientes con debut de SNP que hubieran cumplido 2 años de seguimiento hasta enero de 2020. Los pacientes se seleccionaron en forma consecutiva desde dicha fecha hacia atrás hasta reunir el tamaño muestral, tomándose para cada paciente el día del debut como fecha de inicio de ingreso a la cohorte. Criterios de inclusión: edad 1 a 16 años al debut

y seguimiento mínimo de 2 años. Criterios de exclusión: tratamiento previo al debut con corticosteroides u otros inmunosupresores, indicadores de SN secundario, pacientes corticorresistentes y aquellos biopsiados con histología no compatible con SNP.

Variables de estudio

La variable de exposición fue el tratamiento recibido en el primer episodio: 1) esquema estándar (prednisona 2 mg/kg/día 4 semanas + 4 semanas 1,5 mg/kg en días alternos), o 2) esquema prolongado (tratados a similares dosis durante 6 semanas continuo y 6 en días alternos). El evento de interés fue la recaída y el fin de seguimiento 2 años del debut.

Recolección de datos

Se recolectó de las historias clínicas: edad, sexo, dosis de prednisona (o su equivalente) recibida, tiempo de tratamiento (días), tiempo hasta la primera recaída (días), número de recaídas, uso de otros inmunosupresores, efectos adversos secundarios a corticoides y hallazgos histológicos (si se efectuó biopsia renal).

DEFINICIONES

SNP: hipoalbuminemia y proteinuria masiva, en ausencia de indicadores de SN secundario.²

Recaída: proteinuria en tira reactiva $\geq ++$ o proteinuria/creatininuria ≥ 2 , en ausencia de infección.²

Corticosenesibilidad: remisión de la proteinuria durante 3 días consecutivos.²

Recaída frecuente: > 2 recaídas en 6 meses o >3 en un año.²

Corticodependencia: 2 recaídas consecutivas al descender los corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión.²

Consideraciones estadísticas

Dado que se comunicó una IA de recaídas el 30 % menor con el esquema prolongado,^{3,5} para evidenciar dicha diferencia eran necesarios 37 pacientes por grupo (potencia 80 %, confianza 95 %). Este tamaño también fue suficiente para el objetivo secundario, ya que el tiempo promedio hasta la primera recaída fue de 134 días con el tratamiento estándar y de 222 con el prolongado,⁵ siendo necesarios 19 pacientes por grupo (potencia 80 %, confianza 95 %) para detectar dicha diferencia. Las variables continuas carecieron de distribución normal (Shapiro-Wilk) y se expresaron como mediana (intervalo

intercuartílico). Las variables categóricas se informaron según frecuencia de presentación y/o porcentaje. La comparación entre grupos se realizó con la prueba de Wilcoxon, χ^2 o exacta de Fisher, según correspondiera. Se estimó la IA de recaídas a los 2 años para ambos grupos con su riesgo relativo. Se analizó la supervivencia (sobrevivida libre de recaídas) con método de Kaplan-Meier y se comparó con la prueba de rango logarítmico. Nivel de significación $p < 0,05$. Se analizó con Statistix 7. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética.

RESULTADOS

Se revisaron 95 historias clínicas de pacientes con síndrome nefrótico; de ellas, 74 fueron elegibles y se incluyeron en el estudio (37 tratamiento estándar y 37 prolongado). Ambas cohortes fueron comparables en edad

y sexo. El tiempo hasta la remisión y hasta la primera recaída fue similar, al igual que el número de recaídas por paciente entre ambos tratamientos en los 2 años de seguimiento (*Tabla 1*). La IA de recaídas a los 2 años fue del 75,6 % para el grupo de tratamiento estándar y del 72,9 % para el del prolongado ($p = 0,79$); riesgo relativo 0,96 (IC95% 0,73-1,26) (*Tabla 2*). La supervivencia libre de recaídas en los 2 años de seguimiento también fue comparable (*Figura 1*). La dosis acumulada de corticoesteroide, el curso de la enfermedad y el requerimiento de otros inmunosupresores también fue similar (*Tabla 1*). Fueron biopsiados 2 pacientes del grupo estándar (ambos enfermedad por cambios mínimos) y 4 del grupo prolongado (2 glomerulopatía proliferativa mesangial y 2 esclerosis focal y segmentaria). La presencia de efectos adversos no pudo analizarse por registro inconsistente en las historias clínicas.

TABLA 1. Características de los pacientes al debut de síndrome nefrótico primario y efectos del tratamiento corticoesteroide estándar versus prolongado en el curso de la enfermedad

Variable	Tratamiento estándar (n = 37)	Tratamiento prolongado (n = 37)	p-valor
Edad, años	4 (2,83-6,12)	3,83 (2,58-5,7)	0,57
Sexo masculino, n (%)	22 (59,5)	20 (54,1)	0,63
Tiempo hasta la remisión, días	13,5 (8-18)	12 (9,5-18,5)	0,98
Tiempo hasta la primera recaída, días	80 (49-171,5)	102,5 (57,2-172)	0,63
Dosis de prednisona	4040 mg/m ² (2951-8483)	5151,5 mg/m ² (4033,75-8143,75)	0,36
Número de recaídas	3 (1-5)	3 (0-4,5)	0,28
Curso clínico a los 2 años, n (%)			
Episodio único	8 (21,7)	12 (32,5)	0,29
Recaídas infrecuentes	13 (35,1)	10 (27)	0,45
Recaídas frecuentes/corticodependencia	16 (43,2)	15 (40,5)	0,28
Pacientes tratados con otros inmunosupresores, n (%)			
Ciclofosfamida	13 (35,1)	11 (29,7)	0,8
> 1 fármaco	-	3 (8,1)	

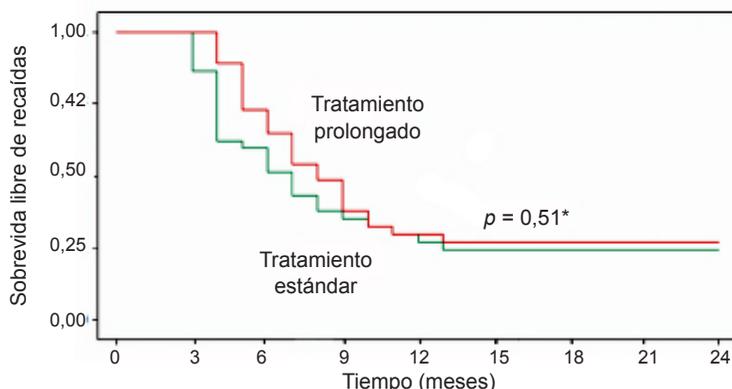
Variables continuas expresadas como mediana e intervalo intercuartílico y categóricas como frecuencia de presentación (n) y porcentaje (%).

n: número.

TABLA 2. Número de recaídas en pacientes con síndrome nefrótico primario a los 6, 12 y 24 meses de acuerdo a la duración del tratamiento corticoesteroide inicial

Tiempo	Tratamiento estándar (n = 37)		Tratamiento prolongado (n = 37)		p-valor	Riesgo relativo (IC95%)
	Recaída	Sin recaída	Recaída	Sin recaída		
0 - 6 meses	18 (48,6 %)	19 (51,4 %)	13 (35,1 %)	24 (64,9 %)	0,23	0,72 (0,41-1,25)
> 6 - 12 meses	27 (72,9 %)	10 (27,1 %)	26 (70,2 %)	11 (29,8 %)	0,79	0,96 (0,72-1,28)
> 12 - 24 meses	28 (75,6 %)	9 (24,4 %)	27 (72,9 %)	10 (27,1 %)	0,79	0,96 (0,73-1,26)

IC95%: intervalo de confianza del 95%, n: número.

FIGURA 1. Supervivencia libre de recaídas en los 24 meses de seguimiento en pacientes con síndrome nefrótico primario de acuerdo a la duración del tratamiento corticosteroide inicial

*Log-rank test.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue que la IA de recaídas a los 2 años de seguimiento fue similar entre ambas cohortes. Ehrich y colaboradores en 1993 observaron por primera vez que el esquema prolongado disminuía significativamente la tasa de recaídas logrando una remisión sostenida del 49 % a los 2 años de seguimiento.³ Estos resultados alentaron al uso del esquema prolongado en muchos centros; sin embargo, estudios posteriores mostraron resultados dispares. Como se observa en la *Tabla 3*, que reúne los estudios publicados

hasta la fecha sobre el tema, predominan aquellos que no encontraron diferencias entre ambos tratamientos.^{3,6-11} Además, un reciente metaanálisis, si bien encontró una mayor tasa de recaída con el esquema estándar durante el primer año de seguimiento, en la evaluación a los 2 años fue similar.¹² Notablemente, dicho metaanálisis también reveló que la tasa de remisión con el tratamiento prolongado fue marcadamente inferior (23 %) a la comunicada en el estudio pivotal de Ehrich (49 %).^{3,12} Nuestros resultados apoyan las observaciones que indican ausencia de beneficio con el

TABLA 3. Estudios que evaluaron el efecto del tratamiento corticosteroide estándar y prolongado al debut en pacientes con síndrome nefrótico primario

Autores	Año	Número de pacientes (estándar vs. prolongado)	Diseño	Seguimiento	Resultado primario	Beneficio terapéutico con esquema prolongado
Ehrich y col. ³	1993	37 / 34	Ensayo clínico	2 años	Recaída a los 2 años 81 % (estándar) vs. 51 % (prolongado); $p < 0,05$	Sí
Ksiazek y col. ⁶	1995	44 / 68	Ensayo clínico	2 años	Recaída a los 2 años 27,3 % (estándar) vs. 20,6 % (prolongado); $p > 0,05$	No
Norero y col. ⁷	1996	27 / 29	Ensayo clínico	18 meses	Recaída a los 18 meses 78 % (estándar) vs. 69 % (prolongado); $p = 0,77$	No
Lande y col. ⁸	2001	82 / 69	Cohorte retrospectiva	1 año	Recaída al año 84,1 % (estándar) vs. 72 % (prolongado); $p = 0,08$	No
Moundekhel y col. ⁹	2012	46 / 46	Ensayo clínico	1 año	Recaída al año 72 % (estándar) vs. 30 % (prolongado); $p = 0,026$	Sí
Paul y col. ¹⁰	2014	31 / 41	Ensayo clínico	1 año	Recaída al año 64,5 % (estándar) vs. 73,2 % (prolongado); $p = 0,696$	No
Lucchetti y col. ¹¹	2023	61 / 66	Cohorte retrospectiva	2 años	Recaída a los 2 años 90,1 % (estándar) vs. 83,9 % (prolongado); $p = 0,079$	No
Presente estudio	2024	37 / 37	Cohorte retrospectiva	2 años	Recaída a los 2 años 75,6 % (estándar) vs. 72,9 % (prolongado); $p = 0,79$	No

tratamiento prolongado.^{6-8,10-12} La IA de remisión fue similar tanto al año como a los 2 años de seguimiento. La latencia hasta la primera recaída también fue semejante con ambos tratamientos, en conformidad con los hallazgos de otros autores.^{3,10} Por consiguiente, este estudio refuerza que el esquema prolongado al debut no modifica la evolución del SNP. Asimismo, dado que otros estudios que evaluaron tratamientos aún más prolongados (> 12 semanas) tampoco demostraron beneficio,^{1,5,13} pareciera que el esquema inicial de 8 semanas es suficiente.

El presente estudio aporta información de nuestro país sobre el tema; esto es relevante porque recientemente se reconocieron implicancias genéticas en el SNP por cambios mínimos, lo cual podría limitar la extrapolación de resultados de poblaciones con trasfondo genético diferente.¹⁴ Además, en los pocos pacientes biopsiados, la histología fue compatible con SNP, lo que confirma una adecuada clasificación de los pacientes incluidos. Entre sus limitaciones debe mencionarse que, dada la naturaleza retrospectiva, la selección del esquema empleado estuvo a cargo del médico tratante; para minimizar un posible sesgo de selección incluimos todos los pacientes en forma consecutiva y no por profesional interviniente. Si bien la dosis acumulada de corticoide fue similar a los 2 años entre ambos grupos, consistentemente con lo observado por otros autores,¹¹ no pudimos evaluar la presencia de efectos adversos por falta de adecuado registro en las historias clínicas. A pesar de esto, enfatizamos la importancia de la evaluación sistemática de la toxicidad esteroide en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La IA de recaídas a los 2 años fue similar con ambos esquemas de tratamiento. Tampoco se observó beneficio entre los dos esquemas en términos de supervivencia libre de recaídas, curso de la enfermedad o dosis acumulada de corticoide. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes y seguimiento más extendido permitirán obtener conclusiones definitivas. ■

REFERENCIAS

1. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:11800.
2. Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(3):277-84.
3. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Europ J Pediatr*. 1993;152(4):357-61.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. Public Preview Draft. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/04/KDIGO-2024-Nephrotic-Syndrome-in-Children-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>
5. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):824-7.
6. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84(8):889-93.
7. Norero Vodnizza C, Delucchi BMA, Lagos Rodríguez E, Rosati MP. Cuadro inicial del síndrome nefrótico primario del niño: evaluación a 18 meses de dos esquemas de tratamiento con prednisona. *Rev Med Chil*. 1996;124(5):567-72.
8. Lande MB, Gullion C, Hogg RJ, Gauthier B, Shah B, Leonard MB, et al. Long versus standard initial steroid therapy for children with the nephrotic syndrome. A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(4):342-6.
9. Moundekhel S, Khan GS, Afridi U. Management of Nephrotic Syndrome: ISKDC versus APN. *PJMHS*. 2012;6(1):212-5.
10. Paul SK, Muinuddin G, Jahan S, Begum A, Rahman MH, Hossain MM. Long versus standard initial prednisolone therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Mymensingh Med J*. 2014;23(2):261-7.
11. Lucchetti L, Gatto A, Gianviti A, Vivarelli M, Emma F, Massella L. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome at onset: a comparison between 8- and 12-week regimens in everyday clinical practice. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(7):2101-6.
12. Schijvens AM, Teeninga N, Dorresteijn EM, Teerenstra S, Webb NJ, Schreuder MF. Steroid treatment for the first episode of childhood nephrotic syndrome: comparison of the 8 and 12 weeks regimen using an individual patient data meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2849-59.
13. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int*. 2015;87(1):225-32.
14. Dufek-Kamperis S, Kleta R, Bockenbauer D, Gale D, Downie ML. Novel insights in the genetics of steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2165-75.