

**Prednisona en dosis única y fraccionada en el síndrome nefrótico infantil**

**Single and fractionated dose of prednisone on infantile nephrotic syndrome**

**Dr. Oscar Pérez Morales, Dr. José Alvarez Curtis, Dra. Rebeca Escobar Casas, Dra. Isabel Miranda Funcia**

Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

**Fundamento:** la producción de hormonas está regida por determinados ritmos biológicos y circadianos. La prednisona es el tratamiento de elección para el síndrome nefrótico por daño mínimo. Si se coordina el ritmo biológico y el tratamiento, es posible modificar la efectividad de este.

**Objetivo:** comparar la efectividad de una dosis única, coordinada con el ritmo circadiano y dosis fraccionada.

**Método:** se administró dosis única de prednisona a un grupo de pacientes y dosis fraccionada a otro. A los resultados se les aplicó la prueba de probabilidad exacta de *Fisher* y *t* de *Student*. Se tomó un nivel de significación de  $\alpha = 0,05$ .

**Resultados:** con la dosis única las complicaciones fueron menos frecuentes, se acortó el tiempo de desaparición de la proteinuria y disminuyó el costo de hospitalización.

**Conclusiones:** la dosis única de prednisona tuvo ventajas al compararla con la dosis fraccionada.

**DeCS:** PREDNISONA/uso terapéutico; SÍNDROME NEFRÓTICO; RESULTADO DEL TRATAMIENTO; NIÑO.

## ABSTRACT

**Background:** the production of hormones is governed by certain biological and circadian rhythms. Prednisone is the treatment of choice for minimal damage by nephrotic syndrome. If the biological rhythm and treatment is coordinated, it is possible to modify its effectiveness.

**Objective:** to compare the effectiveness of a single dose coordinated with circadian rhythm and fractional dose.

**Method:** a single dose was administered to a group of patients and fractional dose to another one. To the results, was applied the Fisher's exact probability test and Student's t test. A significance level of  $\alpha=0.05$  was selected.

**Results:** with the single dose, complications were less frequent; the time of disappearance of proteinuria was shortened and decreased the cost of hospitalization.

**Conclusions:** single dose of prednisone had advantages compared with fractional doses.

**DeCS:** PREDNISONE/therapeutic use; NEPHROTIC SYNDROME; TREATMENT OUTCOME; CHILD.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades glomerulares tienen diversas formas de presentación; el síndrome nefrótico es una de ellas.<sup>1, 2</sup> En niños, la variedad más frecuente se caracteriza por cambios histológicos mínimos en el glomérulo con el microscopio de luz.<sup>3, 4</sup> El grupo de Estudio Colaborativo Internacional sobre Enfermedades Renales de los Niños (ISKDC, por sus siglas en inglés), emplea la siguiente definición de síndrome nefrótico: presentación clínica con edema y oliguria, proteinuria mayor de 1g/m<sup>2</sup>/día, hipoalbuminemia inferior de 25 g/L e hipercolesterolemia.<sup>5</sup>

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico de esta enfermedad es con drogas esteroideas, y de ellas la más usada es la prednisona. Existen varios esquemas para su administración; el que se emplea en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña es el del ISKDC: prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 4 semanas, seguido de 40 mg/m<sup>2</sup> en días alternos por cuatro semanas.<sup>6-8</sup>

Los corticosteroides presentan conocidos efectos adversos que pueden aparecer particularmente en los niños que presentan recurrencias frecuentes y por lo tanto requieren ciclos múltiples.<sup>9-11</sup> La corticoterapia es desde hace décadas el pilar básico para el control de

los brotes del síndrome nefrótico.

El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión completa, y minimizar los efectos adversos de dicho tratamiento. Hay estudios que muestran que la dosis única administrada por la mañana es tan eficaz como las dosis divididas y que puede llevar a menos efectos secundarios.<sup>12</sup>

En biología, los ritmos circadianos (del latín *circa*, cerca y *dies*, día) son oscilaciones de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Los ritmos circadianos se sincronizan con los ritmos ambientales que poseen un valor de periodo entre 20 y 28 horas, como son los ciclos de luz. Son importantes para la actividad de todos los ejes hormonales, la regeneración celular, y la actividad cerebral, entre otras funciones. Existen procesos biológicos que están subordinados al ciclo circadiano, entre ellos, la producción de hormonas como cortisol y hormonas adrenocorticotropa, estimulante del tiroides, folículoestimulante y luteinizante, estradiol y renina. Algunos tejidos tienen sus propios ritmos. Estos tejidos incluyen a los de las glándulas suprarrenales.<sup>13</sup>

El ritmo circadiano del cortisol tiene secreción máxima en las primeras horas de la mañana (amanecer) y mínima hacia las 23 horas.

La concentración de cortisol plasmático en los humanos es mínima alrededor de medianoche y aumenta después de despertar; después existe una caída a lo largo del día. El sueño inhibe las suprarrenales, así, al administrar la prednisona acabado de despertar, cuando aún están inhibidas, no se produce una inhibición farmacológica de la glándula, por lo que las reacciones adversas son menores.<sup>14</sup>

Los objetivos del tratamiento en el síndrome nefrótico son: obtener su remisión lo más rápidamente posible, disminuir el número de recaídas y evitar o disminuir los efectos indeseables de la terapéutica.

La periodicidad del tratamiento esteroideo en coordinación con el reloj corporal, podría aumentar su eficacia y disminuir sus reacciones adversas en forma significativa.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención terapéutica analítico prospectivo en la sala de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña de Camagüey.

Desde enero del 2007 hasta septiembre del 2010, se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de síndrome nefrótico, tanto de debut como de recaída. A los pacientes de los dos grupos –debut y recaída- se les asignó tratamiento con

dosis única o fraccionada según el orden en que ingresaron, uno fraccionada y la siguiente única, hasta tener 25 pacientes con cada tipo de dosis. En caso de no cumplir algún paciente con los criterios de inclusión, la dosis correspondiente se asignó al próximo ingreso.

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes ingresados por síndrome nefrótico de debut o recaída.
2. Edad: 1 a 18 años.
3. Período de estudio: enero del 2007 a septiembre del 2010.
4. No antecedentes de enfermedad renal familiar.
5. No antecedentes, signos ni síntomas de enfermedad sistémica.
6. Función renal normal al alta.
7. Desaparición de la proteinuria en las primeras ocho semanas de tratamiento
8. Para los pacientes en recaída: no antecedentes de tratamiento con corticosteroides en las tres semanas previas al ingreso.
9. Para los pacientes en recaída: no antecedentes de corticorresistencia o corticodependencia.
10. Autorización de los familiares para incluir al niño en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que no cumplieron con uno o más de los criterios de inclusión.

**Técnicas y procedimientos:**

- 1) Al paciente con criterios de inclusión, en dependencia de su edad, y a su familiar, se les explicó el por qué del estudio, riesgos y posibles beneficios.
- 2) Tratamiento con dosis fraccionada: prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo: 60 mg), en 4 subdosis diarias, durante cuatro semanas. Posteriormente, si hubo desaparición de la proteinuria, 40 mg/m<sup>2</sup>/día en días alternos, en dosis única matinal, durante cuatro semanas. De no desaparecer la proteinuria se excluyó al paciente de la investigación por considerarlo corticorresistente.
- 3) Tratamiento con dosis única: prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo: 60 mg), en una sola dosis, al despertar en la mañana, durante cuatro semanas, seguidas de cuatro semanas a 40 mg/m<sup>2</sup>/día en días alternos, en dosis única. De no desaparecer la proteinuria se excluyó al paciente de la investigación por considerarlo corticorresistente.
- 4) Se analizó la orina de cada paciente diariamente, en horas de la mañana, con tiras reactivas.

5) Para conocer el momento de desaparición de la proteinuria, se analizó la orina de cada paciente, diariamente, en horas de la mañana, con tiras reactivas.<sup>15</sup> Se consideró ausencia de proteinuria cuando no hubo cambio de color en la tira reactiva.

6) El médico de asistencia, al alta del paciente, anotó toda la inflamación, que posteriormente se guardó en una base de datos, y se procesó para su tratamiento estadístico con el programa SPSS.

#### **Análisis estadístico:**

Se usaron las siguientes pruebas: variables cualitativas nominales dicotómicas: prueba de probabilidad exacta de Fisher; variables cuantitativas continuas: prueba t de Student. Se escogió un nivel de significación de  $\alpha = 0.05$ .

#### **Procedimientos éticos:**

No se incluyó en el estudio ningún paciente sin el consentimiento informado de la familia o tutor.

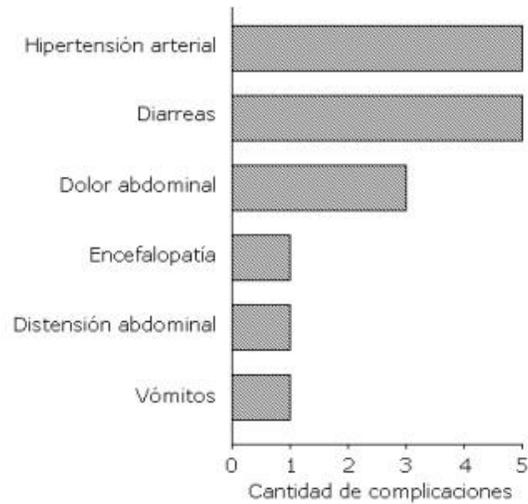
## **RESULTADOS**

Se estudiaron 50 pacientes, 31 del sexo masculino y 19 del sexo femenino. Dieciocho pacientes ingresaron en el debut de su enfermedad, y 32 durante una recaída.

El tiempo de desaparición de la proteinuria, para todos los pacientes, varió de un valor mínimo de 4 días a un máximo de 28, con un promedio de 11.3 días.

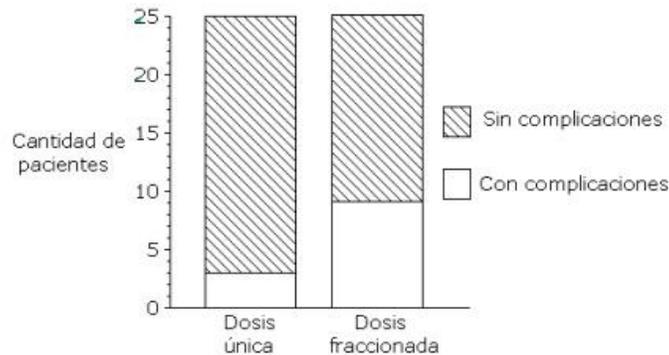
En los pacientes a los que se administró dosis única el tiempo de desaparición de la proteinuria varió de 3 a 18 días, con un promedio de 10.04 días. En los pacientes que recibieron dosis fraccionada, varió de 4 a 28 días, con un promedio de 12.6 días. La diferencia entre ambos fue significativa (t de Student:  $p < 0.05$ ).

Se presentaron complicaciones en 12 pacientes (24 % del total). (Figura 1)



**Figura 1.** Complicaciones durante el tratamiento con prednisona.

Tres pacientes presentaron complicaciones con dosis única y 9 con dosis fraccionada. (Figura 2)



**Figura 2.** Complicaciones aparecidas según el tipo de dosis de prednisona.

La diferencia en cuanto a la aparición de complicaciones de acuerdo con el tipo de dosis administrada fue significativa (Fisher:  $p < 0.05$ ).

Las más frecuentes fueron diarreas e hipertensión arterial. La asociación más llamativa fue la de hipertensión arterial y encefalopatía hipertensiva en un mismo paciente. De todas las complicaciones, seis pueden atribuirse al tratamiento esteroideo (hipertensión arterial y encefalopatía hipertensiva). Algunas de las otras complicaciones se considera fueron debido al tratamiento, pero en los pacientes estudiados no fue posible afirmarlo.

Cinco pacientes tuvieron hipertensión arterial después de comenzar el tratamiento con prednisona. Ningún paciente tuvo hipertensión arterial antes de comenzar el tratamiento.

Hubo diferencia significativa entre la aparición de complicaciones en los pacientes con dosis única y fraccionada (prueba de probabilidad exacta de Fisher:  $p < 0.05$ ).

Un paciente ingresado en la Sala de Nefrología cuesta, como promedio, \$64.57 (datos del Departamento de Economía, Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña) al día. Los pacientes a los que se administró dosis fraccionada tardaron, en total, 315 días en eliminar la proteinuria, mientras que los que recibieron dosis única tardaron 251 días.

## **DISCUSIÓN**

Galofré <sup>15</sup> tuvo un 94 % de respuesta al tratamiento con dosis única durante el primer mes de tratamiento, lo que es muy parecido a los resultados de este estudio, con el 100 % de respuesta en ese tiempo.

El tiempo de desaparición de la proteinuria fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron dosis fraccionada; en la bibliografía revisada no se encontró ninguna referencia a este aspecto en particular.

Los estudios de Hodson et al, <sup>16</sup> Durán, <sup>8</sup> y el grupo de neurología pediátrica <sup>18</sup> muestran que la dosis única administrada al despertar en la mañana es tan eficaz como las dosis divididas y que puede llevar a un menor número de efectos secundarios de los corticosteroides. El Grupo Indio de Nefrología Pediátrica <sup>19</sup> tiene resultados similares. En este estudio no se hizo una diferenciación entre efectos secundarios y complicaciones de la enfermedad, y ambos se incluyeron como complicaciones; la dosis única se asoció a una frecuencia significativamente menor de la presencia de éstas.

Uno de los criterios fundamentales para decidir el alta hospitalaria es la desaparición de la proteinuria. El grupo de pacientes a los que se administró dosis fraccionada estuvieron ingresados en el hospital 64 días más que los de dosis única. Si se asume que de haberle administrado dosis única a los primeros, hubieran estado 64 días menos en el hospital, eso equivaldría a un ahorro de \$4 132.48. Este estimado es conservador, ya que el costo de un paciente nefrótico, sobre todo por los medicamentos empleados, es mayor que el del promedio de pacientes.

## **CONCLUSIONES**

En los pacientes estudiados, con el uso de la dosis única de Prednisona se disminuyó el tiempo de desaparición de la proteinuria, la frecuencia de complicaciones fue menor, y el costo de hospitalización fue más bajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Encina A. Síndrome Nefrótico en pediatría. *Pediatría* [Internet]. 2002 [citado 12 Abr 2011]; 4(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu>
2. Brenner B. Minimal change glomerulopathy. En: Brenner B, editor. *The Kidney. Nephrotic Syndrome*. 8va ed. Editorial Saunders: Boston Philadelphia; 2007.p.990-5.
3. Troche A, Martínez M, Mayor M, Matsumura K, Nunis M. Características clínicas y Anatomopatológicas de pacientes sometidos a Biopsia Renal en una sala de Nefrología Pediátrica. *Pediatría*. 2009; 36(1):35-45.
4. Noruega R, Madrigal G, Carranza A. Síndrome Nefrótico primario: Análisis clínico patológico. *Rev Cubana de Pediatr*. 2007; 79(3):47-56.
5. Gordillo G, Sebastián M. Síndrome Nefrótico. En: Gordillo PG, editor. *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Madrid. Elsevier Science; 2003.p.234-67.
6. Vogel A, Azocar P, Nazal V, Salas P. Actualizaciones en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev chilena de Pediatr*. 2006; 77(3):295-303.
7. Santos F. Protocolos de nefrología. Síndrome nefrótico. *Bol Pediatría*. 2006; 46(supl 1):19-23.
8. Durán S. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático. *Rev Cubana de Pediatr*. 2010; 82(1):508-15.
9. Proveda R. Esteroides en enfermedades glomerulares. Una actualización de los efectos favorables y desfavorables. *NefroPlus* [Internet]. 2009 [citado 12 Abr 2011]; 2(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php>
10. Simón E, Zamora I. Tratamiento del síndrome nefrótico del niño en los inicios del siglo XXI. *Nefrología*. 2003; XXIII(4):56-67.
11. Hodson E, Willis N, Craig J. Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños [Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 2008 [citado 12 Abr 2011]. Disponible en: <http://www.update-software.com>
12. Ekka B, Bagga A, Srivastava R. Single- versus divided- dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 1997; 11(5):597-9.
13. De Trot L. *Endocrinología*. T 3. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1983.
14. López A. Una revisión en profundidad sobre un concepto que no siempre se emplea con precisión. *Artículos-Pniedol Stress, Argentina* [Internet]. 2009 [citado 12 Abr 2011]; 14(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.intramed.net.contenidever.asp?contenidoID=60368>

15. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Univ Navarra. 2009; 53(1):9-18.
16. Hodson E, Craig J, Willis N. Evidence- based management of steroid- seusitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20(11):1523-30.
17. Peña A, Mendizábal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [Citado 16 de mayo de 2011] Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14\\_3.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_3.pdf)
18. Indian Pediatric Nephrology Group. Management of steroid-sensivite nephrotic syndrome. Revised guideline. Indian Pediatric. 2008; 45(1):203-15.

Recibido: 15 de febrero de 2012

Aprobado: 18 de junio de 2012

*Dr. Oscar Pérez Morales.* Especialista de I Grado en Nefrología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente de Nefrología. Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba. Email: [omp@hpc.cmw.sld.cu](mailto:omp@hpc.cmw.sld.cu)