

# ¿Es ciclofosfamida intravenosa superior a la combinación de azatioprina/metilprednisolona en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica a largo plazo?

Arends S, Grootsholten C, Derksen RH, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:966-73.

Análisis crítico: **Rodrigo Hernández-Loyola, Cristina Galeano-Álvarez, Carlos Quereda**  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):38-40

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12199

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto. En este trabajo se presentan los resultados del seguimiento a largo plazo del primer estudio holandés de nefropatía lúpica. En el texto se describe de forma resumida los aspectos concernientes al diseño del estudio y para conocer sus detalles es necesario acudir a la publicación original<sup>1</sup> de 2006.

## ■ Asignación

- Aleatorización estratificada por centro hospitalario.

## ■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

## ■ Ámbito

- 28 centros hospitalarios de Holanda.

## ■ Pacientes

- Se incluyeron 87 pacientes (septiembre de 1995 a septiembre de 2001) de edades comprendidas entre 18 y 60 años, que cumplieran 4 o más criterios de lupus eritematoso sistémico, con aclaramiento de creatinina > 25 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault), con nefritis lúpica (NL) proliferativa biopsiada (Clases III, IV, Vc o Vd de la OMS), última biopsia hasta un año antes del inicio.

## ■ Intervenciones

- Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento de inducción:
  - Grupo ciclofosfamida intravenosa (CFiv) (n = 50): pulsos de 750 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas (6 en total), seguido de pulsos cada 12 semanas (7 pulsos en total) asociado a prednisona oral (1 mg/kg/día) que se disminuyó gradualmente a 10 mg/día a los 6 meses.
  - Grupo azatioprina/metilprednisolona (AZA/MP) (n = 37) a dosis de 2 mg/kg/día de AZA asociado a 3 pulsos diarios de 1000 mg de MP repetidos a las 2 y 6 semanas, añadiéndose posteriormente prednisona oral (20 mg/día) que se disminuyó de forma gradual

a 10 mg/día a los 5 meses.

Tras 2 años, los 2 grupos fueron tratados con AZA (2 mg/kg/día) y prednisona oral (10 mg/día), con reducción gradual de ambos fármacos.

## ■ Variables de resultado

**Variable principal:** duplicación de la creatinina sérica más baja obtenida durante el seguimiento confirmada en 2 visitas consecutivas, con exclusión de otras causas.

**Variables secundarias:**

- Fracaso del tratamiento: duplicación de la creatinina sérica basal en la semana 12. En ese caso se cambiaba a los pacientes al otro grupo de tratamiento.
- Recaída renal: duplicación de la creatinina sérica, empeoramiento de la proteinuria o la combinación de ambos. En caso de una recaída, se repetía el tratamiento de inducción. Si este último fallaba o en el caso de una segunda recaída, se cambiaba al paciente al otro grupo de tratamiento.
- Enfermedad renal terminal.
- Mortalidad.

## ■ Tamaño muestral



Se estimaron necesarios 100 pacientes para la detección de una diferencia del 20 % entre ambos grupos, con una potencia del 80 % y un nivel de significación de 0,05.

## ■ Promoción

Estudio financiado por Dutch Kidney Foundation, Dutch Arthritis Association y NWO-AGIKO scholarship program.

## ■ Análisis basal de los grupos

La distribución de los grupos es asimétrica y los autores lo justifican por la estratificación por centros y la pequeña contribución de algunos. Salvo por ello, no hubo diferencias en las características basales de los pacientes entre ambos grupos. Se realizó el análisis de la variable primaria por intención de tratar.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

**Tabla 1. Resultados principales**

	AZA/MP	Cfiv	RR (IC 95 %)
Pacientes (n)	37	50	
Años de seguimiento (mediana, rango intercuartil)	9,6 (0,9-13,2)	9,6 (0,1-13,0)	
Perdidos de seguimiento n (%)	3 (8)	3 (6)	
Duplicación no sostenida de creatinina sérica n (%)	8 (22)	5 (10)	0,46 (0,16-1,30)
Duplicación sostenida de creatinina sérica n (%)	6 (16)	4 (8)	0,49 (0,15-1,62)
Fracaso del tratamiento primario n (%)	1 (3)	0 (0)	
Recaída renal n (%) <sup>a</sup>	14 (38)	5 (10)	0,26 (0,10-0,67)
- Duplicación de creatinina	4 (11)	3 (6)	
- Proteinuria	9 (24)	2 (4)	
- Ambos	1 (3)	0 (0)	
Tasa de recaída renal (por 100 pacientes-año)	5,5	1,2	
Segunda recaída renal n (%)	6/12 (50)	1/4 (25)	
Enfermedad renal crónica terminal n (%)	2 (5)	2 (4)	1,0 (0,18-5,67)
Fallecidos n (%)	6 (16)	5 (10)	0,62 (0,20-1,87)

<sup>a</sup>Diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con el grupo Cfiv.

AZA: azatioprina; Cfiv: ciclofosfamida intravenosa; IC: intervalo de confianza; MP: metilprednisolona; RR: riesgo relativo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de inducción con Cfiv fue superior a AZA/MP en la prevención de recaídas renales en pacientes con NL proliferativa, sin evidenciarse diferencias significativas en la proporción de pacientes con duplicación sostenida de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal o mortalidad entre ambos grupos de estudio.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico interesante que plantea una vez más la importancia de tener alternativas terapéuticas de inducción en el tratamiento de la NL, eficaces a largo plazo y con un mejor perfil de seguridad que el tratamiento con Cfiv. En este sentido son varios los trabajos que han comparado pautas de tratamiento de Cfiv con micofenolato mofetilo (MMF)<sup>2</sup>, con menor toxicidad gonadal; así como MMF con AZA, ofreciendo AZA la ventaja de poder administrarse durante la gestación<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo presenta algunas debilidades:

- Presenta un tamaño muestral pequeño que interfiere en la potencia del estudio y podría dificultar la detección de diferencias significativas entre ambos grupos.
- No se realizó enmascaramiento, si bien es cierto que las diferentes vías de administración de los fármacos habrían dificultado el mantenimiento del ciego.
- La estratificación por centros hospitalarios y la aportación de escasos pacientes por parte de algunos centros pudieron influir en la distribución asimétrica de los grupos de tratamiento ( $n = 50$  Cfiv vs  $n = 37$  AZA/MP), pero, según explican los autores, esta circunstancia no habría afectado a la potencia del estudio.
- El estudio incluye pacientes de raza caucásica en su mayoría, por lo que estos resultados son difícilmente extrapolables a otras etnias, máxime cuando la etnia no caucásica se asoció como predictor independiente de duplicación de creatinina en el tiempo en el análisis multivariante.

En cuanto a los resultados del estudio, existen algunos puntos negativos o, cuanto menos, controvertidos:

- Los pacientes incluidos presentaban un aclaramiento de creatinina estimado medio por encima de 60 ml/min, por lo que estos resultados no serían extrapolables en pacientes con formas más agresivas. Además, la proporción de pacientes con deterioro severo de la función renal fue pequeño. Los autores lo interpretan como éxito terapéutico, tanto la repetición del tratamiento de inducción en caso de recaída renal, como cambio al tratamiento alternativo en caso de fallo de tratamiento; con recuperación funcional en una gran parte de los pacientes.
- En el estudio se incluyen formas de NL heterogéneas que se agrupan en dos categorías; clases III o Vc y clases IV y Vd. La distribución de estas categorías entre ambos grupos de tratamiento fue similar y no se detectó diferente respuesta entre los dos grupos de tratamiento.
- Los autores afirman que la biopsia de protocolo dos años después del diagnóstico no aporta información adicional acerca de la evolución renal a largo plazo tras el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, en el estudio se rebiopsiaron menos de la mitad del los pacientes incluidos y hay que recordar que todos estos pacientes presentaban patrones histológicos diferentes, con pronóstico y curso clínico diferente (NL tipos III, IV, Vc y Vd de la OMS).
- No se especifica la proporción de pacientes que tuvieron que cambiar al tratamiento alternativo en caso de fracaso de este.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefrología clínica

**Subtema:** Nefropatía lúpica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Azatioprina. Prednisona. Ciclofosfamida. Duplicación de creatinina. Proteinuria. Recaída renal. Enfermedad renal crónica terminal. Mortalidad

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO de RECOMENDACIÓN:** Débil

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al.; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:732-42.
2. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
3. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al.; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.