

¿Tiene el tratamiento con tacrolimus asociado a esteroides una eficacia comparable a los pulsos de ciclofosfamida en la inducción de remisiones en la nefropatía lúpica?

Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:235-44.

Análisis crítico: **Alfons Segarra**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11273

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de dos pautas de inducción de remisión en la nefropatía lúpica: tacrolimus asociado a esteroides frente a pulsos de ciclofosfamida asociados a esteroides.

■ Asignación

- Asignación no estratificada por centro, realizada centralmente por ordenador.

■ Enmascaramiento

- Estudio abierto para pacientes y médicos.

■ Ámbito

- Se realizó en 9 centros de nefrología de China.

■ Pacientes

- Participaron en el estudio 81 pacientes con lupus eritematoso sistémico (criterios ACR), con edades comprendidas entre 14 y 65 años, con nefropatía lúpica de tipos III, IV y V aislada o asociada (V/III o V/IV), diagnosticada por biopsia renal en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio. Se excluyó a los enfermos con creatinina > 4 mg/dl, afección neurológica, infección grave, diabetes mellitus, mujeres embarazadas o con negativa a contracepción y a los enfermos que hubieran recibido tratamiento con otros inmunosupresores durante el mes previo a la inclusión.

■ Intervención

Grupo 1, n = 42: tacrolimus a una dosis inicial de 0,05 mg/kg/día dividida en dos dosis, que se administraron cada 12 horas. La dosis se ajustó posteriormente para mantener unos niveles valle de entre 5 y 10 ng/ml durante 6 meses.

Grupo 2, n = 39: 6 dosis de ciclofosfamida administrada en pulsos mensuales a una dosis inicial de 750 g/m² que posteriormente se ajustó para mantener un recuento de leucocitos entre 2,5-4 x 10⁹. La dosis de ciclofosfamida se redujo un 25% en pacien-

tes mayores de 60 años y en enfermos con creatinina sérica > 3,4 mg/dl.

Ambos grupos recibieron la misma pauta de esteroides, consistente en una dosis inicial de prednisona (o equivalente) de 1 mg/kg (dosis máxima: 60 mg/día), con reducción de 10 mg/día cada 2 semanas hasta 40 mg/día, 5 mg/día cada 2 semanas hasta 10 mg/día. Esta última dosis se mantuvo durante los 6 meses de seguimiento.

■ Variables de resultado

Principal: remisión completa a los 6 meses.

Secundarias: respuesta al tratamiento (incluyendo remisión parcial y completa), cambios en parámetros analíticos (proteinuria, albumina sérica y niveles de C3) y efectos adversos.

■ Tamaño muestral

- Fue diseñado como un estudio de no inferioridad para demostrar que tacrolimus es, por lo menos, tan eficaz como ciclofosfamida en la inducción de remisiones. El tamaño muestral se estimó asumiendo un 70% de remisiones en el grupo ciclofosfamida a los 6 meses y un 80-90% de remisiones en enfermos tratados con tacrolimus, según datos de un estudio piloto previo. Con una estimación de pérdidas del 10%, se calcula un tamaño muestral necesario de 80 enfermos por grupo de tratamiento; finalmente, a pesar de ampliar el período de reclutamiento, se reclutó un total de 81 enfermos.

■ Patrocinio

Financiado con fondos procedentes del Scientific Committee of Guangdong province, Department of Health, Guangzhou City, Ministry of Education, People's Republic of China y 5010 Clinical Program of Sun Yat-sen University.

El tratamiento con tacrolimus fue cedido por Astellas, pero la compañía no intervino ni en el diseño ni en la realización del estudio, ni tampoco en el análisis de los resultados.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No se objetivan diferencias basales entre los grupos en relación con la edad, el sexo, la clase histológica, los índices de actividad y cronicidad, la creatinina sérica, la proteinuria o el índice de actividad sistémica del lupus.

Variable principal

Se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Variable principal

	Grupo TACRO (n = 42)	Grupo CICLO (n = 39)
Perdidos	3 (7,14%)	5 (12,8%)
Variable principal: remisión completa	22 (52,3%)	15 (34,1%)
RAR (%) (IC 95%)	-13,9 (-35,4 – 7,6%)	
RRR (%) (IC 95%)	-36% (-122 – 17%)	
NNT (IC 95%)	-8 (14 a -3)	

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa de riesgo.

Variables secundarias

Al final del período de seguimiento de 6 meses, no se apreciaron diferencias significativas en el porcentaje de enfermos con respuesta al tratamiento (incluyendo remisión parcial y completa) ni tampoco en la evolución de la proteinuria y la albúmina sérica. Los niveles de C3 fueron significativamente más elevados en los enfermos tratados con tacrolimus.

Efectos secundarios

La incidencia de diabetes *de novo* fue similar en ambos grupos. Los enfermos del grupo ciclofosfamida presentaron mayor frecuencia de leucopenia y síntomas gastrointestinales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En combinación con prednisona, el tratamiento con tacrolimus es al menos tan eficaz como la administración de *bolus* de ciclofosfamida asociada a prednisona en la inducción de remisión completa en la nefropatía lúpica, y tiene mejor perfil de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, con diseño apropiado, en el que se evalúa la hipótesis de no inferioridad de tacrolimus frente a ciclofosfamida en enfermos con nefropatía lúpica de distintos grados histológicos, tratados con la misma pauta de prednisona. No se describen pérdidas de seguimiento no justificadas. Desde un punto de vista metodológico, hay que destacar algunos aspectos que son de especial interés:

1. En los criterios de inclusión, la edad aparece como un criterio restrictivo y acotado entre 14 y 65 años, sin que los autores justifiquen la razón.
2. Si bien la definición de la variable de desenlace principal es clara y concisa y coincide con la descrita en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados con otras pautas de inducción, la definición de las variables de remisión renal secundarias (remisión parcial y resistencia al tratamiento) se basan en límites arbitrarios fácilmente intercambiables. Es discutible que enfermos con proteinuria de 2,9 g tras 6 meses de tratamiento se hallen en remisión parcial, mientras que aquellos con proteinurias de 3,1 o 3,2 g deban ser catalogados como resistentes. Pequeños cambios en los puntos de corte darían resultados muy distintos en cuanto al porcentaje de enfermos con resistencia al tratamiento. Por este motivo, los datos del estudio deberían considerarse únicamente sólidos en lo que respecta a la variable de remisión completa y, de hecho, los autores restringen sus conclusiones a ésta. Por otra parte, se echa de menos un subanálisis de respuesta en función de la función renal inicial y de la intensidad de la proteinuria basal, y un análisis multivariado para analizar predictores inde-

pendientes de remisión. Este aspecto es muy importante ya que, aunque uno de los criterios de exclusión es la presencia de creatinina > 4 mg/dl, no se describe el número de enfermos del grupo de tacrolimus que basalmente presentaba insuficiencia renal. Dado el conocido potencial nefrotóxico de tacrolimus, parece poco defendible que la pauta de inducción de elección para enfermos con nefropatía lúpica e insuficiencia renal sea el tratamiento con anticalcineurínicos antes que la ciclofosfamida o el micofenolato mofetil, y, tal y como están presentados los datos del estudio, no es posible saber si se indicó tratamiento con tacrolimus a enfermos con cifras de creatinina elevada. Aunque el diseño deja abierta esta posibilidad, las cifras de creatinina basales parecen indicar que la mayor parte de los enfermos incluidos presentaba función renal normal o sólo levemente alterada. De lo contrario, sería difícil entender la baja incidencia de nefrotoxicidad observada. Si esta apreciación es cierta, debería ser considerada en las conclusiones, en las que se debería explicitar que los resultados sólo parecen aplicables a los enfermos con niveles de función renal equiparables a los incluidos en el estudio. Estos aspectos son muy difíciles de apreciar en el estudio, ya que tanto en la tabla 1 como en la figura 3 de la publicación original los resultados de las variables se presentan tras transformación logarítmica, lo que si bien puede tener una justificación estadística clara, no parece muy acertado en términos de claridad de la presentación de los datos en las tablas y figuras.

3. Cuando se analiza el porcentaje de respuesta en función del tipo histológico de nefropatía, la probabilidad de remisión completa a los 6 meses en enfermos con nefropatías de tipo III y IV es aproximadamente del 50%, cifra muy similar a la descrita en la mayor parte de los ensayos clínicos tras la fase de inducción. Por el contrario, en el subtipo V puro o asociado a lesiones III y IV, se observa una tendencia bastante clara a un mayor número de respuestas en el grupo tacrolimus. Este dato es similar al descrito en estudios previos, si bien los resultados no tienen significación, por falta de poder estadístico.
4. Los criterios de exclusión también tienen importancia, ya que se excluye a enfermos con creatinina > 4 mg/dl, lo que impide generalizar los resultados al conjunto de los enfermos con nefropatía lúpica y restringe las posibles conclusiones al subgrupo de enfermos con nefropatía lúpica que cumplen los criterios de inclusión considerados en el estudio.

En lo que respecta a perfil de seguridad, llama la atención que la mortalidad en el grupo de ciclofosfamida sea elevada (3%). Los enfermos del grupo de ciclofosfamida presentan mayor incidencia de leucopenia y síntomas gastrointestinales. La incidencia de hiperglicemia (cercana al 20% en ambos grupos) es asimismo muy elevada y claramente superior a la descrita en estudios previos tras la fase de inducción. Dado que no hay diferencias significativas entre ambos grupos, la variable que en teoría podría tener una mayor relación con la hiperglicemia sería el tratamiento con esteroides.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En enfermos con nefropatía lúpica (deberían especificarse los límites de función renal, si son relevantes, e idealmente aportar datos de subanálisis por intensidad y proteinuria) el tratamiento con tacrolimus, en asociación con prednisona, es al menos tan eficaz como la administración de *bolus* de ciclofosfamida asociada a prednisona en la inducción de remisión completa en la nefropatía lúpica, y tiene mejor perfil de seguridad.

■ NOTA METODOLÓGICA

Estrategias de análisis de los resultados de un ensayo clínico aleatorio

Las formas más habituales de analizar los resultados de un ensayo clínico aleatorio (ECA) son tres: el análisis por intención de tratar, el análisis de casos válidos o por protocolo y el análisis de «el peor de los casos».

En el análisis por intención de tratar (el más habitual), cada paciente es analizado en el grupo al que ha sido asignado de inicio, independientemente de que no cumpliera con la intervención que se analiza. Es el único tipo de análisis que conserva las ventajas que se adquieren mediante la asignación aleatoria de los sujetos de estudio. Su aspecto más destacado es que los grupos son comparables en su composición en todas las variables, excepto en el factor de intervención que es objetivo del estudio. La asignación aleatoria consigue que muchas variables que son potenciales factores de confusión, ya sean conocidas o no, se distribuyan de manera equilibrada entre ambos grupos. De este modo, su efecto de confusión queda anulado o mitigado. Este tipo de análisis es también el que más se asemeja en realidad de la práctica clínica diaria, ya que contempla el hecho de que con frecuencia los pacientes no cumplen de manera íntegra el tratamiento que les ha sido prescrito, o bien simplemente lo rechazan. En un ECA, se reclutan habitualmente enfermos muy seleccionados que suelen ser buenos cumplidores, y las condiciones de administración de una intervención determinada son muy controladas y distintas de las que acon-

tecen en la práctica clínica diaria. Por ello, el análisis por intención de tratar, al incluir a los pacientes en los que, a pesar de ser no cumplidores, se ha podido medir la variable de respuesta, permite una mayor aproximación a la práctica médica y reduce (pero en modo alguno suprime) la diferencia siempre existente entre eficacia (resultados en los sujetos del ECA) y efectividad (resultados obtenidos con la misma intervención en la práctica clínica diaria).

En el análisis por casos válidos o «por protocolo», sólo se incluye a los participantes en los que se ha podido medir la variable de respuesta y que, además, han cumplido adecuadamente la intervención que les fue asignada. Esta estrategia presenta varias limitaciones que es preciso considerar. En primer lugar, la asignación aleatoria tiende a producir grupos comparables en todas las variables, excepto en el factor de estudio. Al excluir pacientes del análisis puede suceder que los grupos de comparación que terminan los tratamientos asignados de manera adecuada ya no sean equiparables en cuanto a la distribución de estas variables. Por ello, el análisis por casos válidos no preserva las ventajas de la aleatorización. En segundo lugar, excluir a pacientes del análisis de los resultados disminuye el tamaño muestral, lo que conlleva riesgo de disminución de la potencia del estudio y, en consecuencia, puede aumentar el error de tipo beta, es decir, la no detección una asociación estadísticamente significativa en la muestra cuando en realidad ésta sí existe en la población.

La estrategia de análisis en función de «el peor de los casos» puede ser útil en los estudios en los que se ha producido pérdida de sujetos en los cuales, además, no ha podido determinarse la variable de respuesta. Es importante tener en cuenta que estas pérdidas, además, pueden ser fuente de sesgos si tienen relación con la intervención objeto de estudio. El análisis del peor de los casos, en síntesis, consiste en suponer que todos los pacientes perdidos del grupo donde la mayor parte de sus miembros han registrado un resultado positivo han presentado un resultado negativo, y todos los pacientes del grupo donde la mayor parte de sus miembros han obtenido un resultado negativo evolucionan de forma positiva. Tras hacer esta suposición, se vuelven a calcular los resultados del estudio. Si tras analizar dicho supuesto los resultados no varían, podemos concluir que las pérdidas no han sido suficientes para causar un sesgo que invalide los resultados de la investigación. En cualquier caso, debe considerarse que es muy difícil que los resultados de un estudio superen el supuesto de «el peor de los casos» si las pérdidas son superiores al 20%.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Nefropatía lúpica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Ensayo clínico controlado. Nefropatía lúpica de tipos III, IV y V. Terapia de inducción. Tacrolimus. Ciclofosfamida parenteral. Eficacia. Seguridad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Argimón JM, Jiménez J. Sujetos a incluir en el análisis. En: Argimón JM, Jiménez J (eds.). Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: Ediciones Doyma, SA; 1991. p. 177-85.
2. Sackett DL, Straus ShE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Tratamiento. En: Sackett DL, Straus ShE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (eds.). Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE. 2ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, SA; 2001. p. 91-134.