

¿Son los corticoides orales eficaces y seguros en el tratamiento de la nefropatía IgA en riesgo de progresión?

Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al; TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy. The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:432-42.

Análisis crítico: Ángel M. Sevillano, Eduardo Gutiérrez*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):33-35

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, iniciado en mayo de 2012 y finalizado en noviembre de 2015 de manera prematura (el tiempo de seguimiento mínimo programado de los enfermos era de 5 años, y finalmente fue de 2,1 años) tras análisis intermedio, por la alta incidencia de efectos adversos en el grupo tratado. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT01560052.

■ Asignación

- Aleatorizaron en proporción 1:1 mediante un interfaz de un sitio web encriptado y protegido con contraseña.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Más de 100 centros de China y Australia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Diagnóstico de nefropatía IgA (NlgA) primaria mediante biopsia renal. Una tasa de filtrado glomerular (TFGe) de entre 20 y 120 ml/min/1,73m² (CKD-EPI) y proteinuria > 1 g/día.

■ Criterios de exclusión

Edad menor de 14 años; haber recibido tratamiento inmunosupresor sistémico el año anterior al reclutamiento; necesidad o contraindicación por parte del médico tratante del paciente de una terapia basada en esteroides; presión arterial > 160/110 mmHg.

■ Intervenciones

Se cribaron 523 pacientes. Tras 4-12 semanas de ajuste de tratamiento hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (b-SRAA), los 262 pacientes que fueron

adherentes al tratamiento, mantuvieron una TFGe entre 20 y 120 ml/min/1,73m² y presentaron una proteinuria > 1 g/día se aleatorizaron en 2 grupos:

- Grupo tratamiento (GT) (n = 136): 0,6-0,8 mg/kg/día de metilprednisolona oral durante 2 meses y después descenso de 8 mg/mes hasta su suspensión en 4-6 meses (en total, 6-8 meses de tratamiento).
- Grupo placebo (GP) (n = 126): placebo con misma pauta de inducción y descenso.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Evento combinado consistente en descenso del 40% de la TFGe basal y/o aparición de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y/o fallecimiento por causas renales.

■ Variables secundarias

Muerte por cualquier causa, tasa de descenso de la TFGe durante el seguimiento, proteinuria mediana ajustada por tiempo.

■ Tamaño muestral

- Estimado en 750 pacientes, para conseguir un poder > 90% de detectar una reducción del riesgo del 30% de la variable principal en el GT respecto al GP tras un seguimiento estimado de 5,5 años. Se usó test de *log-rank*, y se asumió una tasa anual de la variable principal del 12% en el GP.

■ Promoción

Trabajo financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia, el Proyecto de Investigación Clínica de la Universidad Central de la Salud de Pekín y el Instituto de Investigación de la Salud Canadiense. La medicación fue proporcionada por laboratorios Pfizer. Los financiadores no intervinieron en el diseño, desarrollo, escritura, ni publicación del estudio. Los investigadores reflejaron sus conflictos de intereses.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con edad media de 38,6 años. Basalmente, la TFGe fue de $60 \pm 24,8$ y $58,6 \pm 25,2$ ml/min/1,73m², la proteinuria, de 2,55 y 2,22 g/día, la prevalencia de microhematuria, del 62,2 y el 61,1% y de hipertensión arterial, del 52,2 y el 41,3% en GT y GP, respectivamente. Existió un mayor porcentaje de pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73m² en GP (el 8,2 frente al 12,2%). Los hallazgos histológicos según la clasificación de Oxford fueron similares en los 2 grupos, con datos de cronicidad en ambos: GT S1 en el 71,2% y T1-T2 en el 61,2%, y GP S1 en el 72,4% y T1-T2 en el 65,1%.

Variable principal

La variable principal —descenso del 40% de la TFGe/ERCT/muerte por causas renales— ocurrió más frecuentemente en GP ($p = 0,02$). En GT ($n = 136$) ocurrió en 8 pacientes (5,9%) y en GP ($n = 126$), en 20 (15,9%) (reducción absoluta de riesgo: 0,37%, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,17-0,85; diferencia de riesgo: 10%, IC del 95%, 2,5-17,9).

Variables secundarias

No existió diferencia en la tasa de fallecimientos por cualquier causa (GT, 1,5% frente a GP, 0,8%; $p > 0,9$). En el GT fue menor la tasa de descenso de la función renal ($-1,79$ [$-4,74$ a $1,16$] frente a $-6,95$ [$-10,68$ a $-3,21$]; $p = 0,03$) y la proteinuria mediana ajustada por tiempo ($1,37$ [$1,18$ - $1,56$] frente a $2,36$ [$2,06$ - $2,66$]; $p < 0,01$).

Efectos secundarios

El número de enfermos que presentaron efectos adversos graves fue superior en GT (20 frente a 4; $p = 0,001$), sobre todo de carácter infeccioso (11 frente a 0; $p < 0,001$). Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, que afectaron a 4 enfermos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en otros efectos secundarios típicos del tratamiento con esteroides, como la aparición de diabetes o la afectación ósea.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Entre los pacientes con NlgA y proteinuria ≥ 1 g/día, el tratamiento con corticoides orales se asoció con un incremento de los efectos adversos graves, sobre todo infecciones. Aunque los resultados mostraron potenciales beneficios sobre la función renal y la proteinuria, no se pudieron obtener conclusiones definitivas dada la finalización precoz del estudio.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NlgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo y la evolución renal a largo plazo de los enfermos que la padecen puede ser mala. El tratamiento más adecuado en esta entidad sigue en debate. Existe consenso en el uso de b-SRAA para conseguir una proteinuria < 1 g/día, dado su papel en la progresión de la enfermedad renal¹. Además, las guías KDIGO recomiendan administrar un ciclo de corticosteroides de 6 meses en el caso de que el objetivo de proteinuria no se alcance con dosis máximas toleradas de b-SRAA. En la bibliografía hay trabajos a favor y en contra de este abordaje².

En el estudio TESTING, el uso de corticosteroides orales en pacientes considerados de alto riesgo de progresión tras un correcto ajuste del tratamiento b-SRAA mostró en el GT beneficios sobre los parámetros renales, pero a su vez una elevada tasa de infecciones, que ocasionó la finalización precoz del trabajo.

La inclusión de pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73m² y la existencia de datos de cronicidad en la histología según la clasificación de Oxford hacen que los resultados de este estudio se deban tomar con cautela, ya que los enfermos con insuficiencia renal crónica establecida son los que menos se benefician y más efectos adversos sufren con el tratamiento inmunosupresor².

En este estudio, el GT no recibió profilaxis antibiótica con trimetoprima/sulfametoxazol, tal como recomiendan algunos trabajos en pacientes tratados con esteroides a altas dosis³. Quizás este abordaje permitiera mantener los efectos beneficiosos del tratamiento esteroideo disminuyendo la tasa de infecciones.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con un tamaño muestral inferior al calculado como adecuado y un tiempo de seguimiento inferior al planeado (2,1 frente a 5 años), lo que limita su poder para detectar sus riesgos y beneficios. Además, la mayoría de los enfermos son de raza asiática, cuya evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento podría ser diferente a la de otras etnias.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidente con la de los autores. Se deben realizar nuevos ensayos clínicos, con una mejor estratificación de los enfermos según sus factores de riesgo, para decidir si deben recibir tratamiento con esteroides.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento de la nefropatía IgA

Subespecialidad: Nefrología clínica y glomerulopatías

Palabras clave: Nefropatía IgA. Proteinuria. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Progresión de la enfermedad renal. Corticosteroides. Efectos adversos. Infecciones

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford : http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177-83.
2. Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:25-33.
3. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:644-9.