

¿Qué efecto y seguridad tiene la ciclosporina a dosis bajas, en monoterapia o asociada a esteroides, utilizada como inducción y como tratamiento a largo plazo de la nefropatía membranosa idiopática con síndrome nefrótico?



E. Alexopoulos, A. Papagianni, M. Tsamelashvili, M. Leontsini, D. Memmos

Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-3132

Análisis crítico: X. Fulladosa

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio clínico cuasiexperimental prospectivo, con 2 grupos de tratamiento, sin aleatorización, abierto, unicéntrico. Período inicial de tratamiento de 12 meses, con un seguimiento medio posterior añadido en tratamiento de 26 meses.



Asignación: No aleatoria, con asignación de grupo de tratamiento según criterios clínicos o de preferencia del paciente.



Enmascaramiento: Estudio abierto.



Ámbito: Hospitalario (*Hippokraton General Hospital, Thessaloniki, Grecia*).



Pacientes: Cincuenta y un pacientes adultos que cumplían los criterios de diagnóstico histológico de nefropatía membranosa, idiopática, con síndrome nefrótico (proteinuria > 3 g/24 h, albuminemia < 3 g/dL) y creatinina sérica (Cr) ≤ 2 mg/dL (177 μmol/L). Grupo combinación: Ciclosporina (CsA) + esteroides (ST), n = 31; grupo monoterapia: CsA, n = 20. Criterios clínicos para aplicar monoterapia: antecedentes de enfermedad péptica gastroduodenal sangrante o no, intolerancia gástrica a los ST, osteoporosis significativa, hiperglicemia leve o intolerancia a la glucosa, cataratas o retención del paciente al tratamiento con ST.



Intervención: Dos períodos de intervención: A) «Tratamiento inicial» (12 meses): decisión e inicio del tratamiento inmediatamente después del diagnóstico. Grupo «combinación»: CsA 2-3 mg/kg/día ajustando a niveles sanguíneos valle de 100-200 ng/mL durante 12 meses; ST 0,6 mg/kg/día con reducción gradual hasta 10-15 mg/día a los 6 meses manteniéndolo hasta los 12 meses. Grupo «monoterapia»: CsA a la misma dosis y ajuste que en el primer grupo. B) «Tratamiento largo plazo» (a partir de los 12 meses), sólo en los pacientes en remisión parcial o completa a los 12 meses de tratamiento. Grupo «combinación» (n = 26): reducción de la CsA a dosis de mantenimiento de 1-1,5 mg/kg/día sin ajuste por niveles sanguíneos; reducción de la dosis de ST a 0,1 mg/kg/día. Grupo «monoterapia» (n = 17): CsA a la misma dosis y ajuste que en el otro grupo. Tratamiento de la hipertensión arterial con IECA o ARA-II permitido pero no controlado. No fijan un límite diana de control de la tensión arterial.



Variables de resultado: No definidas explícitamente. Analizan el porcentaje de remisiones parciales y completas, así como de recidivas del síndrome nefrótico. Definen remisión completa (RC) a la reducción de la proteinuria ≤ 0,3 g/24 h; remisión parcial (RP) al descenso de proteinuria ≥ 50% y < 3 g/24 h con función renal estable; recidiva al incremento de la proteinuria ≥ 50% o reparación del síndrome nefrótico tras conseguir RC o RP. Analizan también la evolución de la función renal mediante determinación de la Cr, y la incidencia de efectos secundarios.



Tamaño muestral: No se planteó el cálculo del tamaño muestral.

Promoción: No se declara promoción ni conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Período «tratamiento inicial»: A pesar de la no aleatorización, los grupos tratados no mostraban diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, hipertensión, proteinuria, albuminemia, función renal ni lesiones histológicas tubulointersticiales. El grupo «combinación» presentaba una proteinuria media de 5,1 g/24 h y una Cr media de 1,2 mg/dl, mientras en el grupo «monoterapia» eran de 4,9 g/24 h y 1 mg/dl respectivamente. Período «tratamiento largo plazo»: no mostraban diferencias significativas en cuanto a proteinuria, Cr y dosis de CsA. El grupo «combinación» presentaba una proteinuria media de 1,1 g/24 h y una Cr media de 1,3 mg/dl, mientras en el grupo «monoterapia» eran de 1,1 g/24 h y 1,1 mg/dl respectivamente.

Variable principal	Grupo «combinación» (n = 31)	Grupo «monoterapia» (n = 20)
Tratamiento inicial		
RC 6 m	6 (19%)	1 (5%)*
RP 6 m	20 (64%)	16 (80%)*
Remisión global 6 m	26 (83%)	17 (85%)*
RC 12 m	11 (35%)	4 (20%)*
RP 12 m	15 (48%)	13 (65%)*
Remisión global 12 m	26 (83%)	17 (85%)*
Niveles medios de CsA	211 ± 41 (153-267) ng/mL	195 ± 180 (127-305) ng/mL*
Tratamiento a largo plazo	n = 26, seguimiento 26 ± 16 m	n = 17, seguimiento 18 ± 7 m
Recidivas	4 (15%)	8 (47%) p < 0,05

Los niveles medios de CsA en las recidivas eran significativamente menores que en las no-recidivas (72 ± 48 ng/mL vs 194 ± 80 ng/mL, p < 0,03).

Las recidivas respondieron favorablemente a un incremento de las dosis de CsA.

Variables Secundarias

Cr sérica sin alteraciones significativas al final del tratamiento inicial ni al final del seguimiento.

Efectos Secundarios

Hipertensión de novo (n = 6), nefrotoxicidad funcional (Δ Cr basal ≥ 30%) reversible tras la reducción de la CsA (n = 13), hirsutismo (n = 25), aspecto cushingoides y leve hiperglicemia (n = 11, 10 en grupo combinación, 1 en grupo monoterapia). No valoran significancias estadísticas entre grupos. No mencionan infecciones.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Dosis bajas de CsA en combinación o no con esteroides durante 12 meses son eficaces para inducir remisión en un significativo porcentaje de pacientes con nefropatía membranosa con síndrome nefrótico y Cr ≤ 2 mg/dL (177 μmol/L). El tratamiento a largo plazo es útil para mantener la remisión, siempre que se utilicen dosis mínimas de CsA de 1,4-1,5 mg/kg/día, y los niveles valle en sangre no sean < 100 ng/mL.

CLASIFICACIÓN

Nefrología membranosa. Síndrome nefrótico. Tratamiento. Ciclosporina. Esteroides. Nivel de evidencia: 2c. Grado de recomendación: B.

COMENTARIOS

Se trata de un estudio en el que se pretende valorar el efecto de la CsA, sola o asociada a esteroides, como tratamiento de la nefropatía membranosa con síndrome nefrótico sin insuficiencia renal severa. Aunque usan la CsA a dosis bajas (2-3 mg/kg/día), los niveles sanguíneos valle que manejan están incluso por encima de los que marcan en su protocolo. Observan una alta incidencia de remisiones globales (83-85%), sin diferencias entre la asociación o no a ST. A pesar de que distribuyen los pacientes incluidos en dos grupos (CsA con o sin ST) el diseño utilizado dista de ser el de un ensayo aleatorizado: la asignación del tratamiento no es aleatoria, sino que se fundamenta en motivos clínicos de intolerancia, contraindicación absoluta o relativa o reticencia del paciente a los esteroides. Este sistema de selección puede introducir los sesgos suficientes como para valorar con dudas y extrema cautela los resultados de la comparación entre el tratamiento con CsA sola o CsA asociada a ST (*ver nota metodológica*)¹. Además, cuenta con dos problemas añadidos: no deja un período de observación con tratamiento conservador antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, con lo que no valora dentro de su porcentaje de remisiones aquellas remisiones espontáneas que pueden producirse en los primeros 6-12 meses del inicio de la enfermedad, y no define ni controla

el número de pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina-II. Sin embargo, el estudio aporta una interesante información acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con CsA a dosis bajas en esta entidad clínica. Describen una buena respuesta a los 12 meses, y sustentan que el mantenimiento del tratamiento con CsA (asociada o no a ST) a dosis menores ayuda a mantener la remisión sin comprometer la función renal al menos hasta los 2,5-3 años totales de tratamiento. Desgraciadamente no hay control histológico evolutivo para valorar signos de nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínico (*ver nota clínica*)², dato que daría gran información y un marcado valor añadido al estudio. La incidencia de recidivas globales fue del 28%, siendo mayor con CsA sola que con la asociada a ST, con todas las dudas expuestas anteriormente respecto a este resultado. El mayor número de recidivas sí que se centró sobre todo en aquellos pacientes que mantenían unos niveles sanguíneos de CsA valle más bajos (< 100 ng/mL, límite que aconsejan no traspasar). Las recidivas repondían favorablemente a un incremento de la dosis de CsA, de tal forma que todos los pacientes en remisión a los 12 meses se mantenían en remisión al final del seguimiento.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este estudio, por sus limitaciones de diseño, no permite concluir si es mejor CsA sola o asociada a ST. Sin embargo, apoya la CsA como tratamiento eficaz para obtener remisión en la nefropatía membranosa con síndrome nefrótico sin disfunción renal importante, y su utilización a largo plazo para el mantenimiento de la remisión, con una buena tolerancia clínica y sin mayor disfunción renal al menos en tratamientos de 3 años.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. LOS ESTUDIOS CUASIEXPERIMENTALES (X. Fulladosa)

La investigación cuasiexperimental sería aquella en la que existe una *intervención*, una *respuesta* y una *hipótesis* para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o bien no existe grupo control propiamente dicho. Es un tipo de investigación que comparte gran parte de las características de un experimento, pero las comparaciones en la respuesta de

los sujetos se realizan entre grupos *no equivalentes*, es decir, grupos que se pueden diferenciar en muchos otros aspectos además de la intervención. La principal dificultad será llegar a diferenciar los efectos específicos del tratamiento de aquellos efectos inespecíficos que se derivan de la falta de comparabilidad de los grupos al inicio y durante el estudio, lo que compromete la validez interna del estudio.

NOTAS CLÍNICAS

2. NEFROTOXICIDAD POR CICLOSPORINA (X. Fulladosa)

Es bien conocido el potencial nefrotóxico, no solo hemodinámico sino también crónico, de la CsA, el cual ha sido bien estudiado sobre todo en el campo del trasplante renal. Estudios realizados con biopsias de protocolo a los 10 años del trasplante renal han observado que prácticamente el 100% de los casos presentaban lesiones crónicas compatibles con nefrotoxicidad por anticalcineurínicos. Si se considerara que el tratamiento con CsA en la nefropatía membranosa

debiera mantenerse durante largo plazo para asegurar una remisión duradera del síndrome nefrótico, es evidente que estas lesiones provocadas por el propio tratamiento no deberían despreciarse.

REFERENCIAS

1. Nankivell BJ, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78(4): 557-65.