

¿En pacientes pediátricos con nefropatía lúpica proliferativa (III o IV) añadir hidroxiclороquina al tratamiento estándar disminuye la actividad lúpica sistémica o renal?

Gheet F, Dawoud H, El-Shahaby W, Elrifay S, Abdelnabi H. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2023;182:1685-95. doi: 10.1007/s00431-023-04837-0.

Análisis crítico: Matilde Gil Villena¹, Joan Pacheco Campello², Pedro José Ortega López²

¹Nefrología Infantil. Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

²Nefrología Infantil. Pediatría. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):33-37

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase III, prospectivo, controlado con placebo, con un tiempo de seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatorización adaptativa covariable. Se utilizaron contenedores numerados y sellados para ocultar la asignación.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Unicéntrico en el Hospital Universitario de Tanta, Egipto.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Niños ≤ 18 años.
- Diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (criterios SLICC) realizados *de novo* en el periodo de marzo de 2019 y diciembre de 2021.
- Diagnóstico de nefropatía lúpica por biopsia renal.
- Nefropatía lúpica III o IV, o mixta (III o IV con otra clase).

■ Criterios de exclusión

- Nefropatía lúpica I, II o V.
- Enfermedad renal crónica de grado 5.
- Evidencia de retinopatía en la presentación inicial.
- Neurolupus.
- Falta de adherencia al tratamiento y seguimiento.
- Enfermos graves.

■ Intervención

Se establecen dos grupos que reciben de base el *standard of care* de la nefropatía lúpica proliferativa (III o IV).

El grupo experimental se trata, además, con hidroxiclороquina (HCQ), 5 mg/kg/día y el otro, con placebo.

■ Variables de resultado

■ Variables primarias

- Actividad sistémica de la enfermedad: se utiliza la escala *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000* (SLEDAI) y se considera ausencia de actividad si SLEDAI < 4.
- Actividad renal. Definida por 3 escenarios:
 - Remisión parcial: disminución de la proteinuria al menos el 50% y menos de 3 g de proteinuria al día o índice de proteínas-creatinina (IPC) < 300 mg/mmol y función renal estable en el 10-15% de la basal.
 - Remisión completa: disminución de la proteinuria al menos el 50% y menos de 0,5 g de proteinuria al día o IPC < 50 mg/mmol y función renal estable en el 10-15% de la basal.
 - Sin remisión: no se ha alcanzado remisión parcial ni completa.

■ Variables secundarias

- Brotes de actividad lúpica (SLEDAI ≥ 4).
- *LN activity* (edema, proteinuria > 0,5 g al día, función renal disminuida).
- Efectos secundarios de la HCQ en 12 meses de seguimiento.

■ Tamaño muestral

Se estableció un tamaño muestral de 60 pacientes con ayuda del *software* G*Power 3.1.9, estableciendo una magnitud de efecto de 0,15, un error alfa de 0,05 y una potencia del 95%.

■ Promoción

The Science, Technology & Innovation Funding Authority en colaboración con The Egyptian Knowledge Bank.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

- Se constituyeron 2 grupos iniciales de 38 pacientes por grupo. Se excluyeron para el análisis los pacientes que no cumplieron el tratamiento o que perdieron el seguimiento, por lo que quedaron dos grupos de 30 pacientes cada uno.
- La exclusión por falta de cumplimiento del tratamiento fue mayor en el grupo HCQ que en el grupo placebo (5 frente a 2 pacientes).
- No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a los parámetros demográficos, analíticos e histo-patológicos.
- La actividad inicial de la enfermedad (referida con la media y desviación estándar del índice SLEDAI) fue igual entre los grupos, pero no se especificó cuántos pacientes de cada grupo se incluían en cada categoría de actividad que estratifica este índice.
- Aunque no fueron estadísticamente significativas, se observaron las siguientes diferencias:
 - Mayor proporción de mujeres en el grupo de tratamiento (ratio varón/mujer: 1:9 frente a 1:5).
 - Se incluyeron dos casos de clase mixta IV-V en el grupo de tratamiento y ninguno en el de placebo.
 - En el grupo placebo, la proteinuria inicial fue ligeramente mayor (mediana: 2,8 g/día [rango intercuartílico (RIQ): 1,4-5,1] frente a 2,2 g/día [RIQ: 1,3-4,3]).
 - El colesterol inicial fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento (media: 286,3 mg/dl ± 82,2 frente a 251,3 mg/dl ± 52,9).
- La proteinuria se refirió sin ajustar por superficie corporal y la creatinina como valor absoluto, sin cálculo de filtrado glomerular estimado.

Análisis de resultados de las variables principales

Para completar en análisis realizado en el artículo en cuanto a las variables principales, procedemos al cálculo de índices terapéuticos en función de los resultados de las variables principales en las tablas 1 y 2.

Análisis de resultados de las variables secundarias

Variable secundaria 1

Pacientes con brote sistémico de enfermedad (SLEDAI ≥ 4)

En la tabla del artículo original, en lo referente a los resultados de esta variable secundaria, no se aportan p en la tabla de resultados. Al hacer la tabla de contingencia 2 × 2 y calcular χ^2 , obtenemos p = 0,044 a los 12 meses, con lo que, al haber significación esta-dística, realizamos el cálculo de los índices terapéuticos tomando como evento las recaídas a los 12 meses (tabla 3).

Al hacer el análisis de sensibilidad, suponiendo que el evento (recaídas) sucede en el 100% de los pacientes perdidos del grupo de tratamiento con HCQ, los intervalos incluyen el cero y, por tanto, no tienen significación estadística.

Variable secundaria 2

LN activity (edema, proteinuria > 0,5 g al día, función renal disminuida)

En esta segunda variable secundaria, no encontramos descrito en el artículo el grado de edema en los distintos grupos, ni en la tabla de resultados ni en el texto. Se describen los valores, comparados entre ambos grupos, de proteinuria en 24 h y creatinina plasmática con una p = 0,031 y p = 0,108 respectivamente. Sobre la recaída a los 6 y a los 12 meses, en el artículo no se aporta un valor de p. Se calcula p sin encontrar significación estadística al elaborar la tabla de contingencia, por lo que no realizamos los ín-dices terapéuticos.

Variable secundaria 3

Efectos secundarios de la hidroxicloroquina en 12 meses de seguimiento

Los investigadores buscaron la aparición de efectos secundarios mucocutáneos (alopecia e hiperpigmentación) y oftalmológicos, explorando el fondo de ojo y la agudeza visual.

Tabla 1. Variable principal 1

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la «falta de actividad» a los 12 meses del tratamiento

IAB (%) (IC95%)	20% (-4,3-44,3%)
IRB (%) (IC95%)	40% (-8,7-114,7%)
NNT (IC95%)	5 (-23-2)

IAB: incremento absoluto del beneficio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRB: incremento relativo del beneficio; NNT: número necesario para tratar .

Tabla 2. Variable principal 2**Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la remisión completa a los 12 meses del tratamiento**

IAB (%) (IC95%)	20% (-4,8-44,8%)
IRB (%) (IC95%)	50% (-11,4-154%)
NNT (IC95%)	5 (-21-2)

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la remisión completa o la remisión parcial a los 12 meses del tratamiento

IAB (%) (IC95%)	13,3% (-1,5-28,1%)
IRB (%) (IC95%)	16% (-2,5-37,9%)
NNT (IC95%)	8 (-67-4)

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento que debe evitarse las recaídas a los 12 meses del tratamiento

RAR (%) (IC95%)	-10% (-23,8-3,8%)
RRR (%) (IC95%)	-75% (-97-110,8%)
NNT (IC95%)	10 (-4-26)

IAB: incremento absoluto del beneficio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRB: incremento relativo del beneficio; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Tabla 3. Cálculo de índices terapéuticos para variable secundaria 1

RAR (%) (IC95%)	-16,7% (-32,4- - 1%)
RRR (%) (IC95%)	-83,3% (-97,9-30,2%)
NNT (IC95%)	6 (3-100)

NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

- Efectos mucocutáneos a los 12 meses:
 - Tres casos de hiperpigmentación en el grupo de tratamiento frente a ninguno en el control.
 - Un caso de alopecia frente a 2 casos en el grupo de placebo.
 - Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Efectos oftalmológicos a los 12 meses:
 - Se objetivaron «cambios leves» (no se describen) en el fondo de ojo de 2 de los pacientes tratados con HCQ, aunque son normales todos los del grupo placebo. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
 - No hubo diferencias en la agudeza visual.

Otras variables

Los investigadores midieron y compararon entre los grupos los niveles de triglicéridos, colesterol, nitrógeno ureico en sangre (BUN), albúmina sérica, detección de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y complemento (C3 y C4).

A los 12 meses existieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de tratamiento en los niveles medios de triglicéridos, colesterol y anticuerpos anti-dsDNA.

Efectos secundarios

Descritos en el apartado de variables secundarias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el tratamiento adyuvante con hidroxycloroquina en niños diagnosticados de nefritis lúpica proliferativa (clases III, IV y IV-V) mejora el pronóstico renal, aumentando las tasas de remisión y disminuyendo las recaídas, todo ello con pocos efectos secundarios (hiperpigmentación y retinopatía leve).

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

- Se trata de un ensayo clínico de fase III unicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. El objetivo está claramente expuesto. Tras la lectura del artículo apreciamos limitaciones metodológicas que pasamos a detallar.
- En primer lugar, a la hora de hacer el cálculo del tamaño muestral no se especifica qué variable de resultado se ha tenido en cuenta para el cálculo de la magnitud del efecto. De esta forma no sabemos interpretar este parámetro ni si los grupos cuentan con los pacientes necesarios para la validez del estudio.
- En segundo lugar, en cuanto a los criterios de selección de la muestra, hay dos aspectos que cabe destacar.
 - Por un lado, en los criterios de exclusión entran los pacientes graves o *seriously compromised patients*. Los autores no definen las características de los pacientes de este grupo.
 - Por otro lado, incluyen como criterio de exclusión la pérdida del seguimiento o el abandono del tratamiento. Se utiliza un evento que sucede durante el seguimiento, con el estudio en marcha, para definir la población objetivo de estudio. Esto queda de manifiesto en el esquema CONSORT del ensayo. Tras valorar como aptos a 98 pacientes, se excluye a 24 pacientes inicialmente y queda un grupo de 76 que se distribuyen aleatoriamente en dos grupos de 38. De ellos, 8 pacientes en cada grupo se excluyen del análisis por ser malos cumplidores del fármaco o pérdida de seguimiento. Estos pacientes son, en realidad, pérdidas que se han excluido del análisis, realizado por grupos finales y no por intención de tratar, como veremos más adelante.
- En tercer lugar, en el apartado donde se definen las variables del estudio encontramos limitaciones.
 - Las variables principales están bien descritas.
 - Las variables secundarias no están bien definidas; en particular, la variable actividad de la nefropatía o *LN activity*. Se trata de una variable compuesta por la combinación de 3 elementos: edema, incremento de proteinuria > 0,5 g/día e *increased kidney functions*. Ninguno de los 3 elementos está bien definido. No hay conjunción o/y entre ellos. Interpretamos que *increased kidney functions* quiere decir en realidad creatinina en ascenso.
 - En cambio, encontramos un apartado de «recaída» en la exposición de resultados, que no se ha nombrado previamente como variable secundaria. Esto nos hace pensar que, en el planteamiento, cuando hablan de *LN activity*, se pueden estar refiriendo a recaída de la enfermedad a nivel renal. Así lo hemos interpretado en el análisis de resultados.
 - Todo ello genera una importante confusión a la hora de interpretar los resultados.
 - A este mismo respecto, consideramos una limitación importante, al tratarse de población pediátrica, el uso de algunas determinaciones en valores absolutos; en concreto, la proteinuria y la creatinina sérica como marcador de función renal. La proteinuria se recoge sin ajustar por superficie corporal y la creatinina sérica, como valor absoluto sin tener en cuenta que en el amplio rango de edad de la población pediátrica los valores de normalidad cambian. Se echa en falta el cálculo del filtrado glomerular estimado como índice funcional de mayor calidad.
- En cuarto lugar y como limitación importante de este estudio de cara a la validez interna, es el manejo de las pérdidas y el análisis realizado por grupos finales, y no por intención de tratar. El número de pérdidas en ambos grupos (21 %) es muy importante. Además, las pérdidas en el grupo de la intervención se produjeron por abandono del tratamiento experimental, hecho trascendente a la hora de analizar los resultados.
- Con las limitaciones metodológicas descritas hasta ahora, los resultados son de entrada poco valorables. Aun así, si nos adentramos en el estudio de los resultados observamos que:
 - Se analizan las dos variables principales (actividad sistémica medida por SLEDAI y actividad renal) y las tres secundarias (recaídas en forma de brote sistémico, recaída de actividad renal y efectos secundarios del tratamiento).
 - Los estudios estadísticos realizados proporcionan un grado de significación estadística para las comparaciones en ambos grupos de forma general para cada variable.
 - El problema surge cuando se intenta hacer un estudio pormenorizado por subgrupos cuando la comparación alcanza un grado de significación estadística. Resulta muy complicado hallar la explicación detallada en el artículo.
- A esto se añaden algunos elementos que nos han llamado la atención y que consideramos que son más «erratas» que limitaciones metodológicas.
 - El ya mencionado *increased kidney function* en el que asumimos que se refieren a un aumento de la creatinina sérica.
 - En la tabla 3, parece que están invertidos el orden, la media y las desviaciones estándar de la albúmina sérica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Por todas las razones expuestas con anterioridad consideramos que se trata de un ensayo clínico con graves limitaciones metodológicas. Este hecho hace que los resultados sean poco valorables pese a la significación estadística expuesta por los autores en el artículo. Pensamos que el ensayo aquí reflejado no tiene la repercusión clínica deseada ni es lo suficientemente sólido para tener una adecuada validez.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefritis lúpica

Subespecialidad: Nefrología pediátrica

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico en fase III

Palabras clave: Hidroxicloroquina. Nefritis lúpica. Pediatría

NIVEL DE EVIDENCIA: Muy baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [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).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.