



¿El tratamiento de mantenimiento con azatioprina y esteroides en la nefritis lúpica proliferativa puede sustituir al de ciclofosfamida y corticoides en términos de eficacia y seguridad?

C. Grootsholten, G. Ligtenberg, E. C. Hagen, A. W. Van den Wall Bake, J. W. de Glas-Vos, M. Bijl, K. J. Assmann, J. A. Bruijn, J. J. Weening, H. C. Van Houwelingen, R. H. Derksen, J. H. Berden

Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70(4): 732-42

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico con una mediana de seguimiento de 5,7 años.



Asignación: Centralizada y mediante ordenador, mediante un sistema de minimización para asegurar igualdad en las variables: centro, creatinina sérica, tipo histológico e inmunosupresión previa (ver nota metodológica).



Enmascaramiento: Estudio abierto para enfermos y médicos.



Ámbito: Grupo Holandés para el Estudio de la Nefritis Lúpica que incluye unidades de nefrología y reumatología de 30 hospitales.



Pacientes: Se incluyeron en el estudio 87 enfermos con LES con: 1) ≥ 4 criterios de LES de la Sociedad Americana de Reumatología; 2) 18-60 años; 3) aclaramiento de creatinina (Cr) > 25 ml/min; 4) nefritis lúpica proliferativa difusa (biopsia). En los casos con biopsia de clase IV o Vd debían incluir criterios de actividad (sedimento > 5 hematíes/campo; proteinuria $> 1,5$ g/día o deterioro de función renal (incremento de Cr $> 30\%$ de cifras basales). En las clases III o Vc, tanto criterios de actividad como deterioro de la función renal. **Criterios de exclusión:** 1) deterioro de función renal en el mes previo en tratamiento con citotóxicos; 2) infección activa; 3) Neoplasia < 5 años previos; 4) embarazo o negativa a utilizar anticoncepción; 5) hepatitis crónica activa o persistente o cirrosis; 6) Úlcus péptico; 7) leucopenia.



Intervención: Grupo I (n = 50): Ciclofosfamida (CF): N = 750 mg/m² IV en pulsos (1 al mes x 6 meses seguida de 1 cada 1,5 meses hasta un total de 13 bolus en 2 años) + Prednisona (1 mg/kg), descendiendo hasta 10 mg/día al 6º mes. Grupo II (n = 37): Azatioprina (AZA) (2 mg/kg/día) + 1.000 mg de 3-metil-prednisolona x 3 días ciclo que se repetía al final de la 2ª y 6ª semana + Prednisolona oral 20 mg/día, descendiendo hasta 10 mg/día al 6º mes (total 2 años). A los 2 años ambos grupos fueron tratados con Azatioprina (2 mg/kg/día) y Prednisona 10 mg/día. Al cuarto año, se aconsejaba bajar la dosis (Prednisona 10 mg/día alternos; Azatioprina 100 mg/kg/día), durante al menos 2 años más. Se realizó análisis por intención de tratar.



Variables de resultado: **Primaria:** aumento al doble de la Cr. **Secundarias:** fallo del tratamiento (incremento al doble de la Cr antes de la semana 12), recidiva, insuficiencia renal crónica terminal, efectos adversos y calidad de vida.



Tamaño muestral: Se estimó necesario incluir 100 pacientes para detectar una diferencia del 20% entre ambos grupos en la variable principal.

Patrocinio: Fundación Holandesa del Riñón y Liga Holandesa contra el reumatismo. Los autores declaran no estar sujetos a ningún conflicto de interés.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No se objetivaron diferencias basales en relación a los parámetros clínicos, biopsicos o de laboratorio.

Variable principal	Grupo CF (n = 50)	Grupo AZA (n = 37)
Perdidos	8 (6 por complicaciones, 1 falta de adhesión, 1 seguimiento)	5 (2 por complicaciones, 1 falta de adhesión, 2 seguimientos)
Variable principal: aumento al doble de Cr plasmática n (%)	2 (4%)	6 (16%)
Reducción absoluta del riesgo RAR (%) (IC 95%)		-12,2 (-25,3 a 0,8)
Reducción relativa del riesgo RRR (%) (IC 95%)		-3,05 (-17,93 a 13)
Riesgo relativo RR		4,1 (0,8 a 19)
Número necesario para tratar NNT (IC 95%)	NNTH 9 (NNTH 4 a infinito a NNTB 119)*	
Variable 2.ª recidiva	2 (4%)	10 (27%)
RAR (%) (IC 95%)		-23 (-38,3 a -7)
RRR		-5,76 (-28 a -0,57)
RR (IC 95%)		8,76 (-1,6 a 29)
NNT (IC 95%)		NNTH 5 (3 a 13)

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobe.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

Variables Secundarias

No diferencias entre ambos grupos al final del estudio, en relación a la evolución de la Cr plasmática, proteinuria; índice de actividad del lupus o parámetros de función ovárica.

Efectos Secundarios

Mortalidad CF 2 (4%) vs AZA 3 (8%) ns; IRCT CF 0 vs AZA 1 (2,7%) ns Infecciones (x 100 años-enfermo): CF 18 vs AZA 37, RR 1,4 (1,1 a 1,8); Infecciones por Herpes Zoster CF 13 vs AZA 12, RR 1,7 (1,2 a 2,5). En el análisis por intención de tratar ambos grupos sufrieron el mismo número de casos con fallo ovárico. Pero los dos casos del grupo Azatioprina habían sido tratados posteriormente con Ciclofosfamida por fracaso del tratamiento inicial.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

CF fue superior a AZA en relación a un menor índice de recidivas y de infecciones por el virus del Herpes. No existen a largo plazo diferencias entre los grupos en relación a los parámetros de función renal (proteinuria, creatinina). Pero dado que el estudio no alcanza la potencia estadística necesaria son necesarios nuevos estudios para aclarar este punto.

CLASIFICACIÓN

Lupus eritematoso. Nefropatía lúpica. Tratamiento. Ciclofosfamida. Azatioprina. Ensayo clínico controlado. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este es el primer ensayo clínico controlado que compara los resultados de tratar formas proliferativas de nefritis lúpica con un esquema convencional basado en la administración de Ciclofosfamida en bolus IV (13 durante 2 años), o con Azatioprina (2 mg/kg) durante el mismo tiempo, asociada a 3 ciclos de metilprednisolona IV (3.000 mg x 3). Ambos grupos fueron tratados con una dosis baja de Prednisona. El trabajo muestra que la probabilidad de doblar la Creatinina plasmática es mayor en los tratados con Azatioprina: 16% *versus* 4%, aunque no de forma significativa. También lo es la probabilidad de recidivas: 27% *versus* 4%: riesgo relativo 8,76 (1,6 a 29) que sí alcanza significación estadística.

Las infecciones por virus del Herpes Zoster fueron más frecuentes en el grupo con Azatioprina, especialmente durante los 6 primeros meses de tratamiento, lo que los autores atribuyen a la alta dosis de metilprednisolona, recibida por este grupo, hipótesis razonable que compartimos.

El principal efecto adverso del tratamiento con Ciclofosfamida es la inducción de esterilidad femenina por insuficiencia ovárica, habiendo sido previamente establecido que este efecto secundario es inferior en las tratadas con Azatioprina. En este trabajo un alto porcentaje de mujeres seguía tratamiento anovulatorio, constatándose 4 casos de insuficiencia ovárica, dos en cada una de las ramas del estudio. Sin embargo los dos casos del grupo Azatioprina, también había recibido Ciclofosfamida a la que habían sido cambiadas por fallo inicial del tratamiento.

El estudio es metodológicamente correcto, pero los autores no consiguieron incluir al número de pacientes necesario para conseguir el tamaño muestral estimado para detectar la diferencia esperada en la variable principal. La mediana de seguimiento (5,7 años), aunque insuficiente para el análisis de variables como el desarrollo de insuficiencia renal terminal o la aparición de neoplasias, si es suficiente para otras, como la aparición de recidivas, que es sabido que es uno de los condicionantes de evolución a la insuficiencia renal terminal.

Por tanto, hechas estas salvedades, podemos decir que esta pauta de Azatioprina es inferior en términos de eficacia/seguridad a la administración de Ciclofosfamida IV en bolus durante dos años.

Sin embargo, al final del periodo de observación no encuentran diferencias entre ambos grupos en los niveles de creatinina plasmática o proteinuria y después de una mediana de seguimiento de 6,3 años más del 80% de enfermos incluidos en la rama con Azatioprina no habían necesitado tratamiento con Ciclofosfamida por aparición de un brote de síndrome nefrótico o deterioro de función renal. Por tanto, la Azatioprina es una opción a considerar en mujeres que deseen preservar su función ovárica, asumiendo un riesgo razonable en la eficacia del tratamiento. Por otra parte, recientemente la Azatioprina se está utilizando con otras estrategias en la que ésta se introduce en la fase de mantenimiento de la remisión después de un periodo previo de tratamiento de inducción de la remisión utilizando ciclofosfamida o mofetil-micofenolato (*ver nota clínica*).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Asumimos en su totalidad las conclusiones alcanzadas por los autores del trabajo.

NOTAS METODOLÓGICAS

REPARTO ALEATORIO: TÉCNICAS DE REPARTO FIJAS O VARIABLES (F. García López)

El objetivo de la distribución aleatoria es conseguir que los distintos grupos de tratamiento posean las mismas características pronósticas, de modo que la única diferencia que haya entre los grupos sea el tratamiento recibido. El azar tiende a conseguir un reparto equitativo de las variables pronósticas conocidas y desconocidas entre los distintos grupos, sobre todo cuando el tamaño de la muestra es grande. Sin embargo, en ocasiones no se consigue esa similitud entre los grupos. Para evitar los posibles desequilibrios en el reparto aleatorio, los investigadores pueden recurrir a varias técnicas, técnicas de aleatorización fijas o técnicas de aleatorización adaptativas.

La técnica de aleatorización fija más común es la aleatorización estratificada, que consiste en hacer repartos aleatorios separados para los estratos de una variable pronóstica. Por ejemplo, si se piensa que la presencia de proteinuria es un factor pronóstico importante, se dividen los pacientes en dos estratos, aquellos con proteinuria y aquellos sin ella y en cada estrato se aplica un reparto aleatorio equitativo. De ese modo se consigue que en cada estrato se equilibre el número de sujetos que recibe cada tratamiento. Esta técnica es muy útil si el número de variables pronósticas para estratificar es reducido, pues en caso contrario, el número de estratos se multiplica y el reparto aleatorio se convierte en una tarea imposible. Si, por ejemplo, tomáramos cuatro variables, con 2, 3, 3 y 4 estratos cada una, el número total de estratos en donde aplicar el reparto aleatorio sería de $2 \times 3 \times 3 \times 4$, es decir, 72 estratos. Ni siquiera los ensayos con tamaños de muestra muy grande son capaces de conseguir suficientes sujetos en cada uno de los estratos. Por tanto, esta técnica sólo se efectúa con un número reducido de variables pronósticas. Además, se discute la utilidad de la aleatorización estratificada en ensayos grandes ya que la estratificación del análisis estadístico, mediante análisis de subgrupos, se considera equivalente. En la práctica, la única variable de estratificación de muchos ensayos multicéntricos

grandes es el centro u hospital del estudio, que no se presta a un análisis estadístico posterior.

Las técnicas de aleatorización adaptativas, por el contrario, modifican la probabilidad de reparto a los grupos conforme el ensayo se desarrolla. La aleatorización por el método de la moneda trucada es un tipo de aleatorización adaptativa. Otra técnica adaptativa, más frecuente, es la minimización, que intenta ir corrigiendo los desequilibrios en las variables pronósticas de los pacientes reclutados. Para poner un ejemplo extremo, si en un grupo de tratamiento hay pacientes con mayor edad y el siguiente paciente para reclutar es joven, este paciente iría al grupo de mayor edad, y si fuera mayor iría al otro grupo. En la práctica, este método se plantea cuando se quiere equilibrar a los pacientes con respecto a un número demasiado alto de variables pronósticas para poder hacer aleatorización estratificada. Al no establecerse estratos, se solventa el problema de acabar con estratos sin ocupar o con pocos pacientes. Hay programas de cálculo para poder efectuar la asignación, que exige el conocimiento estricto de las características de los pacientes reclutados anteriormente. El procedimiento de asignación mediante minimización debe hacerse compatible con el encubrimiento de la aleatorización, de modo que el clínico que vaya a introducir el paciente en el estudio nunca pueda saber de antemano a qué grupo se le va a asignar. Algunos estadísticos piensan que, al igual que con el método de la moneda trucada, el análisis estadístico de la minimización se complica, pues debería tener en cuenta la técnica de reparto aleatorio y recurrir a técnicas de simulación para establecer el nivel de significación estadística, aunque otros estadísticos discrepan de ello.

REFERENCIAS

1. Pocock S. Clinical trials. A practical approach. Chichester: John Wiley & Sons. 1983: 80-87.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMetz DL. Fundamentals of clinical trials (30 edición). St. Louis: Mosby-Year Book. 1996: 61-74.