

El tratamiento inmunosupresor ¿preserva mejor la función renal que el tratamiento de soporte en la nefropatía membranosa idiopática progresiva?

Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:744-51.

Análisis crítico: **Sandra Elías, Cristina Galeano, Carlos Querada**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):45-7

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12201

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado con seguimiento de los pacientes hasta alcanzar el objetivo primario, deterioro del 20 % del filtrado glomerular desde su basal, o un mínimo de 3 años desde su inclusión en el estudio.

■ Objetivo

Estudiar si el tratamiento inmunosupresor disminuye la progresión del descenso del filtrado glomerular frente al tratamiento de soporte. Se comparan 2 esquemas de tratamiento inmunosupresor: prednisona y clorambucil frente a ciclosporina, y ambos frente al tratamiento de soporte.

■ Asignación

- Aleatorizada de forma centralizada para todos los centros participantes, con una relación 1:1:1 entre los 3 grupos.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- 37 hospitales de agudos del Reino Unido.

■ Pacientes

- Se incluyeron 106 pacientes desde abril de 1998 a marzo de 2008.

Criterios de inclusión: edad entre 18 y 75 años, diagnóstico de nefropatía membranosa demostrado por biopsia renal y clasificada como idiopática tras descartar causas secundarias subyacentes, creatinina sérica < 300 $\mu\text{mol/l}$ (3, mg/dl) y un deterioro de función renal mayor o igual al 20 % respecto a la creatinina previa medida en los 2 años anteriores a entrar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes con nefropatía membranosa secundaria, infección por hepatitis B,

o virus de la inmunodeficiencia humana, neoplasias, anticuerpos anti-dsDNA positivos, tratamiento activo con oro, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos, citotóxicos, ciclosporina, más de 3 meses con corticoides en los 2 años anteriores, embarazadas o sospecha de embarazo, efectos adversos previos a prednisona, metilprednisolona, clorambucil o ciclosporina.

■ Intervención

Los 3 grupos recibieron tratamiento de soporte con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, estatinas y anticoagulación si se requería. Aquellos que pertenecían al grupo sin tratamiento inmunosupresor añadido continuaban con su tratamiento tras la inclusión en el estudio sin otra intervención.

El grupo con prednisona y clorambucil, además del tratamiento de soporte, recibieron metilprednisolona 1 g/día intravenoso por 3 días consecutivos y posteriormente 0,5 mg/kg/día de forma oral durante 28 días los meses 1, 3 y 5. Los meses 2, 4 y 6 recibieron clorambucil oral a dosis de 0,15 mg/kg/día con posterior ajuste si presentaron leucopenia.

El grupo aleatorizado a ciclosporina, además del ya citado tratamiento de soporte, recibió 12 meses de ciclosporina oral a dosis inicial de 5 mg/kg/día y posterior ajuste de dosis para mantener niveles entre 100-200 $\mu\text{g/l}$.

Tanto en el grupo de clorambucil como en el de ciclosporina hubo 1 paciente que tras la aleatorización recibió finalmente el tratamiento contrario. El análisis realizado fue por intención de tratar y por tanto estos pacientes se incluyeron en el grupo al que fueron aleatorizados.

■ Variables de resultado

Variable principal: deterioro del 20 % del filtrado glomerular respecto del basal.

Variables secundarias: proteinuria y efectos adversos severos por el tratamiento.

37 en el grupo de solo tratamiento de soporte, 36 en el de ciclosporina y 33 en el de prednisona y clorambucil.

■ Tamaño muestral



Se requería un tamaño muestral de 116 pacientes, al tener en cuenta un 10 % de posibles abandonos para alcanzar significación estadística. Finalmente se analizan un total de 106 pacientes:

■ Promoción

Financiado por el Medical Research Council, Kidney Research and Renal Association. Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

■ RESULTADOS

Análisis basal de los grupos

El filtrado glomerular basal fue similar en los 3 grupos (50 ml/min en el grupo de clorambucil y solo tratamiento de soporte y 49 ml/min en el de ciclosporina). La proteinuria basal media fue considerablemente menor en el grupo de ciclosporina, con 6,8 g/24 h, mientras que era de 10,1 g/24 h en el de clorambucil y de 9,1 g/24 h en el de tratamiento de soporte.

Variable principal

El riesgo de deterioro de función renal del 20 % en el grupo tratado con prednisona y clorambucil fue significativamente menor comparado con el tratado solo con soporte. No hubo diferencias entre el grupo tratado con ciclosporina y solo tratamiento de soporte (tabla 1).

Tabla 1. Variable principal

	Prednisona + clorambucil (n = 33)	Tratamiento de soporte (n = 37)	Ciclosporina (n = 36)
Deterioro de GFR \geq 20 % del basal n (%)	19 (58)	31 (84)	29 (81)
RR (IC 95 %)	0,69 (0,50-0,95)	0,96 (0,78-1,19)	
RRA (%) (IC 95 %)	26,2 (5,6-46,8)	3,2 (-14,3-20,8)	
NNT/NNH (IC 95 %)	4 (3-18)	31 (5-[-7])	

GFR: tasa de filtrado glomerular; IC: intervalo de confianza; NNH: número necesario para hacer daño; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; RRA: reducción de riesgo absoluto.

Variables secundarias

La disminución de la proteinuria con el tiempo fue mayor en el grupo de prednisona y clorambucil comparada con el de soporte (-2,2 g/24 h) con significación estadística, mientras que el de ciclosporina comparado con el de soporte fue de -0,7 g/24 h (p = 0,46).

El número de pacientes con efectos adversos severos fue mayor en el grupo de prednisona y clorambucil con un 61 %, siendo el 64 % de estos relacionados con el tratamiento. En el grupo de ciclosporina, un 49 % presentó efectos severos con 51 % relacionados con el fármaco. En el grupo sin tratamiento inmunosupresor, un 42 % presentó efectos adversos severos, pero ninguno se relacionó con el tratamiento.

Efectos secundarios

Las citopenias fue lo más frecuente en el grupo de prednisona y clorambucil, seguido de las alteraciones metabólicas. En el grupo tratado con ciclosporina lo más frecuente fueron las infecciones, manifestaciones neurológicas (temblor y cefalea) y renales con deterioro de función renal e hiperpotasemia. En el último grupo, con solo tratamiento de soporte, lo más observado fueron las alteraciones metabólicas y neurológicas.

■ CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

El tratamiento con prednisona y clorambucil asociado al tratamiento de soporte es mejor para la prevención del deterioro de la función renal en pacientes con deterioro de función renal secundario a nefropatía membranosa idiopática, comparado con el tratamiento de soporte con ciclosporina o tratamiento de soporte solo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

A pesar de que el estudio está bien estructurado, debido a la patología que se estudia, nefropatía membranosa idiopática con deterioro de función renal, el proceso de reclutamiento de pacientes precisó de 10 años. Por ello, durante ese tiempo hubo cambios y avances en el tratamiento de la nefropatía y su origen inmunológico. En 1998 Ponticelli et al.¹ publicaron el estudio por el que se cambió el uso de clorambucil por ciclofosfamida, dado que se obtenía la misma respuesta con menos efectos adversos. Tras la publicación de Cattran et al.² en 2001, se disminuyó la dosis de inicio de la ciclosporina de los 5 mg/kg/día utilizada en este estudio a 3,5 mg/kg/día.

Dado que el estudio ya estaba en marcha, los autores, aun reconociendo estos cambios, decidieron no variar el esquema inicial para una mejor interpretación de los resultados. Sin embargo, esta mayor dosis inicial de ciclosporina, y más si se tiene en cuenta que los pacientes incluidos partían de un filtrado glomerular disminuido, puede ser en parte causa del mayor porcentaje de nefrotoxicidad y por tanto mayor rapidez en el deterioro de la tasa del filtrado glomerular en este grupo, lo que constituía el objetivo principal del estudio. Por otro lado, la elección del filtrado glomerular estimado como la variable principal, si bien permite una fácil obtención y reproducción en todos los centros partícipes, se trata de algo fácilmente influenciado por otros factores agudos en el momento de la extracción que no son considerados, como la volemia, el uso concomitante de otros fármacos, como diuréticos u otros nefrotóxicos no analizados.

A pesar de esto, la conclusión final de los autores puede seguir siendo válida, cambiando el agente alquilante por ciclofosfamida y haciendo ciertas salvedades. La nefropatía membranosa es de evolución lenta, por lo que quizá lo que hay que valorar es iniciar el tratamiento inmunosupresor de forma más temprana, evitando así un deterioro de función renal avanzado en el momento de la elección del esquema terapéutico. En esto ya inciden las últimas guías KDIGO³, donde tanto la prednisona con ciclofosfamida y la ciclosporina o tacrolimus aparecen como primera línea de tratamiento y no recomiendan iniciarlos con creatinina > 4 mg/dl.

Hoy en día, los estudios recientes publicados y otros aún en marcha siguen esa línea de investigación, buscando alternativas para los casos resistentes o con mayor agresividad, como el rituximab y la corticotropina (ACTH).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con prednisona y un agente alquilante en la nefropatía membranosa idiopática con deterioro de función renal presenta menor progresión comparado con la ciclosporina. Sin embargo, se cambia menor nefrotoxicidad por mayor riesgo de efectos adversos. Por ello, el objetivo principal debe ser iniciar el tratamiento inmunosupresor de manera más precoz, en cuanto se objetive tendencia a la progresión.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica

Subtema: Nefropatía membranosa

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Progresión de insuficiencia renal. Ensayo clínico. Clorambucil. Prednisona. Ciclosporina

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponticelli C, Alteri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50.
2. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al, for the North America Nephrotic Syndrome Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484-90.
3. International Society of Nephrology. Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Chapter 7: idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:186-97.