

# La terapia multidiana en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica, ¿incrementa la probabilidad de alcanzar una remisión?

Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.

Análisis crítico: M<sup>a</sup> Adoración Martín-Gómez<sup>1</sup>, Miguel Ángel Frutos Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

NefroPlus 2016;8(1):29-32

## ■ Objetivo

Valorar la eficacia y seguridad de una triple terapia multidiana con micofenolato de mofetilo (MMF), tacrolimus (TAC) y corticoides comparado con pulsos de ciclofosfamida intravenosa (CFiv) y corticoides en tratamiento de inducción para pacientes con nefritis lúpica (NL).

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico. Prospectivo, aleatorizado, abierto. Registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT008766166. Seguimiento de 24 semanas. Evaluación de los pacientes basal, semanas 2, 4 y cada 4 semanas hasta la semana 24.

## ■ Asignación

- Aleatorización 1:1 estratificada por centros mediante *software*. Los investigadores de cada centro recibieron sobres numerados con el tratamiento asignado que se abrían a medida que el paciente iba firmando el consentimiento informado.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

Adultos de 18-65 años, ambos sexos, seguidos en 26 centros renales en China. Todos con biopsia renal y NL III, IV y/o V (ISN/RPS 2003) realizada hasta 6 meses antes de la aleatorización y con proteinuria al menos de 1,5 g/día.

### ■ Criterios de exclusión

Creatinina sérica > 3 mg/dl, índice de cronicidad biopsia > 3, tratamiento previo con MF, CF, TAC, ciclosporina o elevadas dosis de 6-metilprednisolona, plasmáferesis, inmunoglobulina intravenosa o tratamiento sustitutivo renal en los 3 meses previos. Hepatopatía o infección activa, entre otros.

## ■ Intervenciones

Se distribuyeron aleatoriamente 368 pacientes. Ambos grupos recibieron pulsoterapia con 6-metilprednisolona (6-MP) 500 mg/día durante 3 días consecutivos se-

guidos de prednisona oral a dosis de 0,6 mg/kg/día durante las siguientes 4 semanas; se realizó la reducción posterior hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 10 mg/día. Tras las 3 dosis de 6-MP, se dividieron los grupos y el brazo multidiana recibió 0,5 g/12 h de MMF + 2 mg/12 h de TAC (posteriormente según los niveles) y el brazo de CFiv, 0,75 g/m<sup>2</sup> i.v. Las dosis posteriores se ajustaron entre 0,5-1 g/m<sup>2</sup> cada 4 semanas durante 6 meses.

## ■ Tratamiento de los resultados

Fueron analizados por el Comité de Resultados Clínicos, enmascarados para el régimen de tratamiento.

### ■ Variable de resultado principal

Incidencia de remisión completa (RC) a los 6 meses del inicio del tratamiento, definida como proteinuria de 0,4 g/día o menor; sedimento inactivo, albúmina  $\geq$  3,5 g/dl y creatinina sérica normal.

### ■ Variables de resultado secundarias

- Incidencia de respuesta global (RG) (suma de remisión completa y remisión parcial, definida esta última como reducción del 50 % de la proteinuria, proteinuria < 3,5 g/día, albúmina > 3 g/dl, y creatinina sérica normal o con incremento menor del 25 % de la creatinina basal).
- Tiempo hasta alcanzar la RG.
- Incidencia de RC y RG según las diferentes clases de NL.
- Intensidad de cambio de proteinuria, creatinina, albúmina, filtrado glomerular, SLEDAI, C3, C4, anti-DNA.
- Tasa de reacciones adversas (RAM).

## ■ Estadística

Estudio de no superioridad del tratamiento multidiana frente a CFiv. Partiendo, según lo publicado, de una incidencia del 20 % de RC con CF a los 6 meses, se asume un aumento de un 15 % en esta incidencia con la terapia multidiana con un valor para alfa del 0,05 y una potencia del 80 %, necesitando una muestra de 362 pacientes que se alcanzó (181 por grupo). Análisis

por intención de tratar en todo paciente aleatorizado que hubiera recibido, al menos, una dosis de la medicación en estudio. Se analizaron las variables categóricas con el test de Fisher y las continuas con el test t de Student o los tests de Wilcoxon (rango de signos y suma de rangos), si la distribución fue sesgada. Mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se estimó la probabilidad acumulada de RC y de RG, así como la mediana de tiempo de RG; las diferencias entre los grupos se contrastaron con el test de log-

rank. Se utilizó el método de imputación múltiple para valores no disponibles y el modelo de fragilidad para ajuste por centro.

#### ■ Promoción

Financiado por el Programa Nacional de Investigación Básica de China y el National Key Technology R&D Program, pero no participaron en el diseño, colección, manejo, análisis ni interpretación de datos o resultados. Tampoco en la elaboración ni revisión del manuscrito.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Completaron las 24 semanas del estudio 155 pacientes de cada grupo, siendo la mediana de seguimiento de 12 y 6,6 meses respectivamente para multidiana y CF. Los niveles de TAC observados fueron de 5,50 ng/ml de media, con una dosis media de 3,60 mg/día, la dosis de MMF diaria fue de 1 g/día y la de CFiv, de 1,11 g/mes. La dosis de prednisona no varió entre grupos.

### Características basales de los grupos

Siendo los grupos homogéneos, la media de edad al diagnóstico fue de 32 años, 91 % mujeres. Forma de presentación: proteinuria 2,58 g/dl (2,34-5,44), albúmina 2,56 g/dl (21-31), creatinina sérica 0,80 mg/dl (0,64-1,05), eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el 21 % (solo 2,5 % < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), HTA 30 %, hemoglobina media 10,2 ± 18,11 g/dl, DNA positivo 61 %, C3 media 44 mg/dl (34-63), C4 9 (5-14), SLEDAI 15 (12-18), clase III 19 %, clase IV 41 %, clase V 19 %, clase III + V 7 %, clase IV + V 27%. IA 7 (4-10), IC 1 (0-2).

### Variable principal

Un mayor número de pacientes del grupo multidiana alcanzó RC (45,9 % frente a 25,6 %) a las 24 semanas. Esta diferencia de 20,3 puntos (intervalo de confianza [IC] 10 frente a 30,6), fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La probabilidad acumulada de alcanzar RC resultó superior en el grupo multidiana (45,8 % [IC 38,5-53,8 %]) que en el de CFiv (26,8 [20,6-34,4 %]); *hazard ratio* (HR) 2,03 [IC 1,39-2,97],  $p < 0,001$ .

### Variables secundarias

– **Eficacia:** la incidencia de RC según clases de NL también fue más favorable para la multidiana, así como la incidencia de RG (figura 1), el tiempo en alcanzarla (83,5 % frente a 63 %;  $p < 0,001$ ; 9 frente a 13 semanas, diferencia -4 semanas, IC -7,9 a -2,1, respectivamente), y en SLEDAI y el C3 ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,022$ ). La creatinina sérica se mantuvo estable y sin diferencias entre grupos a lo largo del seguimiento.

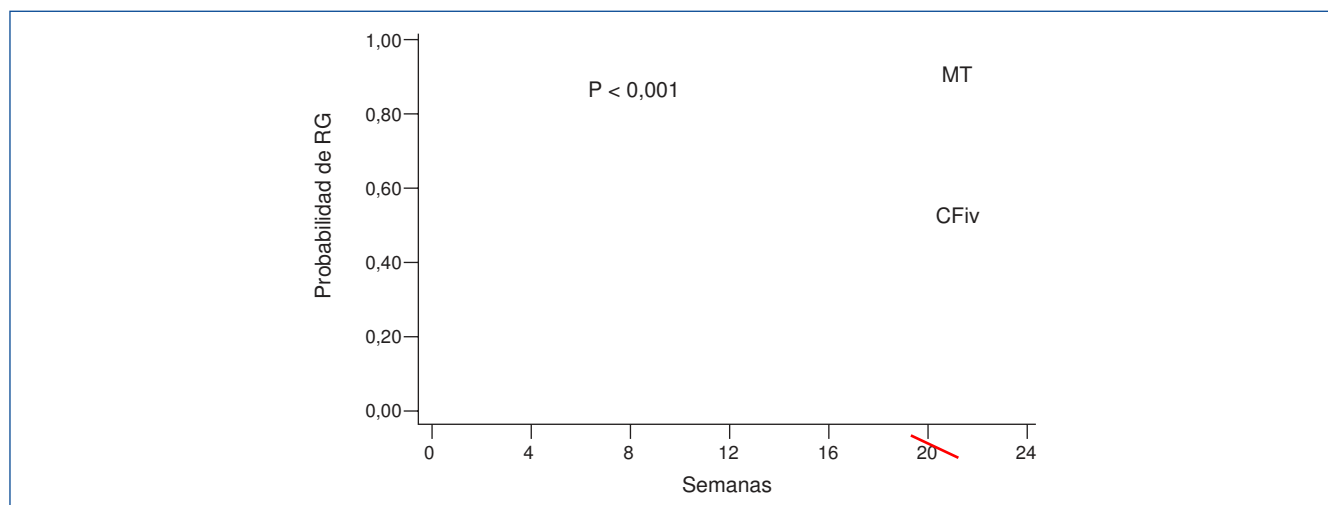


Figura 1. Probabilidad de alcanzar respuesta global (RG) en pacientes tratados con multiterapia (MT) frente a ciclofosfamida intravenosa (CFiv).

- **Seguridad:** no se objetivaron diferencias entre grupos ni en RAM globales ni en graves (50, 3% multidiana frente a 52,5 % CF en el global, y 7,2 % frente a 2,8 % en los graves, respectivamente). Más pacientes, aunque sin diferencias significativas, se retiraron del estudio por RAM en el grupo multidiana (5,5 % frente a 1,7 %;  $p = 0,086$ ). No hubo ninguna muerte. Hubo menor sintomatología gastrointestinal y leucopenia, y más temblor en el multidiana (4 % frente a 20 %,  $p < 0,001$ ; 0,6 % frente a 6,6 %,  $p = 0,003$ ; 4,4 % frente a 0,6 %,  $p = 0,037$ ).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La terapia multidiana con MMF y TAC a dosis bajas es superior en eficacia a CFiv para alcanzar inducción de remisión con similitud de efectos adversos.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Desde hace 30 años se han venido ensayando diferentes estrategias terapéuticas para mejorar los resultados, tanto en eficacia como en seguridad. El MMF ha demostrado en diferentes estudios de calidad no ser inferior a la CF en eficacia ni en seguridad. Aunque los estudios suelen utilizar diferentes variables de resultado, la máxima incidencia en inducir RC a los 6 meses del inicio de la terapia está en 22,5 % para MMF<sup>1</sup> frente a 8 % para CF<sup>2</sup>. En el trabajo analizado, es llamativa la cifra alcanzada de RC y, además, temprana, importancia que radica en lo ya objetivado con anterioridad sobre la influencia de la precocidad de respuesta en la supervivencia renal a largo plazo<sup>3,4</sup>. En el estudio ALMS, un 22 % de los 62 pacientes asiáticos en el brazo de MMF se retiraron del estudio por efectos secundarios, frente al 5 % de los 60 pacientes asiáticos del brazo de CF, lo que refleja una peor tolerancia a MMF que a CF en esta raza, quizás por la elevada dosis de MMF usada (2-3 g/día). Es por ello razonable la estrategia de administrar un mayor número de fármacos a menores dosis cada uno, pauta ya definida con éxito y establecida en los protocolos de inmunosupresión actuales para los trasplantes de órganos.

El TAC en monoterapia ha demostrado eficacia en la inducción de remisión al compararlo con CF en NL *de novo*<sup>5,6</sup> y en NL resistentes<sup>7</sup>, aunque con cierto grado de nefrotoxicidad en un estudio<sup>6</sup>. También combinado con el MMF en NL IV + V para la misma variable de RC a 6 meses (50 % multidiana frente al 5 % CF;  $p < 0,05$ )<sup>8</sup>.

Metodológicamente, el estudio analizado alcanza el nivel 3/5 de la escala de Jadad. Se trata de un ensayo clínico en fase IV con un buen número de pacientes, analizado por intención de tratar, describiéndose los datos perdidos y confirmados los resultados con análisis de sensibilidad. Aunque abierto, los resultados que se consideran son analíticos y objetivos, por lo que el sesgo de clasificación no sería tan importante como en las valoraciones subjetivas. Puede atribuírsele una limitación por ser multicéntrico; sin embargo, todos los pacientes proceden de centros renales, por lo que mejora la homogeneidad de la muestra el que sea una misma especialidad la que realiza el tratamiento. Las biopsias fueron analizadas por dos nefropatólogos de forma independiente, lo que aumenta la calidad del estudio en cuanto al uso de los IA, IC, clase, aunque no se han usado para factores pronósticos de respuesta<sup>9</sup>. Se analizó la adherencia terapéutica (niveles de fármaco), que resultó elevada, aunque ya excluyen a los pacientes con algún dato de incumplimiento terapéutico previo. Esto es importante, dada la diferente vía de administración de ambos grupos y la posibilidad de incumplimiento de la vía oral.

Supone un gran número de pacientes, mitad primeros episodios, mitad brotes, pero todos ellos NL “moderadas” (proteinuria máxima 5,44 g/dl, IC bajo y solo 2,5% de los pacientes con aclaramiento  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), por lo que habríamos de tener precaución a la hora de extrapolar con NL con aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en las que, además, el TAC estaría relativamente contraindicado.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Añadir TAC a la monoterapia con MMF y esteroides parece mejorar y acelerar la remisión completa en fase de inducción con baja incidencia de RAM. La conclusión coincide con la de los autores, pero con dos salvedades de extrapolación:

- A aquellas NL poco frecuentes que se presentan con deterioro importante del filtrado glomerular, por escasa representación en este estudio y por contraindicación relativa de TAC como nefrotóxico en situación de insuficiencia renal grave.
- A otras razas como la negra que ha demostrado mayor severidad y mejor tolerancia a MMF que la asiática.
- No se han recogido evoluciones más allá de los 6 meses (fase de mantenimiento).

Se incide también en analizar los factores que pueden impedir un buen cumplimiento terapéutico para decidir una terapia intravenosa frente a la oral.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefritis lúpica

**Subtema:** Nefrología clínica

**Palabras clave:** Ciclofosfamida. Micofenolato. *Multitarget*/Doble terapia/Multidiana. Nefritis lúpica. Tacrolimus

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1+/Alto (SIGN/GRADE)

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A-B /Fuerte (SIGN/GRADE)

## ■ NOTAS METODOLÓGICAS

- Se usa imputación múltiple como análisis de sensibilidad para resolver el problema de los datos faltantes, generando valores posibles para los valores perdidos. En general, su utilidad es la de ver si los resultados finales siguen siendo los mismos que en el análisis inicial; si es el caso, se refuerza la seguridad de los resultados obtenidos en el análisis inicial.
- Los modelos de fragilidad son modelos de regresión de efectos aleatorios utilizados en los análisis de supervivencia multivariados para modelar el riesgo en poblaciones heterogéneas o divididas en subgrupos poblacionales (como pueden ser las de diferentes centros, al ser el estudio multicéntrico). El concepto de fragilidad viene adecuado a que ciertos subgrupos de la muestra pueden presentar mayor fragilidad para sufrir un evento o efecto adverso que otros subgrupos (en el estudio que nos concierne, puede ser que los pacientes de un centro tengan mayor predisposición a presentar un evento o efecto adverso que los de otro centro por características de zona, culturales, protocolos intracentro, etc.).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow CA, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
2. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg DA, Jayne D, et al. Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
4. Hanaoka H, Kaneko Y, Kuwana M, Takeuchi T. Early achievement of complete renal response predicts good long-term renal outcome and low systemic damage in newly diagnosed lupus nephritis class III or IV. *Mod Rheumatol* 2015;25:714-8.
5. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012;21:1025-35.
6. Zavada J, Pesickova SS, Rysava R, Olejarova M, Horak P, Hrncir Z, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19:1281-9.
7. Lee YH, Lee H-S, Choi SJ, Ji JD, Song DD. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011;20:636-40.
8. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V -IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-10.
9. The American Collegue of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Renal Disease subcommittee of the American Collegue of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.