

# ¿El tratamiento inmunosupresor añadido al bloqueo del sistema renina-angiotensina mejora el pronóstico renal en los pacientes con nefropatía IgA?

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-36.

Análisis crítico: **Carmen Vozmediano, Francisco Rivera**

Sección de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2016;8(2):125-128

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, diseño secuencial, con grupos paralelos, que compara el tratamiento de soporte con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) frente al tratamiento inmunosupresor añadido al tratamiento de soporte, con un seguimiento de 3 años en la nefropatía IgA (NIgA) (STOP-IgA ClinicalTrials.gov: NCT00554502).

## ■ Asignación



Aleatorizado en proporción 1:1, con un procedimiento que tiene en cuenta los factores que pueden influir en el efecto del tratamiento.

## ■ Enmascaramiento



Diseño abierto.

## ■ Ámbito



Multicéntrico, realizado en 32 servicios de nefrología de Alemania.

## ■ Pacientes



### Criterios de inclusión

Edad 18-70 años, diagnóstico histológico de NIgA, proteinuria > 0,75 g/día, presión arterial (PA)  $\geq$  140/90 mmHg (o inferior bajo tratamiento antihipertensivo) y filtrado glomerular estimado (FGe) < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Criterios de exclusión

FGe < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, proteinuria > 3,5 g/día, biopsia renal con semilunas y/o curso rápidamente progresivo, formas secundarias, otras enfermedades renales crónicas y tratamiento previo con inmunosupresores.

## ■ Intervenciones

Se reclutan 379 pacientes y 337 inician un período de preinclusión de 6 meses (*run-in phase*), durante el cual solo reciben fármacos inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II]). Finalmente, 162 pacientes se pueden incluir en el ensayo. Se separan en dos grupos:

- Grupo con tratamiento de soporte (n = 80): fármacos inhibidores del SRAA a dosis que permitan un control de la PA < 125/75 mmHg.
- Grupo tratado con inmunosupresión (n = 82):
  - Si FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = glucocorticoides en monoterapia durante 6 meses (metilprednisolona 1 g intravenoso durante 3 días de los meses 1, 3 y 5, y prednisolona oral 0,5 mg/kg cada 48 h).
  - Si FGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = ciclofosfamida 1,5 mg/kg/día durante 3 meses seguido de azatioprina 1,5 mg/kg/día hasta el mes 36, junto con prednisolona 40 mg/día con descenso de 10 mg durante 3 meses, 10 mg/día desde meses 4 a 6 y 7,5 mg/día desde meses 6 a 36.

El tamaño muestral es adecuado en ambos grupos de tratamiento.

## ■ Variables de resultado

### Variable principal

Consta de dos objetivos:

- Remisión clínica completa definida por índice urinario proteínas/creatinina < 0,2 g/g y función renal estable con un descenso del FGe < 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecto al basal.
- Disminución del descenso del FGe > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecto al basal.

### Variables secundarias

Descenso absoluto del FGe, disminución del FGe de al menos 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, necesidad de diálisis, cambio medio anual de la inversa de la creatinina, proteinuria a los 12 y 36 meses y desaparición de la microhematuria.

## ■ Tamaño muestral



Estimado en 148 participantes, 74 por grupo, incluyendo un 10 % de pérdidas, para encontrar una diferencia en la tasa de remisión clínica completa entre ambos grupos del 20 %, con una potencia estadística del 80 % y un error tipo 1 bilateral del 5 %.

## ■ Promoción

Financiado por el Ministerio Alemán de Educación e Investigación.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos, predominio de varones, con medias de: edad 43 años; creatinina 1,5 mg/dl; FGe 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y proteinuria 2,2 g/día. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes aleatorizados, con excepción de un mayor porcentaje de casos con ARA II en el grupo de tratamiento de soporte (el 30 frente al 15 %) y un mayor número de pacientes que reciben la dosis máxima diaria de ARA II en este mismo grupo (el 33 frente al 17 %).

### Resultados de variables principales y secundarias

Variable principal	Grupo tratamiento de soporte (n = 80)	Grupo tratamiento inmunosupresor (n = 82)	
<b>Primera variable principal: remisión completa</b>	4 (5 %)	14 (17 %)	
OR (IC del 95 %)	4,82 (1,43-16,30) p = 0,01		
<b>Segunda variable principal: disminución del descenso del FGe &gt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	22 (27,5 %)	21 (25,6 %)	
OR (IC del 95 %)	0,89 (0,44-1,81) p = 0,75		
Variables secundarias	Grupo tratamiento de soporte (n = 80)	Grupo tratamiento inmunosupresor (n = 82)	p
Cambio absoluto del FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-4,7 ± 12,3	-4,2 ± 14,1	0,32
Cambio medio anual de la inversa de la creatinina (mg/dl)	-0,02 ± 0,06	-0,01 ± 0,06	0,60
Descenso del FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (9 %)	10 (13 %)	0,49
Enfermedad renal terminal	6 (8 %)	6 (8 %)	0,96
Desaparición de la microhematuria	9 (16 %)	24 (42 %)	0,004

FGe: filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

### Efectos secundarios

Las infecciones, especialmente las respiratorias y gastrointestinales, fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento inmunosupresor. Un paciente falleció por sepsis. Asimismo, la aparición de neoplasias, intolerancia a los hidratos de carbono y aumento de peso también fue mayor en este grupo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con NlgA idiopática caracterizada por proteinuria no nefrótica (0,75-3,5 g/día) y enfermedad renal crónica estadio 1-3, la asociación de tratamiento inmunosupresor al tratamiento de soporte intensivo con fármacos inhibidores del SRAA, no mejora de forma significativa el pronóstico renal a los 3 años de seguimiento y además aparecen más efectos secundarios.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NlgA idiopática es la glomerulonefritis primaria más frecuente en nuestro medio y posiblemente en todo el mundo<sup>1</sup>. Aunque inicialmente parecía tener un curso benigno, actualmente se ha comprobado que puede evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica, especialmente en pacientes con proteinuria importante, hipertensión e insuficiencia renal en el momento del diagnóstico.

La NlgA no tiene curación y se han propuesto varias estrategias para proteger la función renal. Existe acuerdo unánime acerca de la eficacia y seguridad del bloqueo del SRAA, especialmente por su capacidad para disminuir la proteinuria de forma independiente del control de la PA. No obstante, algunos pacientes no acaban de responder a estas medidas y se ha planteado si el tratamiento añadido con inmunosupresores tiene alguna utilidad. En este sentido surgen las siguientes preguntas: a) ¿están indicados tratamientos inmunosupresores?; b) ¿qué tipo de fármacos: esteroides u otros?, y c) ¿en qué condiciones de proteinuria, función renal y datos histológicos en el momento del diagnóstico? Con ánimo de establecer tratamientos homogéneos con la mayor evidencia científica posible, en 2012 se publican las guías KDIGO de glomerulonefritis, que incluyen un capítulo sobre la NlgA<sup>2</sup>. Estas guías sugieren, pero no recomiendan, utilizar esteroides durante 6 meses en pacientes que no han respondido al bloqueo del SRAA y mantienen proteinurias > 1 g/día y FG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Como estas guías KDIGO han quedado algo anticuadas y no tienen suficientes niveles de evidencia, se han hecho varios estudios acerca del tratamiento de la NlgA. Uno de los más recientes e importantes es el ensayo que comentamos (STOP-IgA), cuyo objetivo principal es saber si el tratamiento con inmunosupresores asociado al bloqueo del SRAA es superior al bloqueo aislado del SRAA en cuanto a preservar la función renal. En el grupo tratado con inmunosupresión se administran esteroides y si el FGe está entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se añade ciclofosfamida y azatioprina. El objetivo principal de remisión clínica completa (proteinuria < 0,2 g/g y FGe estable) se alcanza en el 17 % de los pacientes del grupo de inmunosupresión, frente al 5 % del grupo de tratamiento con bloqueo aislado del SRAA. Aunque esta diferencia es significativa, el aumento de remisiones en el grupo tratado con inmunosupresión se explica solo por la disminución de la proteinuria, dado que no hay diferencias en las tasas de descenso del FGe (> 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) entre ambos grupos al cabo de 3 años de seguimiento. Así, los autores concluyen: a) el tratamiento inmunosupresor no ofrece más ventajas que el bloqueo intensivo del SRAA, y b) la remisión de la proteinuria no se asocia con una mejor evolución de la función renal. Por otro lado, el uso de inmunosupresores se asocia con una mayor prevalencia de efectos secundarios. Estos resultados han causado cierta sorpresa y decepción para los defensores de los inmunosupresores en la NlgA, reflejado en tres cartas al director de la revista original<sup>3</sup>, donde se comentan las limitaciones y debilidades de este ensayo, entre otras: falta de selección de pacientes con mayores posibilidades de progresión, ausencia de marcadores histológicos y serológicos, combinación de varios esquemas de inmunosupresión, uso de bolos de esteroides y un relativamente corto período de seguimiento. En respuesta a estos comentarios, los autores defienden su diseño y resultados y comentan que están analizando sus datos con más detalle y a más largo plazo<sup>4</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en este ensayo se excluyen tres situaciones que, por otro lado, son infrecuentes en la NlgA: proteinuria nefrótica, curso rápidamente progresivo y deterioro inicial importante de la función renal (FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Con todo lo anterior se puede asumir que el ensayo STOP-IgA no es la última palabra acerca de la eficacia del tratamiento inmunosupresor en la NlgA. Desde su publicación, varios trabajos casi simultáneos no llegan a las mismas conclusiones. En un análisis *post hoc* del estudio VALIGA (Validation Study of the Oxford Classification of IgAN), Tesar et al<sup>5</sup> encuentran que los pacientes tratados con esteroides y bloqueo del SRAA no solo presentan reducción de la proteinuria, sino un menor descenso del FG, incluso en presencia de insuficiencia renal importante. Además, varios metaanálisis vienen a conceder a los inmunosupresores un papel beneficioso en la NlgA. En primer lugar, el grupo del Dr. Pozzi<sup>6</sup> concluye que la proteinuria (cuantificada en varias determinaciones secuenciales) es un buen predictor de la supervivencia renal y que los esteroides son capaces de su reducción. Asimismo, Inker et al<sup>7</sup> también encuentran que la reducción de la proteinuria en la NlgA es un excelente marcador para estimar el deterioro renal a largo plazo y, posiblemente, el uso de esteroides se asocia a una mejor evolución. Finalmente, otras dos publicaciones vienen a obtener resultados similares<sup>8,9</sup>. Con los datos comentados, se puede concluir que los resultados del ensayo STOP-IgA son interesantes, pero no lo suficientemente convincentes como para desestimar el tratamiento inmunosupresor en la NlgA<sup>10,11</sup>. De hecho, esta controversia ha suscitado la revisión del papel de los inmunosupresores en la NlgA<sup>12,13</sup> y además ha promovido un interesante debate publicado recientemente en *Nephrol Dial Transpl*<sup>14</sup>. En general, la mayoría de los autores coinciden en varios aspectos: importancia de optimizar el tratamiento de soporte (*run-in phase*), necesidad de identificar correctamente a los pacientes con mayor riesgo de progresión (según intensidad de la proteinuria y velocidad de deterioro de filtrado glomerular) e incorporar la evaluación histológica inicial como marcador pronóstico de insuficiencia renal a largo plazo.

En resumen, el tratamiento de la NlgA continúa siendo un reto a los casi 50 años de su primera descripción. Este hecho no es ajeno a la falta de ensayos clínicos de calidad llevados a cabo en el campo de las nefropatías glomerulares<sup>9,15</sup>. En un futuro, ¿será posible la realización de tratamientos personalizados que tengan en cuenta marcadores más específicos de respuesta y tengan en cuenta perfiles genéticos y mecanismos patogénicos? Mientras tanto tendremos que usar tratamientos inmunosupresores un tanto empíricos, como los utilizados en el ensayo STOP-IgA. Así, queda por determinar el papel de los esteroides en el tratamiento de la NlgA y el valor de la proteinuria como marcador subrogado de progresión de insuficiencia renal.

## CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque este ensayo aporta datos interesantes, no cierra el tema acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con esteroides en la NlgA. Muy posiblemente, un grupo de pacientes bien seleccionado puede beneficiarse de este, si bien actualmente no hay datos definitivos. Por tanto, se necesitan más estudios prospectivos y aleatorizados, con un período de seguimiento prolongado, para

tener un mayor nivel de evidencia de cara a la práctica clínica. Afortunadamente, hay varios estudios en marcha que pueden aclarar este punto.

En nuestra opinión, sin contradecir ni restar mérito a los autores del ensayo STOP-IgA, creemos que los esteroides no se deben descartar en los pacientes con NlgA con sospecha clínica e histológica de evolución desfavorable.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefropatía IgA

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Palabras clave:** Nefropatía IgA. Bloqueo sistema renina-angiotensina. Glucocorticoides. Inmunosupresión

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

(Levels of Evidence CEBM - Universidad de Oxford:

[http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int.* 2004;66:898-904.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:209-17.
- Floege J, Rauen T, Eitner F. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374:992-3.
- Floege J, Rauen T, Eitner F. Corticosteroid monotherapy versus combined immunosuppression in IgA nephropathy: insights from the STOP-IgA trial. American Society of Nephrology Congress. Chicago, November 15-20. Abstract 2015.
- Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2248-58.
- Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F, Pani A, De Silvestri A, Scaini P, et al. Changes in proteinuria and side effects of corticosteroids alone or in combination with azathioprine at different stages of iga nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:973-81.
- Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:392-401.
- Tian L, Shao X, Xie Y, Wang L, Wang Q, Che X, et al. The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1137-47.
- Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD003965.
- Arroyo AH, Bomback AS, Butler B, Radhakrishnan J, Herlitz L, Stokes MB, et al. Predictors of outcome for severe IgA nephropathy in a multi-ethnic U.S. cohort. *Clin Nephrol.* 2015;84:145-55.
- Ponticelli C, Glassock RJ. IgA nephritis with declining renal function: treatment with corticosteroids may be worthwhile. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2071-3.
- Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: Lessons from recent studies. *JASN* 2016. Sep 26. pii: ASN.2016060647. [Epub ahead of print].
- Feehally J, Barratt J. Should immunosuppressive therapy be used in slowly progressive IgA nephropathy? *AJKD.* 2016;68:184-6.
- Glassock RJ. Moderator's view: Treatment of IgA nephropathy-getting comfortable with uncertainty. *NDT.* 2016;31:1776-80.
- Leaf DE, Appel GB, Radhakrishnan J. Glomerular disease: why is there a dearth of high quality clinical trials? *Kidney Int.* 2010;78:337-42.