

# ¿Es el micofenolato de mofetilo superior a la ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica?

Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.

Análisis crítico: **Cristina Galeano Álvarez, Carlos Quereda Rodríguez-Navarro**  
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico. Seguimiento durante 24 semanas.

## ■ Asignación

- Aleatorización estratificada según raza y clase histológica. Asignación centralizada realizada mediante un sistema informático.

## ■ Enmascaramiento

- Tras asignación el tratamiento fue abierto.

## ■ Ámbito

- 88 hospitales de 20 países de Norteamérica, Latinoamérica, Asia, Australia y Europa.

## ■ Pacientes

- Se incluyó a 370 pacientes de edades entre 12 y 75 años con lupus eritematoso sistémico (LES) y nefropatía lúpica (NL) clase III, IV-S, IV-G, V, III + V o IV + V (Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal 2003) biopsiados en los 6 meses previos a la distribución aleatoria. Los pacientes con NL clase III o V debían tener proteinuria superior a 2 g/día. Se excluyó a los pacientes que recibieron tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclofosfamida intravenosa (CFiv) el año previo, diálisis continua durante más de 2 semanas antes de la aleatorización o con una duración previa mayor de 8 semanas, pacientes con pancreatitis o hemorragia gastrointestinal en los 6 meses previos o úlcera péptica activa dentro de los 3 meses previos, infección viral grave, enfermedad cardiovascular severa, insuficiencia medular con citopenias no atribuibles a LES o infección intercurrente que requiriese administración de antibióticos iv. Tampoco estaba permitida la administración de pulsos de esteroides iv. en las 2 semanas previas a la aleatorización ni durante el resto del estudio.

## ■ Intervenciones

- Grupo MMF (n = 185, de los que 150 completaron la fase de inducción de 24 semanas): se administró MMF oral en dosis de 1 g/día (en dos tomas) duran-

te 1 semana; 2 g/día en la segunda semana y 3 g/día en la tercera semana (pudiendo reducirse a 2 g/día en caso de efectos adversos). El grupo CFiv (n = 185, de los que 156 completaron la fase de inducción), recibió bolos mensuales de 0,5-1 g/m<sup>2</sup>.

Ambos grupos recibieron prednisona oral en una dosis inicial máxima de 60 mg/día.

Se realizó el análisis de la variable primaria por intención de tratar.

## ■ Variables de resultado

Variable de resultado principal: respuesta al tratamiento a las 24 semanas: descenso del cociente proteinuria/creatinina (Protú/Cru) calculado en orina de 24 horas >3 en pacientes con proteinuria nefrótica basal, o reducción del 50% en pacientes con proteinuria subnefrótica basal (<3) y estabilización ( $\pm$  25%) o mejoría de la creatinina sérica (Crs) a las 24 semanas.

Variables secundarias: proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa: normalización de Crs, proteinuria  $\leq$ 0,5 g/día y sedimento inactivo; proporción de pacientes que alcanzaron alguna de las variables objetivo renales; remisión combinada renal y extrarrenal; cambios en algunos índices de actividad.

## ■ Tamaño muestral



Se estimaron necesarios 358 pacientes con una potencia del 90% para la detección de una diferencia del 15% entre ambos grupos, con un nivel de significación de 0,05.

## ■ Promoción

El estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que comercializa MMF.

## ■ Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias en las características basales de los pacientes entre ambos grupos, aunque la Crs basal fue  $108 \pm 1,8$   $\mu$ mol/l en el grupo I (MMF) y  $92,7 \pm 1$   $\mu$ mol/l en el grupo II (CFiv). Además, el porcentaje de pacientes con filtrado glomerular estimado por debajo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue del 10,8 y 6,5%, respectivamente.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal	MMF <sup>a</sup> (n = 185)	CFiv <sup>b</sup> (n = 185)
Sin respuesta a tratamiento	81 (44%)	87 (47%)
RAR <sup>c</sup> (%) (IC <sup>d</sup> 95%)	3,2 (-6,9 a 13,4)	
RRR <sup>e</sup> (%) (IC 95%)	7 (-16 a 26)	
NNT <sup>f</sup> (IC 95%)	NNTB 31 (NNTB <sup>g</sup> 8 a ∞ a NNTH <sup>h</sup> 15)*	
No mejoría de Crs	55 (29,7%)	60 (32,4%)
RAR (%) (IC 95%)	2,7 (-6,7 a 12,1%)	
RRR (%) (IC 95%)	8 (-24 a 32%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 37 (NNTB 9 a ∞ a NNTH 15)	
No descenso de proteinuria	141 (76,2%)	135 (73%)
RAR (%) (IC 95%)	-3,2 (-12,1 a 5,6)	
RRR (%) (IC 95%)	-4 (-18 a 7)	
NNT (IC 95%)	NNTH 31 (NNTH 9 a ∞ a NNTB 18)	
No mejoría de sedimento	127 (68,6)	141 (76,2%)
RAR (%) (IC 95%)	7,6 (-1,5 a 16,6)	
RRR (%) (IC 95%)	10 (-2 a 21)	
NNT (IC 95%)	NNTB 14 (NNTB 7 a ∞ a NNTM 67)	

<sup>a</sup>MMF: micofenolato de mofetilo; <sup>b</sup>CFiv: ciclofosfamida intravenosa; <sup>c</sup>RAR: reducción absoluta del riesgo; <sup>d</sup>IC: intervalo de confianza; <sup>e</sup>RRR: reducción relativa del riesgo; <sup>f</sup>NNT: número necesario para tratar; <sup>g</sup>NNTB: número necesario para tratar para producir beneficio; <sup>h</sup>NNTH: número necesario para tratar para producir perjuicio.

\*Véase nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(Supl 5):33. [http://www.senefrobe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp), 16 de noviembre de 2006.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

MMF no se mostró superior a CFiv en el tratamiento de inducción de la NL, considerando la tasa de respuesta renal tras 24 semanas de tratamiento.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un trabajo relevante, en el que se aborda la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas que ofrezcan eficacia con un perfil de seguridad superior y una minimización de efectos secundarios respecto al tratamiento convencional con CFiv. En algunos trabajos previos<sup>1</sup>, MMF ya se perfilaba como una alternativa al menos tan eficaz como Cfiv con menores efectos adversos.

Metodológicamente, es un estudio riguroso, con un tamaño muestral suficiente representado por diferentes países y diversidad en relación a la procedencia étnica y la raza. La asignación fue aleatoria, pero no se realizó enmascaramiento, ya que los autores consideraron que el perfil de efectos secundarios de ambos fármacos podría interferir con un intento de mantener el ciego e, independientemente de este hecho, las diferentes vías de administración de ambos fármacos hubieran dificultado la consecución del enmascaramiento. Los autores consideran que el posible sesgo derivado de esta circunstancia puede mitigarse por la distribución aleatoria de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.

Como aspectos negativos cabe destacar los siguientes:

- En relación a los dos grupos de tratamiento, *a priori* no existen diferencias significativas en sus características, aunque la Crs media es superior en el grupo de MMF y el porcentaje de pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min es también superior en este grupo. De los 32 pacientes con FG <30 ml/min, respondieron al tratamiento un 16,7% en el grupo de CFiv y un 20% en el grupo de MMF. Al tratarse de una muestra tan pequeña, no es posible extraer ninguna conclusión aplicable a nuestra actividad clínica cotidiana.
- En el estudio se incluyen formas de nefritis lúpica heterogéneas (clases III, IV y V y formas mixtas III + V y IV + V) aunque la distribución entre ambos grupos de tratamiento es similar. A pesar de las diferencias en el comportamiento clínico y en el pronóstico de las distintas formas histológicas, en este estudio no se detectó diferente respuesta entre los dos grupos de tratamiento, en función de las formas histológicas III, IV y V. En ningún momento se menciona cómo consideran las formas mixtas a la hora de analizar los datos.
- No se realiza seguimiento después de las 24 semanas de tratamiento, por lo que no pueden analizarse en la evolución aspectos tan importantes como el índice de recaídas en ambos grupos. Los autores señalan que se está desarrollando un estudio doble ciego entre los pacientes que respondieron, siendo asignados a dos grupos de tratamiento aleatoriamente, MMF vs. azatioprina en la fase de mantenimiento.
- Otro punto débil del estudio, que los autores reconocen, es que no se disponga de los datos referentes a los tratamientos que hubieran podido recibir los pacientes antes de su entrada en el estudio, lo que podría constituir un sesgo importante. Los autores quitan importancia a esta situación argumentando que más de la mitad de los pacientes fueron diagnosticados de su nefropatía en un tiempo inferior a 1 año antes de iniciar el reclutamiento.
- No se han analizado tampoco aspectos socioeconómicos y el impacto que hubieran podido tener en la eficacia terapéutica de las intervenciones. Estos aspectos fueron controlados en el lugar de estudio.

Un aspecto muy positivo ha sido la inclusión de grupos étnicos y raciales diferentes, encontrándose diferencias en la respuesta en pacientes con ascendencia africana o hispana, siendo inferiores los resultados con CFiv, y no existiendo diferencias en aquellos tratados con MMF. Esto no constituía un objetivo del estudio, pero se trata de una observación muy interesante y un posible punto de partida para futuras investigaciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.

#### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de los aspectos negativos que se han descrito, el estudio responde a la hipótesis formulada, aunque probablemente lo haga en sentido contrario a lo que inicialmente se esperaba a partir de los estudios publicados previamente. Resulta muy interesante el análisis de la respuesta considerando la procedencia étnica y racial, y este aspecto deberá ser objeto de futuras investigaciones.

#### ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica.

**Tema:** Nefropatía lúpica.

**Palabras clave:** Nefrología clínica. Nefropatía lúpica. Ensayo clínico aleatorizado. Mofetil micofenolato. Ciclofosfamida en bolos.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))