

# Ciclofosfamida como tratamiento de inducción en la vasculitis ANCA+ con afectación renal: ¿en «pulsos» (intravenosos u orales) o vía oral diaria?

De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suárez LF, Gregorini G, Gross WL, *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.

Análisis crítico: **Francisco Rivera Hernández**

Servicio de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado, multicéntrico, aleatorizado.
- Seguimiento de 18 meses.

## ■ Asignación

- Aleatoria, generada por ordenador y realizada de forma centralizada, estratificada por país y enfermedad.

## ■ Ética y registro

El ensayo se realiza de acuerdo con la Declaración de Helsinki y es aprobado por los comités de ética locales. Se obtiene consentimiento informado por escrito de los pacientes. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00430105.

## ■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

## ■ Ámbito

- 42 hospitales en 12 países de Europa (entre ellos tres españoles) y uno de México.

## ■ Pacientes

■ Criterios de inclusión:

1. Pacientes con un primer episodio de granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica o vasculitis limitada al riñón (adaptados según la clasificación de Chapel Hill de 1992 y modificada por los autores).
2. Afectación renal con al menos una de las siguientes características: a) creatinina >1,7 mg/dl e <5,7 mg/dl; b) glomerulonefritis necrotizante en la biopsia renal; c) hematuria o cilindros hemáticos en el sedimento, y d) proteinuria >1 g/día.
3. Presencia de histología de confirmación o ANCA+.

■ Criterios de exclusión:

Infección por virus B, C o VIH, otras enfermedades autoinmunitarias, cáncer, gestación y edad <18 o >80 años.

## ■ Intervenciones

- **Grupo ciclofosfamida en «pulsos» (CFp):** 3 dosis de 15 mg/kg intravenosa (dosis máxima 1,2 g)

espaciadas cada 2 semanas; después, dos esquemas según criterio de los participantes: a) pulsos intravenosos a la misma dosis cada 3 semana o b) pulsos 5 mg/kg/día orales, 3 días consecutivos. Ambas pautas hasta alcanzar la remisión, y después 3 meses más como tratamiento de consolidación.

■ **Grupo ciclofosfamida oral diaria (CFo):** 2 mg/kg/día oral (dosis máxima 200 mg) hasta remisión, seguida de 1,5 mg/kg/día durante 3 meses más como tratamiento de consolidación.

En ambos grupos se ajusta la dosis de CF según edad, niveles de creatinina sérica y perfil de leucocitos.

Posteriormente, ambos grupos reciben azatioprina 2 mg/kg/día oral (dosis máxima 200 mg) hasta completar 18 meses, periodo total del estudio.

También reciben prednisolona oral durante todo tiempo, pero en dosis decrecientes (12,5 mg al final del tercer mes y 5 mg al final del estudio).

Se recomienda tratamiento con MESNA y profilaxis de *Pneumocystis carinii*, a criterio de los médicos participantes. Ningún paciente recibe pulsos iv. de corticosteroides o plasmaféresis.

## ■ Variables de resultado

Principal: tiempo para alcanzar la remisión, definida según ausencia de nuevos signos de actividad según *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) y ≤1 punto de actividad persistente.

Secundarias: proporción de pacientes que alcanzan remisión a los 6 o 9 meses y la proporción de pacientes que tienen recaídas. Además: muerte, cambio de función renal, efectos secundarios (incluyendo leucopenia e infección) y dosis acumulada de CF o prednisolona.

## ■ Tamaño muestral

- No se determinó por razones estadísticas, dada la rareza de la enfermedad. Se intentó reclutar 160 casos, pero 11 no pudieron empezar el estudio.

## ■ Promoción

Fondos de la Unión Europea. Los autores declararon ausencia de conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Las características iniciales estuvieron equilibradas en los dos grupos.

Variable principal	Grupo CFp <sup>a</sup> (n = 76)	Grupo CFo <sup>b</sup> (n = 73)
Ausencia de remisión a los 9 meses	N = 9 (11,8%)	N = 9 (12,3%)
RR <sup>c</sup> (%) (IC <sup>d</sup> 95%)	0,96 (0,4 a 2,28)	
RRR <sup>e</sup> (%) (IC 95%)	4 (-128 a 60)	
RAR <sup>f</sup> (%) (IC 95%)	0,5 (-10 a 11)	
NNT <sup>g</sup> (IC 95%)	NNTB <sup>h</sup> 206 (NNTH <sup>i</sup> 11 a ∞ a NNTB 10)*	

Variables secundarias	Grupo CFp (n = 67)	Grupo CFo (n = 64)
Recidiva en los pacientes que alcanzan remisión	N = 13 (19,4%)	N = 6 (9,4%)
RR (%) (IC 95%)	2,07 (0,84 a 5,11)	
RRR (%) (IC 95%)	- 107 (411 a 16)	
RAR (%) (IC 95%)	-10 (21,9 a 1,8)	
NNT (IC 95%)	NNTH10 (NNTB 5 a ∞ a NNTH 55)	

	Grupo CFp (n = 76)	Grupo CFo (n = 73)
Fallecimiento	N = 5 (6,6%)	N = 9 (12,3%)
RR (%) (IC 95%)	0,53 (0,19 a 1,52)	
RRR (%) (IC 95%)	47 (-52 a 81)	
RAR (%) (IC 95%)	5,7 (-3,6 a 15,5)	
NNT (IC 95%)	NNTB 18 (NNTH 28 a ∞ a NNTB 7)	

	Grupo CFp (n = 76)	Grupo CFo (n = 73)
Leucopenia	N = 20 (26,3%)	N = 33 (45,2%)
RR (%) (IC 95%)	0,58 (0,37 a 0,92)	
RRR (%) (IC 95%)	42 (8 a 63)	
RAR (%) (IC 95%)	18,9 (3,8 a 34)	
NNT (IC 95%)	NNT 6 (3 a 27)	

<sup>a</sup> CFp: ciclofosfamida en pulsos; <sup>b</sup> CFo: ciclofosfamida oral; <sup>c</sup> RR: riesgo relativo; <sup>d</sup> IC: intervalo de confianza; <sup>e</sup> RRR: reducción relativa del riesgo; <sup>f</sup> RAR: reducción relativa del riesgo; <sup>g</sup> NNT: número necesario para tratar; <sup>h</sup> NNTB: número necesario para tratar para producir beneficio; <sup>i</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.

No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de infección, efectos adversos globales, en la mejoría del filtrado glomerular renal, o en la disminución del índice BVAS o en el índice de daño vascular. La dosis acumulada de CF fue inferior en el grupo CFp (8,2 g frente a CFo 15,9 g; p <0,001).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La ciclofosfamida administrada en forma de pulsos induce remisión en las vasculitis ANCA+ de forma similar a la ciclofosfamida en pauta diaria por vía oral, con menos casos de leucopenia y de dosis acumulada.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Según los datos del Registro Español de Glomerulonefritis, las vasculitis son el 10% de las biopsias renales y la primera causa de fracaso renal agudo o subagudo biopsiado en los pacientes mayores de 65 años<sup>1</sup>. El tratamiento de inducción y de mantenimiento son motivo de controversia<sup>2</sup>. La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda ciclofosfamida (CF) con esteroides como tratamiento de inducción y de remisión de las vasculitis de pequeño vaso, con un nivel de evidencia 1A-1B y un grado de recomendación A<sup>3</sup>. Aun así, las dosis y vías de administración de la ciclofosfamida no se han establecido con claridad, dados sus efectos secundarios y la posibilidad de recaídas. Un metanálisis concluyó que la ciclofosfamida intravenosa es menos tóxica que la ciclofosfamida oral, pero con una mayor tasa de recaídas<sup>4</sup>, aunque estos datos deberían confirmarse en nuevos ensayos clínicos. Después, se comprobó que la sustitución de ciclofosfamida por azatioprina tras alcanzar la remisión no aumentó la tasa de recaídas y redujo la dosis acumulada de ciclofosfamida<sup>5</sup>. El ensayo que describimos se inscribe en esta línea y está realizado por investigadores que forman parte del *European Vasculitis Study Group* o EUVAS, que estudian los temas más candentes de las vasculitis sistémicas<sup>6</sup>.

El presente ensayo pretende conocer si la ciclofosfamida en «pulsos» (orales o intravenosos) es similar a la CF diaria oral para inducir remisión en los pacientes con un primer brote de vasculitis asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica). El ensayo no pretende aclarar la vía de administración sino la pauta. Lamentablemente, los autores no discuten este aspecto que puede dar lugar a conclusiones erróneas, puesto que no hay ensayos que comparen la eficacia de estas dos formas de «pulsos». Posiblemente, hubiera sido más conveniente comparar la administración de ciclofosfamida intravenosa frente a ciclofosfamida oral, para evitar sesgos de adherencia y de biodisponibilidad. Con estas salvedades, el ensayo tiene muchos aspectos interesantes y es extrapolable a nuestro medio. Los resultados de la variable principal demuestran que la ausencia de remisión es similar en ambos grupos de tratamiento y que el 12% de los pacientes no responde a ninguna de las pautas descritas. El ensayo no tiene como variable principal el análisis de las recaídas, pero se puede deducir que los pacientes tratados con ciclofosfamida en «pulsos» recaen más que los tratados con la pauta diaria oral, si bien el periodo de seguimiento es relativamente corto para este análisis y no tiene suficiente potencia para asegurar este resultado. Los autores tampoco dan datos acerca del valor de los ANCA como marcador de actividad y su ayuda en el tratamiento. El grupo de la pauta de ciclofosfamida en «pulsos» recibe la mitad de dosis acumulada que el grupo con ciclofosfamida diaria oral. Como consecuencia de ello, hay una reducción del riesgo de leucopenia en el grupo de ciclofosfamida en «pulsos», con un número necesario para tratar con el desenlace de leucopenia relativamente pequeño. Con la pauta de ciclofosfamida en «pulsos» quizá podría haber menos fallecimientos, pero el estudio carece de potencia estadística para comprobarlo. Con todo, los efectos secundarios globales aparecen en las tres cuartas partes de los pacientes de ambos grupos, con una mortalidad no despreciable, del 9%, que ensombrece los resultados y obliga a buscar otros esquemas de tratamiento, entre los que se encuentran micofenolato y rituximab, que se van a ensayar en varios estudios (MYCYC, IMPROVE, RITUXVAS).

Respecto a la afectación renal, los autores señalan que el aumento del filtrado glomerular es muy discreto y similar en ambos grupos de tratamiento, alrededor de 13 ml/min. Aunque no hay datos de proteinuria o de otros parámetros de afectación renal, se deduce que el tratamiento con ciclofosfamida no es muy eficaz, al menos cuando se parte de un deterioro importante inicial de la función renal (creatinina basal 2,5 mg/dl).

En resumen, a pesar de la similitud de la ciclofosfamida en «pulsos» a la ciclofosfamida diaria oral para inducir remisión en el primer brote de vasculitis, con menos dosis acumulada y menos leucopenia, el elevado número de efectos secundarios, la posibilidad de recaídas y la discreta mejoría de la función renal dejan abierto el campo para nuevas investigaciones que encuentren tratamientos con mayor eficacia y seguridad a corto y largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Registro de Glomerulonefritis de la SEN. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=subsection&id-section=7&idssubsection=130>. [Consultado el 26 de julio 2009.]
2. Stone JH, Kaplan AA, Rose BD. Initial and maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. UpToDate. UpToDate, Basow, DS (ed), Waltham, MA: UpToDate, 2009.
3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
4. De Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27.
5. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
6. The European Vasculitis Study Group. Disponible en: <http://www.vasculitis.org/>. [Consultado el 26 de julio 2009.]

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento de los pacientes con un primer brote de vasculitis ANCA+ con afectación renal mediante pauta de CF en pulsos orales o intravenosos puede ser más adecuado que la pauta de CF oral a diario dado que, con una tasa de remisiones similares, la dosis acumulada es menor y hay menos episodios de leucopenia e infecciones. No obstante, la CF en pulsos parece estar asociada con más recaídas frente a la CF oral. Por tanto, es necesario realizar más estudios para determinar la evolución a largo plazo, con análisis de recidivas y efectos secundarios, que a día de hoy son elevados en cualquiera de las pautas indicadas.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica.

**Tema:** Vasculitis.

**Palabras clave:** Vasculitis. Wegener. Panarteritis nudosa. ANCA. Ciclofosfamida.

**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))