

Micofenolato Mofetil para tratamiento de Inducción de la Nefritis Lúpica. ¿Es suficiente la evidencia existente?

Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment Of lupus Nephritis. The evidence is sufficient?

María Julia Cumpa-Dávila ¹

RESUMEN

Comentarios: En el estudio en general no se detectó una tasa de respuesta significativamente diferente entre los dos grupos, por lo puntos finales secundarios fueron similares entre los grupos de tratamiento. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos de micofenolatomofetil (MMF) y ciclofosfamida intravenosa con respecto a las tasas de acontecimientos adversos, adversos graves o infecciones, aunque la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron una mejoría clínica, el estudio no cumplió con su objetivo principal de mostrar que el MMF era superior a la vena cava inferior como tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. **Conclusiones:** No se detectaron diferencias significativas en las tasas de efectos adversos, aunque la mayoría de pacientes en ambos grupos experimentaron una mejoría clínica, el estudio no cumplió con su objetivo principal de mostrar que el MMF fue superior a la IVC como tratamiento de inducción de la nefritis lúpica.

Palabras clave: Nefritis lúpica, Ciclofosfamida. (Fuente: DeCS-BIREME)

Abstract

Comment: In the overall study did not detect a significantly different response rate between the two groups at secondary endpoints were similar between treatment groups. Finally, no significant differences between groups micofenolatomofetil (MMF) and intravenous cyclophosphamide with respect to rates of adverse events, serious adverse events or infections, although most patients in both treatment groups experienced clinical improvement, the study did not meet its main objective to show that MMF was superior to IVC as induction treatment of lupus nephritis. **Conclusions:** No significant differences in rates of adverse effects, although most patients in both groups experienced clinical improvement, the study did not meet its primary objective to show that MMF was superior to IVC as induction treatment lupus nephritis.

Keywords: Lupus Nephritis, Cyclophosphamide (Source: MeHS-NLM)

CARATULA DE PRESENTACION :

Título descriptivo: Micofenolato Mofetil para tratamiento de Inducción de la Nefritis Lúpica. ¿Es suficiente la evidencia existente?

Objetivo: comparación de micofenolatomofetil (MMF) y

ciclofosfamida intravenosa (IVC) como tratamiento de inducción para la nefritis lúpica activa en un estudio multinacional en dos fases (inducción y mantenimiento).

Conclusión: No se detectaron diferencias significativas respecto a las tasas de efectos adversos y aunque la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron una mejoría clínica, el estudio no cumplió con su objetivo principal de mostrar que el MMF fue superior a la IVC como tratamiento de inducción de la nefritis lúpica.

Referencia bibliográfica del artículo :

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D (1). Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol [Internet] 2009 [consulta el 04 de junio del 2011]; 20: 1103-1112. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/20/5/1103.full.pdf>

Resumen estructurado del artículo valorado críticamente:

La Nefritis Lúpica (NL) es una de las enfermedades extraarticulares más frecuentes del Lupus Eritematoso Sistémico, produciéndose hasta un 60% de adultos que pertenecen a este grupo ⁽²⁾. La respuesta a los diferentes tratamientos depende de la edad, el género, la raza y el grado de NL, lo cual es de vital importancia ya que la NL predice la supervivencia de dichos pacientes ⁽³⁾.

El régimen de inducción es de 24 semanas en base a ciclofosfamida asociados a un mayor riesgo de efectos

1.- Alumna del curso de Epidemiología Clínica 2011 de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo-USAT, Chiclayo-Perú.

adversos, incluyendo toxicidad gonadal ⁽²⁾, entre otros inmunosupresores, estudios recientes se han centrado en el Micofenolato Mofetil (MMF) que a diferencia de la ciclofosfamida no se ha asociado con un mayor riesgo para la vejiga o la toxicidad gonadal ⁽⁴⁾.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico tuvo como objetivo principal demostrar que el MMF es superior a la Ciclofosfamida Intravenosa (IVC) como tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. Para ello se utilizaron 370 pacientes entre los 12 y 75 años de edad de 88 centros en 20 países de América del Norte, América Latina, Asia, Australia y Europa. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de LES (por los criterios del Colegio Americano de Reumatología) asociado a afectación renal (nefritis lúpica) activo o crónica de grado III, IV o V confirmada por biopsia de riñón dentro de 6 meses antes de la aleatorización, quienes necesariamente debieron haber tenido la proteinuria (al menos 2 g/d).

En el presente estudio, se presenta la comparación de MMF y IVC como tratamiento de inducción para la nefritis lúpica activa en un estudio multinacional en dos fases (inducción y mantenimiento). Se asignó aleatoriamente a 370 pacientes con nefritis lúpica de grado III al V a MMF (dosis meta de 3 g / día) o VCI (0,5 a 1,0 g/m en pulsos mensuales), en fase de inducción de 24 semanas. Ambos grupos recibieron prednisona a dosis inicial de 60 mg/día. El punto final primario fue una disminución en la orina de proteína/creatinina y la estabilización o mejora de la creatinina sérica. Los puntos finales secundarios incluyeron la remisión completa renal, actividad de la enfermedad sistémica, el daño y la seguridad. En general, no se detectó una tasa de respuesta significativamente diferente entre los dos grupos

COMENTARIO CRÍTICO:

Validez:

Se delimito el problema, estableciéndose 2 puntos: un primer punto final es evaluar la eficacia, es decir, pretende demostrar si existe o no alguna ventaja del micofenolatomofetil sobre la ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento de inducción en nefritis lúpica; y un segundo punto es determinar la incidencia de efectos adversos de cada una, para lo cual se planteo como diseño el ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico.

Respecto a la muestra, si bien la selección fue adecuada el tamaño de la muestra debe ser la adecuada tomando en cuenta que se realizará inferencia estadística ⁽⁵⁾ lo más amplia posible para considerarla eficiente, en este caso es de mucha utilidad el EPIDAT, el que, según los datos del estudio, nos dice que nos encontramos ante una muestra insuficiente; cabe resaltar que no menciona los criterios de inclusión y exclusión. Cabe resaltar que los grupos no fueron realmente similares al inicio del estudio en todas las características de inclusión (Cuadro N° 01); justo aquellas, que me indican gravedad de la enfermedad o mayor grado de compromiso renal (como FG, proteinuria, creatinina sérica), en este caso están en mayor número en los pacientes pertenecientes al grupo de Micofenolato que al de Ciclofosfamida ⁽⁶⁾.

La duración del tratamiento fue de 24 semanas y coincide con el tiempo que las bibliografías mencionan necesarias para un tratamiento de inducción para nefritis lúpica ^(2,3); y las pérdidas fueron <20% pero cerca del rango superior que podrían afectar las variables resultado. Exactamente las pérdidas fueron de 17,3% del total; pero de manera

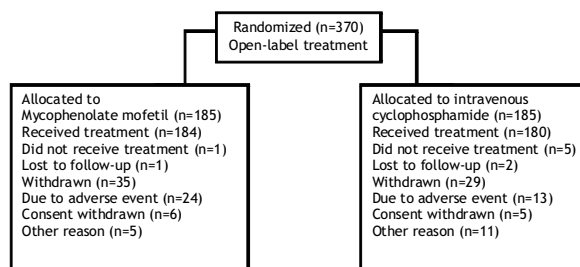
independiente; en el grupo de Micofenolato hubo una pérdida de 18,5% y en el grupo de Ciclofosfamida, de 15,8% (Cuadro N° 02), por lo que un análisis de sensibilidad hubiese sido muy útil debido a la proximidad hacia el rango superior recomendado ⁽⁶⁾.

Cuadro N° 1: Características básicas de los pacientes del estudio.

Characteristic	MMF (n=185)	IVC (n=185)	Total(N=370)
Renal biopsy class (n[%])			
III/III + V	32 (17.3)	26 (14.1)	58 (15.7)
IV/IV + V	124 (67.0)	128 (69.2)	252 (68.1)
V only	29 (15.7)	31 (16.8)	60 (16.2)
Scarring on renal biopsy (n[%]) ^f	66 (35.7)	56 (30.3) ^d	122 (33.0) ^d
Serum creatinine (µmol/L[mg/dl]; mean ± SD)	108.6 ± 1.2 (97.2 ± 1.2)	108.6 ± 1.2 (97.2 ± 1.2) ^d	100.6 ± 1.1 (80.0 ± 0.9) ^d
Urine protein/creatinine ratio (mean ± SD)	4.1 ± 4.2 ^e	4.1 ± 3.2 ^f	4.1 ± 3.7 ^{e,f}
Range of GFR (ml/min per 1.73 m ² ; n[%]) ^{d,g}			
≥ 90	80 (43.2)	86 (46.7)	166 (45.0)
≥ 60 to < 90	53 (28.6)	52 (28.3)	105 (28.5)
≥ 30 to < 60	32 (17.3)	34 (18.5)	66 (17.9)
<30	20 (10.8)	12 (6.5)	32 (8.7)

Tomado: Appel GB et. al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis.

Cuadro N° 02: Seguimiento de los pacientes del estudio



Tomado: Appel GB et. al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis

Podemos decir que el objetivo estuvo bien planteado, pero sus resultados no son los adecuados para responder a los objetivos del estudio, debido a los diversos errores y detalles encontrados en la crítica de éste. Además en ninguna parte del estudio se menciona este punto, solo mencionan acerca de la aleatorización más no del enmascaramiento. Se menciona que el trabajo fue aleatorizado y que se utilizó para ello un sistema de respuesta interactiva de voz computarizada.

Se ajustaron las variables demográficas, utilizando análisis con intención a tratar; los odds ratios se calcularon utilizando modelos de regresión logística para la respuesta; es decir fueron ajustados e incluyeron un término para el grupo de tratamiento y las covariables de raza (asiáticos, blancos, o de otro tipo), la clase de enfermedad (V o de otro tipo), y la ubicación (Estados Unidos / Canadá, Asia, América Latina, o el resto del mundo). Se realizó análisis de sensibilidad (importante porque hay casi un 20% de pérdidas), análisis del punto final primario de eficacia fue ajustada por edad, sexo y nefrótico/proteinuria sub-nefrótico al ingreso (P / Cr ≥ 3 en comparación con <3).

RESULTADOS:

- 1- Eficacia: se logró en 104 (56,2%) pacientes tratados con MMF, en comparación con 98 (53,0%) pacientes tratados con IVC (odds ratio [OR] = 1,2; 95% intervalo de confianza [IC95%] del 0,8 a 1,8; p>0,05). Si nos dejamos guiar por estos datos se diría que no habría diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de

cada grupo de tratamiento en cualquiera de los puntos finales de la eficacia, pero que a pesar de ello los intervalos de confianza (que pasan por la unidad) no me brindan precisión ni seguridad ante estos resultados (Tabla N° 01).

2. **Efectos Adversos:** Hubo 40,6% más de reacciones adversas en el grupo de IVC que en el grupo MMF durante el período de semanas de tratamiento. En ambos grupos de tratamiento, los tipos más comunes de EA fueron las infecciones (68,5% con MMF, 61.7% con IVC; diferencia de tratamiento 6,81%, IC 95% -2.96 a 16,58%, $p > 0,05$) y los trastornos gastrointestinales (61,4% con MMF, 66.7% con IVC). Además hubieron 24 retiradas (13,0% de los pacientes) como resultado de acontecimientos adversos en el grupo de MMF en comparación con 13 (7,2%) en el grupo de IVC (diferencia de tratamiento de 5.82%, IC 95% -0.34 a 11,99%, $p > 0,05$) (Tabla N° 01).

Tabla N° 01 Indicadores de Riesgo Epidemiológico para eficacia y efectos adversos del estudio

Indicador	Eficacia	Efectos Adversos
Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)	0,40% ¹	1% ⁴
Reducción Relativa del Riesgo (RRR)	4,80% ²	1,10% ⁵
Número Necesario a Tratar (NNT)	250 ³	100 ⁶

Interpretaciones:

- De cada 100 pacientes tratadas con micofenolato se produce 0,4% menos remisión incompleta que en los tratados con Ciclofosfamida.
- El Micofenolato redujo la remisión incompleta en un 4.8%
- Se deben tratar 250 pacientes con Micofenolato para evitar algún efecto adverso en un paciente en un lapso de 6 meses.
- De cada 100 personas tratadas con Micofenolato se produce 1% menos efectos adversos que los tratados con Ciclofosfamida.
- El micofenolato redujo el riesgo de efectos adversos en un 1.1%
- Se deben tratar 100 pacientes con Micofenolato para que uno desarrolle algún efecto adverso en un lapso de 6 meses.

APLICACIÓN DE RESULTADOS

Investigaciones recientes sugieren que el micofenolato mofetil (MMF) podría ofrecer ventajas sobre la ciclofosfamida intravenosa (IVC) para el tratamiento de la nefritis lúpica⁽⁴⁾, en el estudio en general no se detectó una tasa de respuesta

significativamente diferente entre los dos grupos, porque los eventos finales secundarios fueron similares entre los grupos de tratamiento. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre la MMF y los grupos de VCI con respecto a las tasas de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves o infecciones, aunque la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron una mejoría clínica, el estudio no cumplió con su objetivo principal de mostrar que el MMF fue superior a la vena cava inferior como tratamiento de inducción de la nefritis lúpica.

Con todo lo mencionado anteriormente sería recomendable buscar otro estudio con más precisión, significancia estadística y sobretodo relevancia clínica.

Agradecimientos:

A los docentes del curso de Epidemiología Clínica (Dr. Jesús Custodio López, Dr. Cristian Díaz Vélez y Dra. Jaquelyn Poma Ortiz), por el apoyo en la revisión y recomendaciones brindadas en el desarrollo de la lectura crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. *Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol. 2009 May;20(5):1103-12.
- Dall'Era M. *Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol. 2011 Sep;23(5):454-8.
- Yildirim-Toruner C, Diamond B. *Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus*. J Allergy Clin Immunol. 2011 Feb;127(2):303-12; quiz 313-4.
- Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. *Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2010 Jul;89(4):227-35
- Camacho-Sandoval J. *Tamaño de muestra en estudios clínicos*. AMC. 2008;50(1):20-21.
- Lapaucis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P. *User's guide to the medical literature. V. How to use an article about prognosis*. JAMA. 1994;272:234-7.

Correspondencia:

Maria Julia Cumpa Dávila
Correo: maju_cd@hotmail.com

Revisión de pares:

Presentado: 16/04/2012
Aceptado: 13/06/2012