

Incluida en INDEX MEDICUS y MEDLINE

Volumen 26. Suplemento 5 • 2006

NEFROLOGIA



SUPLEMENTO

NEFROLOGIA BASADA EN LA EVIDENCIA



Publicación del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN

EDITORES ESPECIALES

Carlos Quereda
Fernando García López
Julio Pascual
Roberto Alcázar



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



Edición y Administración
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Correo electrónico (Dpto. Suscripción)
suscripciones@grupoaulamedica.com

Internet

www.grupoaulamedica.com
www.libreriasaulamedica.com

Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 88,20 €*
- Institución 129,25 €*

*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

Depósito Legal
M.10.667-1989

ISSN
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada como soporte válido: 22/05-R-CM

www.grupoaulamedica.com

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2006



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta
Aleix Cases
Francisco José Gómez Campderá
Francisco Maduell

Rafael Marín
Juan Navarro
Luis Pallardó
Francisco Rivera

COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso
• J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya
• J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias
• G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló
• A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis
• F. J. Borrego • J. Bustamante
• L. M. Callís • J. M. Campistol
• J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca
• C. Caramelo • D. del Castillo
• A. Darnell • J. Díez • J. Egado
• P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández
Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar
• N. Gallego • P. García Cosmes
• F. García Martín • S. García de Vinuesa
• M. A. Gentil • P. Gómez Fernández
• M. T. González • M. González Molina
• A. Gonzalo • J. L. Górriz
• J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte
• D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro
• S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica
• X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez
• E. López de

Novales • J. M. López Novoa • V. Lorenzo
• J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías
• R. Marcén • E. Martín Escobar
• A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo
• A. Martínez Castela • A. Mazuecos
• B. Miranda • J. Montenegro
• J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro
• A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte
• F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma
• J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco
• M. Pérez Fontán • A. Pérez García
• R. Pérez García • L. Piera
• J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda
• L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio
• A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez
• D. Rodríguez Puyol
• J. Rodríguez Soriano • D. Sánchez Guisande
• R. Selgas • A. Serra • L. Sánchez Sicilia
• J. M. Simón • J. M. Tabernero
• A. Tejedor • J. Teixidó
• J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés
• A. Vallo • A. Vigil

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dr. Rafael Matesanz
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid



Sociedad Española de Nefrología



DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

M.^a Antonia Álvarez de Lara
Alfonso Otero

Concepción Laviades
Emilio González Parra

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)
Mariano Rodríguez Portillo (básica)

Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: senefro@senefro.org

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



SUMARIO

EDITORIALES

- 1 • **Presentación del Presidente de la SEN. Editorial**
A. L. Martín de Francisco
- 3 • **¿Por qué Nefrología Basada en La Evidencia? Editorial**
C. Quereda, J. Pascual, F. Gracia López y R. Alcázar

RESÚMENES ESTRUCTURADOS de LITERATURA NEFROLÓGICA

- 6 • **¿Tiene el Micofenolato de Mofetil un efecto antiproteínúrico en la nefropatía IgA?** S. Tang, J. Leung, L. Chan, Y. Lui, C. Tang, C. H. Kan, Y. W. Ho y K. N. Lai. Mycophenolate Mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-811.
Análisis crítico: C. Quereda y F. García López
- 8 • **¿Tiene el Micofenolato de Mofetil (MMF) un efecto antiproteínúrico en la nefropatía IgA moderadamente avanzada?** G. Frisch, J. Lin, J. Rosentstock, G. Markowitz, V. D'Agati, J. Radhakrishnan, D. Preddie, J. Crew, A. Valeri y G. Appel. Mycophenolate Mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-2145.
Análisis crítico: C. Quereda y F. García López
- 10 • **¿Las técnicas de hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFCVV) proporcionan mejor supervivencia que la hemodiálisis intermitente (HD) en enfermos con fracaso renal agudo (FRA)?** D. E. Uehlinger, S. M. Jakob, P. Ferrari, M. Eichelberger et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1630-1637.
Análisis crítico: C. Quereda y F. García López
- 12 • **¿Reduce la atorvastatina el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis?** C. Wanner, V. Krane, W. März, M. Olschewski, J. F. E. Mann, G. Ruf y E. Ritz, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.
Análisis crítico: F. García López y C. Quereda
- 14 • **Micofenolato de Mofetil (MMF) o Ciclofosfamida (CF) intravenosa (IV) para el tratamiento de inducción de la Glomerulonefritis Lúpica (GL).** E. M. Ginzler, M. A. Dooley, C. Aranow, M. Y. Kim, J. Buyon et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2219-2228.
Análisis crítico: C. Quereda y F. García López
- 16 • **¿Influye la aldosterona en la hipertensión de los pacientes con insuficiencia renal crónica en fase avanzada?** E. Gross, M. Rothstein, S. Dombek y H. Irmantas Juknis. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 94-101
Análisis crítico: F. García López y C. Quereda
- 18 • **El control intensivo de la presión arterial más allá del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, ¿reduce la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en pacientes con insuficiencia renal crónica sin nefropatía diabética?** P. Ruggenenti et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365.9463 (2005):939-46.
Análisis crítico: F. García López y C. Quereda
- 20 • **¿El Micofenolato de Mofetil (MMF) es útil en el tratamiento a largo plazo de las formas de Glomerulonefritis Lúpica (GL) proliferativa difusa?** T. M. Chan, K. C. Tse, C. S. Tang, M. Y. Mok y F. K. Li. Hong Kong Nephrology Study Group Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(4): 1076-1084
Análisis crítico: C. Quereda y F. García López





SUMARIO

- 22 • **¿Es mejor el uso combinado de Etanercept más terapia convencional que la terapia convencional para mantener una remisión en la Granulomatosis de Wegener?** Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. The New England journal of medicine 352; 4(2005): 351-61.
Análisis crítico: A. M. Tato y F. García López
- 24 • **¿El tratamiento con amlodipino o lisinopril, mejora el pronóstico real frente a la clortalidona en enfermos hipertensos de alto riesgo?** M. Rahman et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Archives of internal medicine 165; 8(2005): 936-46.
Análisis crítico: A. M. Tato y F. García López
- 26 • **¿Puede una crema de gentamicina reducir las infecciones en el orificio de salida del catéter peritoneal debidas a Pseudomonas?** J. Bernardini et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 16; 2(2005): 539-45.
Análisis crítico: G. del Peso G y F. García López
- 28 • **¿Cuál es la experiencia publicada con la hemodiálisis diaria, cuál es su calidad metodológica y cuál es la magnitud de sus beneficios y riesgos?** R. S. Suri, G. E. Nesrallah, R. Mainra, A. X. Garg, R. M. Lindsay, T. Greene y J. T. Daugirdas. Daily Hemodialysis: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 33-42.
Análisis crítico: F. García López y R. Alcázar
- 30 • **¿Ofrece seguridad y eficacia evitar los esteroides tras el trasplante renal con un régimen inmunosupresor basado en daclizumab, tacrolimus y micofenolato mofetil?** L. Rostaing, D. Cantarovich, G. Mourad, K. Budde, P. Rigotti, C. Mariat, R. Margreiter, L. Capdevila, P. Lang, P. Vialtel, J. Ortuño-Mirete, B. Charpentier, B. Legendre, J. Sánchez-Plumed, F. Oppenheimer, M. Kessler y el CARMEN Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. Transplantation 2005; 79: 807-814.
Análisis crítico: J. M. González Posada y D. Hernández
- 32 • **¿Qué ventajas y qué seguridad ofrece la suspensión a los 3 meses del trasplante renal de los esteroides o micofenolato mofetil (MMF) en un régimen inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides?** Y. Vanrenterghem et al for the European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group. Minimization of Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: Results of a Randomized Controlled Trial. Am J Transplant 2005; 5: 87-95.
Análisis crítico: J. M. González Posada y D. Hernández
- 34 • **¿Mejora la función renal en trasplantados renales con aumento progresivo de creatinina al cambiar la ciclosporina por MMF?** C. Dudley, E. Pohanka, H. Riad, J. Dedochova et al. Mycophenolate Mofetil Substitution for Cyclosporine A in Renal Transplants Recipients with Chronic Progressive Allograft Dysfunction: The Creeping Creatinine Study. Transplantation 2005; 79: 446-475.
Análisis crítico: A. Fernández y J. Zamora
- 36 • **¿Es el belatacet igual a la ciclosporina en la prevención del rechazo agudo del trasplante renal?** F. Vincenti, C. Larsen, A. Durrbach, Thomas et al. Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. New Engl J Med 2995; 353: 770-781.
Análisis crítico: A. Fernández y J. Zamora
- 38 • **¿Ofrece seguridad y eficacia convertir a tratamiento basado en rapamicina en trasplantados renales con nefropatía crónica demostrada por biopsia en tratamiento previo con inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetil (MMF)?** G. Stallone, B. Infante, A. Schena et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3755-62.
Análisis crítico: J. Pascual y J. Zamora





SUMARIO

RESPUESTA ESTRUCTURADA A PREGUNTAS CLÍNICAS

(CATS-CRITICAL APPRAISAL TOPICS):

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA?

- 41 • **Hemodiafiltración versus Hemodiálisis intermitente en el FRA**
C. Quereda y F. García López
- 42 • **Mofetil Micofenolato en la Nefropatía IgA**
C. Quereda y F. García López

REVISIONES SISTEMÁTICAS

- 43 • **Alternativas al Tratamiento con Ciclofosfamida en la Nefropatía Lúpica**
C. Quereda, F. García López, L. E. Álvarez-Rangel, C. Galeano, J. Pascual y M. Praga

GUÍAS de PRÁCTICA CLÍNICA y SITIOS WEB en NEFROLOGÍA

- 53 • **Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN: Guías Clínicas**
R. Alcázar y C. Quereda

TEMAS MONOGRÁFICOS

Tema Clínico:

- 56 • **Diálisis Peritoneal Basada en la Evidencia. (I). Fundamentos**
G. del Peso, M. A. Bajo y R. Selgas

Temas Metodológicos:

- 66 • **Estudios Observacionales y Registros como Fuente de Evidencia en el Trasplante Renal**
D. Hernández, J. Pascual, V. Abraira, V. Lorenzo y C. Quereda





CONTENTS

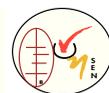
EDITORIALS

- 1 • **Presentation by the President of the SEN. Editorial**
A. L. Martín de Francisco
- 3 • **Why evidence-based nephrology? Editorial**
C. Quereda, J. Pascual, F. Gracia López and R. Alcázar

STRUCTURED SUMMARIES OF NEPHROLOGIC LITERATURE

- 6 • **Has mofetil mycophenolate an anti-proteinuric effect on IgA nephropathy?** S. Tang, J. Leung, L. Chan, Y. Lui, C. Tang, C. H. Kan, Y. W. Ho and K. N. Lai. Mycophenolate Mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-811.
Critical analysis: *C. Quereda and F. García López*
- 8 • **Has mofetil mycophenolate (MMF) an anti-proteinuric effect on moderately advanced IgA nephropathy?** G. Frisch, J. Lin, J. Rosentstock, G. Markowitz, V. D'Agati, J. Radhakrishnan, D. Preddie, J. Crew, A. Valeri and G. Appel. Mycophenolate Mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-2145.
Critical analysis: *C. Quereda and F. García López*
- 10 • **Do continuous veno-venous hemodiafiltration techniques (CVVHDF) produce a better survival than intermittent hemodialysis (HD) in acute renal failure (ARF) patients?** D. E. Uehlinger, S. M. Jakob, P. Ferrari, M. Eichelberger et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1630-1637.
Critical analysis: *C. Quereda and F. García López*
- 12 • **Does atorvastatin reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal failure on hemodialysis therapy?** C. Wanner, V. Krane, W. März, M. Olschewski, J. F. E. Mann, G. Ruf and E. Ritz, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.
Critical analysis: *F. García López and C. Quereda*
- 14 • **Mofetil mycophenolate (MMF) or intravenous (IV) cyclophosphamide (CPH) for the induction treatment of lupus glomerulonephritis (LG)?** E. M. Ginzler, M. A. Dooley, C. Aranow, M. Y. Kim, J. Buyon et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2219-2228.
Critical analysis: *C. Quereda and F. García López*
- 16 • **Does aldosterone has an influence on hypertension of patients with advanced chronic renal failure?** E. Gross, M. Rothstein, S. Dombek and H. Irman-tas Juknis. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 94-101
Critical analysis: *F. García López and C. Quereda*
- 18 • **Intensive blood pressure management beyond treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors: does it reduce the need for renal replacement therapy in patients with chronic renal failure without diabetes nephropathy?** P. Ruggenenti et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365.9463 (2005):939-46.
Critical analysis: *F. García López and C. Quereda*
- 20 • **Is mofetil mycophenolate (MMF) useful in long-term management of diffuse proliferating lupus glomerulonephritis (LG)?** T. M. Chan, K. C. Tse, C. S. Tang, M. Y. Mok y F. K. Li. Hong Kong Nephrology Study Group Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(4): 1076-1084
Critical analysis: *C. Quereda and F. García López*





CONTENTS

- 22 • **Is combined use of etanercept plus conventional therapy better than conventional therapy alone to maintain remission in Wegener's granulomatosis?** Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *The New England journal of medicine* 352; 4(2005): 351-61.
Critical analysis: A. M. Tato and F. García López
- 24 • **Does treatment with amlodipine or lisinopril versus chlorthalidone improve the real outcome in high-risk hypertensive patients?** M. Rahman et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of internal medicine* 165; 8(2005): 936-46.
Critical analysis: A. M. Tato and F. García López
- 26 • **Can a gentamycin cream reduce Pseudomonas-induced infection rates at the outlet of peritoneal catheters?** J. Bernardini et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 16; 2(2005): 539-45.
Critical analysis: G. del Peso G and F. García López
- 28 • **What is the published experience with daily hemodialysis? Which its methodological quality? And how big is the magnitude of its benefits and risks?** R. S. Suri, G. E. Nesrallah, R. Mainra, A. X. Garg, R. M. Lindsay, T. Greene y J. T. Daugirdas. Daily Hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 33-42.
Critical analysis: F. García López and R. Alcázar
- 30 • **Does avoidance of steroids after renal transplantation bring safety and efficacy when using an immunosuppressant regimen based on daclizumab, tacrolimus and mofetil mycophenolate?** L. Rostaing, D. Cantarovich, G. Mourad, K. Budde, P. Rigotti, C. Mariat, R. Margreiter, L. Capdevila, P. Lang, P. Vialtel, J. Ortuño-Mirete, B. Charpentier, B. Legendre, J. Sánchez-Plumed, F. Oppenheimer, M. Kessler y el CARMEN Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-814.
Critical analysis: J. M. González Posada and D. Hernández
- 32 • **What advantages and safety offers discontinuation of steroids or mofetil mycophenolate (MMF) at three months of renal post-transplantation in a immunosuppressant regimen based on tacrolimus, mofetil mycophenolate, and steroids?** Y. Vanrenterghem et al for the European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group. Minimization of Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: Results of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95.
Critical analysis: J. M. González Posada and D. Hernández
- 34 • **Does switching cyclosporin to MMF improve renal function in renal transplanted patients with progressive increase of creatinine?** C. Dudley, E. Pohanka, H. Riad, J. Dedochova et al. Mycophenolate Mofetil Substitution for Cyclosporine A in Renal Transplants Recipients with Chronic Progressive Allograft Dysfunction: The Creeping Creatinine Study. *Transplantation* 2005; 79: 446-475.
Critical analysis: A. Fernández and J. Zamora
- 36 • **Is belatacept similar to cyclosporin for the prevention of acute rejection of renal transplant?** F. Vincenti, C. Larsen, A. Durrbach, Thomas et al. Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. *New Engl J Med* 2995; 353: 770-781.
Critical analysis: A. Fernández and J. Zamora
- 38 • **Does switching to rapamycin-based therapy offer safety and efficacy in renal transplanted patients with biopsy-proven chronic nephropathy and previous treatment with calcineurin inhibitors and mofetil mycophenolate (MMF)?** G. Stallone, B. Infante, A. Schena et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3755-62.
Critical analysis: J. Pascual and J. Zamora





CONTENTS

CATS-CRITICAL APPRAISAL TOPICS: WHAT IS THE EVIDENCE?

- 41 • **Hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis in ARF**
C. Quereda and F. García López
- 42 • **Mofetil Mycophenolate IgA nephropathy**
C. Quereda and F. García López

SYSTEMATIC REVIEWS

- 43 • **Alternatives to treatment with cyclophosphamide in lupus nephropathy**
C. Quereda, F. García López, L. E. Álvarez-Rangel, C. Galeano, J. Pascual and M. Praga

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AND WEB SITES IN NEPHROLOGY

- 53 • **Evidence-based nephrology of the SEN: Clinical guidelines**
R. Alcázar and C. Quereda

MONOGRAPHIC TOPICS

Clinical topic:

- 56 • **Evidence-based Peritoneal Dialysis (I). Essentials**
G. del Peso, M. A. Bajo and R. Selgas

Methodological issues:

- 62 • **Observational studies and Registries as Evidence Source in Renal Transplantation**
D. Hernández, J. Pascual, V. Abraira, V. Lorenzo and C. Quereda





NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS
DE INTERNET



Sociedad
Española de
Nefrología

NEFROLOGÍA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año 6 números ordinarios y una serie de **monográficos** sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGÍA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- Cualquier otro formato que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGÍA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGÍA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro más amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

I. Hoja frontal:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la página (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores.** Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizará también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo.** En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico.** Estas señas serán las que figurarán al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.

II. Hoja de Declaración de los autores

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGÍA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGÍA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGÍA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



NORMAS



Sociedad
Española de
Nefrología

III. Hoja de Resúmenes

Resumen español: Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

Resumen en inglés con título completo; deberá ser más explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

IV. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Ventrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumerarán por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras:** **En formato Power Point o JPEG.** No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

CARTAS AL EDITOR

Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.

EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no llevarán tablas ni figuras. Será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGÍA.

COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

FORMACIÓN CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGÍA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGÍA.

Toda la correspondencia postal será enviada al Director de la Revista, **Dr. Rafael Matesanz. Servicio de Nefrología. Hospital, Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar, Km. 9,100. 28034 Madrid.**

Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Sólo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

NÚMEROS MONOGRÁFICOS

Se elaborarán siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGÍA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

▶▶▶ Ver página siguiente



Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de Nefrología.

A través de esta aplicación, podrá consultar y enviar sus artículos para la Revista de Nefrología, Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.

Al entrar en esta sección de la Web de la Sociedad Española de Nefrología (www.senefro.org), tendrá acceso a la información completa de la revista, buscador y Gestor de Envíos de Artículos.

Para el envío de Artículos debe acceder a la opción: "Autores".

Autores

Se trata de la opción implementada para el acceso al gestor de artículos de la revista.

A través del gestor será posible realizar envíos de los artículos, directamente a la revista, y su validación y corrección.

Está compuesto por dos secciones:

• Registrarse

A través de esta opción se podrán dar de alta los miembros de la Sociedad para realizar el envío de originales.

Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos.

Será necesaria la introducción de los datos obligatorios para el alta completa en la sección.

Para el alta inicial será necesaria la introducción del "Código de Usuario", este código se entregará a cada miembro para la realización del alta. Una vez rellenado el formulario con los datos necesarios, debe pulsarse en botón de "Enviar" para su alta en la sección.

• Iniciar Sesión

Una vez realizada el alta, y cada vez que se desee acceder a la sección de "Autores", se debe introducir los datos en los campos de "Usuario" y "Contraseña", con los datos correctos correspondientes al alta de cada miembro.

Una vez dentro de la sesión, se tendrá acceso a los apartados:

Autores	Modificar Datos. Cerrar Sesión.
Originales	Consultar. Enviar.
Revisores	Consultar Revisiones.

(Esta opción solo será accesible en el caso de miembros de la sociedad con permisos para revisar artículos).

Autores

Modificar Datos

Opción disponible para el acceso al formulario de los datos personales del autor para su posible modificación. Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos.

Cerrar Sesión

Cierra la sesión abierta por el usuario.

Originales

Consultar

Opción disponible para la consulta de los artículos enviados por el usuario. Se puede acceder a ver los datos del artículo a través del icono . Una vez dentro de la información del artículo se puede acceder al texto del artículo clicando sobre el icono  o sobre el Nombre del fichero.

Enviar

Opción para el envío de artículos a la revista. Pulsando sobre el icono  se accede a la ayuda de cada uno de los campos. Una vez rellenado el formulario con los datos necesarios, debe pulsarse en botón de "Enviar" para el alta del artículo.

Una vez realizado el envío recibirá un e-mail, en la cuenta especificada en el alta del usuario, con el tema "**Confirmación de envío de su trabajo**", el cual le indicará que su trabajo ha sido almacenado con éxito en el gestor. Una vez que el Comité de Redacción le ha asignado un código a su trabajo, recibirá un e-mail con el tema "**Confirmación de recepción de su trabajo**", en el cual se le indica el acuse de recibo del trabajo y su código.

Una vez su trabajo ha sido revisado, recibirá un e-mail con el tema "**Su escrito ha sido revisado**", en el cual se le comunicará la decisión del Comité de Redacción y las críticas de los revisores asignados a su trabajo. Como consecuencia de la revisión, el trabajo puede ser **Aceptado sin cambios**, **Aceptado con alguna modificación**, **Reconsiderar después de amplia revisión** o **Rechazado**.

En función de esta clasificación el autor debe realizar diferentes acciones:

- **Aceptado sin cambios**

El autor ha terminado su labor en este trabajo.

- **Aceptado con alguna modificación**

El autor debe enviar de nuevo el trabajo (debe volver entrar por la opción de Enviar e incluir el documento del trabajo con los cambios sugeridos).

- **Reconsiderar después de amplia revisión**

El autor debe enviar de nuevo el trabajo (debe volver a entrar por la opción de Enviar e incluir el documento teniendo en cuenta las consideraciones de el/los revisores con respecto a su trabajo).

- **Rechazado**

El Comité de Redacción considera que el artículo no debe incluirse en la revista.

Revisores

Consultar Revisiones

Opción del menú, desde la cual se accede a la revisión de artículos enviados por otros usuarios, para su validación. Se tiene acceso a las opciones:

1. "**Ver el original**" , en esta opción se tiene acceso a los datos del original y al documento.

2. "**Rechazar la Revisión**" , con esta opción se rechaza automáticamente la revisión incluyendo un comentario de la causa del rechazo.

3. "**Reenviar un e-mail con el original**" , con esta opción se envía un e-mail al correo del revisor para obtener el documento a revisar.

4. "**Revisar el Original**" , una vez realizada la revisión del documento se accederá a esta opción para incluir las observaciones de la revisión y elegir la recomendación a seguir.

INTRODUCCIÓN

Presentación del Presidente de la SEN

A. L. Martín de Francisco

Presidente de la SEN

La Nefrología española durante muchos años ya, ha ido aumentando progresivamente su calidad, tanto en su nivel asistencial como docente e investigador. En algunas de las actividades nos encontramos en una situación de liderazgo en el mundo si bien en otras como la investigación, precisamos mayor dedicación y dotaciones para alcanzar posiciones semejantes a la de los países desarrollados.

Muchas de los avances se han conseguido con ayudas de la Industria Farmaceutica que, si bien su comportamiento en líneas generales se encuentra dentro de los límites éticos necesarios, también es cierto que el esfuerzo económico que realizan no es lógicamente desinteresado. En muchos casos muchas de las publicaciones que consultamos diariamente precisan de un análisis crítico que puede ayudar al nefrólogo a interpretar adecuadamente las conclusiones de las mismas. Y ese análisis crítico ni es sencillo ni es posible hacerlo de manera personal. En la Medicina existe una relación inversamente proporcional entre la experiencia y los conocimientos pues a medida que mejoramos en experiencia al mismo tiempo la vamos focalizando en un área determinada mientras disminuye nuestro conocimiento en otras áreas. El médico, el nefrólogo en este caso, se enfrenta con escaso tiempo a una producción científica inabordable que en pocos años se renueva casi completamente.

Se precisa pues una actuación dirigida a facilitar esa información a todos nosotros. Entre las estrategias

que permitan evaluar la validez científica de las aportaciones de la literatura médica mundial se encuentran las actividades relacionadas con la Medicina basada en la evidencia, una acción que hasta ahora ha tenido tímidos acercamientos en la Nefrología española.

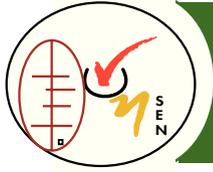
El grupo de trabajo de la SEN, Nefrología Basada en la Evidencia se constituyó en Octubre de 2005 extendiendo hacia otros aspectos de la Nefrología el anterior grupo MBE en trasplante renal con la finalidad, entre otras, de la búsqueda de los mejores procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes con el mayor rigor científico y dentro de las mayores cotas de independencia.

El esfuerzo de este grupo se concentra en dos proyectos concretos que ya podemos todos disfrutar: una revista y un sitio web con resúmenes estructurados, revisiones sistemáticas, notas metodológicas, herramientas..etc

Esperamos que con esta importantísima contribución todos mejoremos nuestros conocimientos con la crítica necesaria para ello.

Gracias, en nombre de la Sociedad Española de Nefrología, a todos aquellos que lo hacen posible.

ANGEL LUIS MARTÍN DE FRANCISCO
Presidente de la SEN.



EL SITIO WEB DE NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (www.senefrobe.org)

- El Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN está terminando la puesta a punto de un sitio web de Nefrología Basada en la Evidencia (www.senefrobe.org).
- Los objetivos son facilitar análisis crítico de literatura nefrológica, respuestas estructuradas a preguntas clínicas, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.
- Todo ello en procesos interactivos en los que todos participemos y facilitemos información y opinión crítica.
- Los contenidos de este sitio serán construidos por todos nosotros. Esperamos tu participación.
- Los interesados en colaborar con el grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN, poneros en contacto con el Coordinador del Grupo (cquereda.hrc@salud.madrid.org), enviando vuestro correo electrónico y teléfonos de contacto, lugar de trabajo y aspectos de la especialidad a los que os dedicais preferentemente.

EDITORIAL

Sitio web y publicaciones del grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología: Invitación a participar

C. Quereda, J. Pascual, F. García López y R. Alcázar

Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología

Las bases conceptuales que respaldan la formación de un grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología, así como sus objetivos fundacionales, se expusieron detalladamente en el artículo colectivo publicado en la revista NEFROLOGIA¹.

En ese trabajo se analizan la multiplicidad de factores que interfieren en el proceso de difusión del conocimiento científico hasta su utilización en la clínica. Los ritmos frenéticos de innovación tecnológica y farmacológica, el importante déficit (relativo) de investigación clínica y la iniciativa que sobre esta ejerce la industria farmacéutica (que ha hecho posible los enormes avances de la medicina moderna, pero que sin duda condiciona la difusión del conocimiento), el *marketing* y sus relaciones con la formación continuada, la inflación de información caracterizada por su heterogeneidad en cuanto a calidad, formato y complejidad etc., hacen necesario que desarrollemos instrumentos colectivos que ayuden en el proceso de toma de decisiones clínicas, facilitando el conocimiento crítico de los resultados de investigación clínica que sustentan las distintas intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

Para ello, desde este grupo nos proponemos conocer, utilizar, difundir y perfeccionar críticamente la metodología de la que disponemos para la localización, análisis y jerarquización del conocimiento que proporciona la investigación clínica.

Pero, desde luego y fundamentalmente, lo que pretendemos es la utilización de esta por cada vez más nefrólogos, contribuyendo a objetivar y sintetizar un

cuerpo de evidencias clínicas sobre temas nefrológicos (y por tanto, también las áreas sin evidencia o «zonas grises del conocimiento clínico»), diseñando instrumentos para facilitar el acceso a los mismos y fomentando la realización de revisiones sistemáticas y respuestas estructuradas a preguntas clínicas de la especialidad.

Por tanto, utilizaremos la metodología analítica como herramienta (esto propiciará la mejora en su conocimiento y en el rigor de su aplicación) para su utilización en temas nefrológicos que mejore nuestro conocimiento sobre ellos. La llamada Medicina Basada en la Evidencia no es sino una forma de «investigación secundaria» realizada sobre el conjunto de investigación clínica de un tema o especialidad.

Para que este enfoque sea posible se precisa del trabajo en este campo de profesionales clínicos. El papel de epidemiólogos y bioestadísticos es indispensable, pero sin la participación activa de los médicos, su avance no incluiría la realidad clínica, que es su última razón de ser.

Desde aquí invitamos a todos a participar en este proyecto. En el seno de nuestra sociedad abunda la capacidad crítica y el conocimiento para trabajar es estos temas y, en cualquier caso, desde el grupo buscaremos el apoyo de otros profesionales que nos ayuden a resolver los problemas concretos que se presenten. Todos aquellos interesados, por favor, contactad con nosotros para ayudarnos en la selección de prioridades en cada campo e incorporaros al trabajo.

Desde un punto de vista estratégico, hemos considerado prioritaria la puesta en funcionamiento de un sitio Web (www.senefronbe.org) como lugar de encuentro para el intercambio de información sobre estos temas, para el acceso a herramientas y otros

Correspondencia:

cquereda.hrc@salud.madrid.org

sitios de interés (metodológico y clínico) y para la organización del cuerpo de documentos que se realicen sobre temas clínicos.

La hoja Web, se organiza en las siguientes secciones: 1) resúmenes estructurados y evaluados de literatura nefrológica (semejante a lo realizado en *ACP Journal Club* o *Evidence Based Medicine*); 2) respuestas estructuradas a preguntas nefrológicas (tipo CAT = *Critical Appraisal Topics*); 3) revisiones sistemáticas de temas nefrológicos; 4) guías de práctica clínica en nefrología; 5) enlaces de interés; 6) herramientas y material docente; 7) noticias, etc.

Creemos que este enfoque constituye una novedad en el ámbito Nefrológico mundial y desde aquí invitamos a todos los nefrólogos españoles e ibero-americanos a participar en nuestros trabajos. Por otra parte, si conseguimos unos niveles adecuados de calidad, como esperamos, intentaremos conseguir que nuestros productos tengan también acceso en la red en el idioma inglés, con el objetivo de conseguir la mayor difusión posible de nuestro trabajo.

Decimos que concebimos este sitio Web fundamentalmente como lugar de encuentro. Y esto no es solo la expresión de nuestro deseo de conseguir la mayor participación, sino también una exigencia de rigor. La evaluación de originales publicados, mediante técnicas de MBE, se dirige a objetivar los problemas metodológicos y clínicos de los mismos, para detectar sus limitaciones, uniformizar la heterogénea presentación de los resultados y jerarquizarlos en niveles de evidencia y grados de recomendación. Naturalmente, como todo proceso evaluativo, este no deja de tener componentes de subjetivismo, decisiones que, al final –pero como consecuencia de los datos analizados– deciden los evaluadores. Pues bien, para minimizar este componente de subjetividad, los resúmenes estructurados, CATs y revisiones sistemáticas realizadas, se situarán en la Web y estarán durante un tiempo abiertas a comentario por todos los nefrólogos. Estos comentarios serán discutidos con ellos por los revisores (en un proceso de «chat»), incorporándose finalmente al resultado final todas las aportaciones.

Queremos que todo este material sea finalmente publicado, como el presente número, como suplementos de la revista NEFROLOGÍA. El tiempo, y nuestra capacidad, determinarán la periodicidad de estas publicaciones. Está claro que el «desideratum» es analizar toda la investigación clínica que supere unos mínimos de calidad y, para aproximarnos a esto, necesitamos la colaboración de mucha gente.

Por el contrario, el presente número se ha realizado por el esfuerzo de muy pocos. Esto se debe, exclusivamente, a la dificultad de explicar el proyecto, en poco tiempo, especialmente en sus aspectos de concreción práctica, junto con la necesidad estratégica de conseguir una pronta visualización del mismo. Por tanto, os pedimos indulgencia por los fallos iniciales, que serán muchos.

Finalmente, queremos expresar nuestro agradecimiento a la Junta Directiva por su apoyo en todo momento y su eficiencia en la solución de problemas. Gracias a ello, ahora disponemos de instrumentos (sistemática, herramientas, Web, publicación, etc.), que harán posible el desarrollo del proyecto y el trabajo del grupo.

Una vez más os pedimos participación. Este proyecto es de la Sociedad Española de Nefrología (es decir, de todos). Conseguir su desarrollo, será útil a los profesionales de la Nefrología y, desde luego, a nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. C. Quereda, J. Pascual, F. García-López, R. Alcázar, P. Aljama, J. J. Amenábar, M. Arias, V. Barrio, A. Fernández-Rodríguez, G. Fernández Juárez, M. Fernández-Lucas, N. Gallego, D. Hernández, C. Gómez-Alamillo, F. Maduell, A. Martínez Castelao, R. Marcén, R. Matesanz, A. G. L. Martín de Francisco, L. Orte, F. Liaño, J. Luño, J. Ortuño, R. Pérez García, M. Praga, R. Saracho, R. Selgas, M. Rivera, J. C. Rodríguez Pérez, J. L. Teruel, A. Tato, A. Torres y F. Valdés: Nefrología basada en investigación clínica: Bases conceptuales para la constitución de un grupo de trabajo en Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología). *Nefrología* 2006; 26(2): 7-16C.



RESÚMENES ESTRUCTURADOS, EVALUADOS Y COMENTADOS DE LITERATURA NEFROLÓGICA: CONCEPTO Y OBJETIVOS

Los RESÚMENES ESTRUCTURADOS son resúmenes de artículos originales publicados en la literatura médica nefrológica, evaluados siguiendo criterios de lectura crítica de MBE, y que son estructurados para darles un formato sencillo y útil para su interpretación por el clínico y que, a su vez, sea homologable y permita la comparación de varios trabajos del mismo tema. Finalmente –en base a este proceso– los trabajos son comentados por los revisores, desde el punto de vista clínico y metodológico.

El objetivo principal de la publicación de estos resúmenes es facilitar al nefrólogo información acerca de novedades científicas en los distintos campos de la especialidad mediante la selección de artículos con relevancia para la práctica clínica. Como hemos comentado, esta información ha sido previamente ponderada, para que el lector pueda entender fácilmente las fortalezas y debilidades del trabajo y, por tanto, tener una opinión de este, con independencia de las opiniones personales de los revisores.

Por otra parte, desde esta Sección, queremos colaborar en el desarrollo del espíritu analítico y crítico que existe en nuestra Sociedad, facilitando apoyo metodológico y el aprendizaje de técnicas de lectura crítica. Por eso, los temas irán acompañados de comentarios metodológicos y clínicos.

El proceso para la elaboración de los resúmenes, sigue los siguientes pasos :

1. Detección de los artículos que se publican sobre causas, evolución, diagnóstico, prevención, tratamiento, calidad de vida o análisis económico en el campo de la nefrología, mediante unos criterios preestablecidos.
2. Los artículos seleccionados se situarán en la Web de Nefrología Basada en la Evidencia, (www.senefrobe.org) indicando el nombre de los revisores encargados de su revisión.
3. Realización de resúmenes estructurados que describan la pregunta que sustenta la hipótesis del trabajo y, siguiendo criterios de análisis sistemático de lectura crítica, sus objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
4. Comentario de estos artículos por los revisores, valorando su importancia clínica y rigor metodológico para sustentar los resultados y conclusiones.
5. Antes de su recogida final en papel impreso, serán sometidos a un periodo de discusión abierto a todos los interesados en el sitio Web del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología (www.senefrobe.org).

6. Finalmente, la colección de resúmenes quedará recogida en la Red y clasificada por temas que serán publicados, periódicamente, en números de Nefrología Basada en la Evidencia, de la Revista NEFROLOGÍA.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA RESUMIR:

1. GENERALES: Artículos publicados en inglés o en español en alguna de las revistas seleccionadas a condición de que aborden materias importantes para la práctica clínica en nefrología.
2. PREVENCIÓN O TRATAMIENTO, MEJORA DE LA CALIDAD: Reparto aleatorio de los participantes a las intervenciones. Variables de resultado o desenlace de importancia clínica conocida o probable.
3. DIAGNÓSTICO: Inclusión de un espectro amplio de participantes, de modo que algunos, pero no todos, tienen el trastorno o alteración objeto del estudio. Los participantes reciben la prueba diagnóstica prueba y la prueba diagnóstica definitiva, definidas ambas con claridad.
4. PRONÓSTICO: Se estudia una cohorte de sujetos desde el inicio de presentar el trastorno o alteración definida, y sin haber presentado el desenlace o resultado objeto del estudio
5. CAUSALIDAD: Observaciones acerca de la relación entre exposición y desenlaces clínicos
6. ECONOMÍA DE LOS PROGRAMAS O INTERVENCIÓNES DE ASISTENCIA SANITARIA: La pregunta económica debe comparar distintas alternativas de acción en pacientes reales o hipotéticos. Las distintas alternativas que se comparan deben compararse tanto por los desenlaces o resultados clínicos que producen (efectividad) como por los recursos que consumen (coste)
7. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA. Guías desarrolladas por el análisis crítico y jerarquización de datos de investigación clínica publicados y que se ocupen del tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.
8. REVISIONES SISTEMÁTICAS: Definición clara de la pregunta clínica que se estudia, con descripción de la estrategia de búsqueda de la evidencia científica, de las fuentes de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos analizados.

QUEREMOS QUE ESTA INICIATIVA SEA DE TODA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA.

Los interesados en formar parte de los grupos de trabajo que participaran en la selección, análisis, crítica y difusión de trabajos publicados en alguna de las subespecialidades nefrológicas, escribidnos⁽¹⁾ indicando nombre, servicio o unidad de trabajo y área principal de interés (nefrología clínica hemodiálisis, CAPD, trasplante renal, fracaso renal agudo, hipertensión, nefropediatría, etc).

Correspondencia:

(1) Carlos Querada: cquerada.hrc@salud.madrid.org • Fernando García López: fgarcia@medinet.com

¿Tiene el micofenolato de mofetilo un efecto antiproteinúrico en la nefropatía IgA?



S. Tang, J. Leung, L. Chan, Y. Lui, C. Tang, C. H. Kan, Y. W. Ho y K. N. Lai

Mycophenolate Mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-811

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

 **Tipo de diseño y seguimiento:** Ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado con un seguimiento de 18 meses (6 meses de tratamiento y 1 año posteriormente. No pérdidas al seguimiento).

 **Asignación:** Aleatoria, aunque no especifica procedimiento de asignación.

 **Enmascaramiento:** El estudio no es ciego, pues el grupo control no recibe un placebo.

 **Ámbito:** Enfermos con nefropatía IgA reclutados en dos centros de Nefrología de la Universidad de Hong Kong (China).

 **Pacientes:** Aleatorizados 40 enfermos con Nefropatía IgA (biopsia) + proteinuria persistente (> 1 g/24 h) a pesar de bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA (enalapril o lisinapril) o ARA II (Losartan) en al menos 3 ocasiones, durante 4-6 semanas. TA diana < 125/85 mmHg. Se permitieron otros antihipertensivos pero no la combinación de IECA y ARA II. Se realizó control dietético.

 **Intervención:** *Grupo I* (experimental N = 20). MMF 2 g/día (> 60 kg/peso) o 1,5 g/día (> 60 kg) durante 24 semanas. *Grupo II* (control; N = 20). No tratado con MMF. Todos los enfermos permanecieron en el grupo asignado.

 **Variables de resultado:** *Principal:* Remisión (remisión completa + remisión parcial): Reducción de proteinuria en al menos un 50% con respecto al nivel inicial. Remisión completa: proteinuria < 0,3 g/24 h; remisión parcial: descenso de proteinuria > 50% vs basal, pero > 0,3 g/24 h. Fallo del tratamiento: descenso de proteinuria < 50% vs basal. *Secundarias:* Cambios fijación de IgA a células mesangiales humanas cultivadas; niveles plasmáticos de: IL 6; IgA; linfocitos; duplicación CrP; CCr; efectos secundarios.

 **Tamaño muestral:** Se estima necesario aleatorizar 36 casos, para una diferencia del 50% en la variable principal, con una potencia del 80% y un error α de 0,05.

Patrocinio: No consta patrocinio del EC, ni declaración de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Grupos homogéneos en: edad; sexo; hipotensores; peso; PA; Hb; albúmina; IgA; lípidos; histología renal. Cr Basal (1,53 vs 1,65 mg/dl); CCr basal (75 vs 69 ml/min).

Variable principal	Grupo I (n = 20)	Grupo II (n = 20)
Sin remisiones (persiste proteinuria)	4 (20%)	14 (70%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)		71 (28 a 89)
Reducción absoluta del riesgo (RAR) (%) (IC 95%)		50 (23 a 77)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)		2 (2 a 5)
Sin remisión completa	16 (80%)	19 (95%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)		16 (-7 a 34)
Reducción absoluta del riesgo (RAR) (%) (IC 95%)		15 (-5 a 35)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)		NNTB 7 (NNTB 3 a infinito a NTH 21)*
Sin remisión parcial	8 (40%)	15 (75%)

Variables Secundarias

Descenso significativo GI vs GII: IgA; IL6; Fijación IgA-mesangio. No cambio significativo: CrP (Grupo I: *-0,013 mg/dl vs II+0,108 mg/dl), CCr (Grupo I: -376 ml/min/1,73 m² vs II: -1 ml/min/1,73 m²), Lípidos.

Efectos secundarios

Grupo I: Anemia 3; Infecciones 3 (2 ITU; 1 adenitis) Diarrea 1. Todos fácilmente reversibles. No suspensión de tratamiento en ningún caso.

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 33.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

MMF es eficaz en disminuir la proteinuria en enfermos con nefropatía IgA que no han respondido a la inhibición del sistema renina-angiotensina.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Nefropatía IgA. Terapéutica. Micofenolato mofetilo. Ensayo clínico aleatorizado. Nivel de Evidencia: 2b grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Ensayo clínico aleatorizado. El diseño es adecuado, pero presenta varios defectos metodológicos que reducen considerablemente la importancia del estudio y su valor probatorio.

En primer lugar, los autores no especifican la técnica de aleatorización y el estudio no es enmascarado para el médico ni para el paciente al no administrarse placebo en el grupo control. Esto facilita la aparición de sesgos de observador y receptor, pero en este caso esos sesgos son improbables, pues la variable de resultado principal es objetiva (determinación de proteinuria).

Por otra parte, el número de casos aleatorizados (20 por rama) es pequeño¹ y el tiempo de seguimiento (6 meses de tratamiento y 1 año post-tratamiento) no es muy prolongado. Otro inconveniente del trabajo radica en que la variable de resultado es una variable "subrogada"² o intermedia, la proteinuria, si bien esta se ha mostrado, en otros trabajos, como un buen marcador pronóstico³ de evolución a la insuficiencia renal terminal.

Hechas estas salvedades, el resultado es espectacular en relación a la capacidad de 6 meses de tratamiento con MMF para reducir la proteinuria en enfermos con Nefropatía IgA. La reducción absoluta de riesgo de continuar con proteinuria es del 50% y la re-

ducción relativa de riesgo del 75% y aunque los intervalos de confianza (IC) son amplios, los puntos más bajos (23% y 33%) aún implicarían un buen resultado. El NNT es de 2 con un estrecho IC (2 a 5). La mejoría persiste 12 meses después de finalizado el tratamiento. Los efectos secundarios son escasos y de poca trascendencia clínica.

Otras limitaciones son el escaso porcentaje de enfermos que presentan remisión completa de la proteinuria y que no se demuestra influencia del tratamiento sobre los niveles de Cr plasmática (con mayor elevación, no significativa, en el grupo control) ni del filtrado glomerular (con mayor descenso, no significativo, en el grupo MMF). Esto se debe probablemente al escaso periodo de observación.

Los autores comentan que su trabajo está en contradicción con otros previos en el que se estudia la eficacia del tratamiento con MMF en nefropatía IgA⁴ atribuyendo estas diferencias a que este estudio se ha realizado en enfermos en una fase más precoz de la enfermedad: sus enfermos presentaban valores de función renal más próximos a los normales e índices menores de fibrosis intersticial en la biopsia renal.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este trabajo sugiere que un ciclo de MMF asociado a IECAs o ARA II, administrado en una fase precoz de la enfermedad, reduce la cuantía de la proteinuria en enfermos con nefropatía. No obstante, los problemas metodológicos descritos limitan el alcance probatorio del mismo.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. INFLUENCIA DEL NÚMERO DE CASOS ESTUDIADOS EN UN ENSAYO CLÍNICO (F. García López)

El propósito de la distribución aleatoria es conseguir que los grupos sean homogéneos, de modo que sólo difieran en el tratamiento que se estudia. Esta es la base para poder establecer relaciones de causa efecto entre la intervención y los resultados. El azar consigue igualar los grupos en sus características pronósticas cuando el tamaño de los grupos es grande, pero cuando el tamaño es pequeño puede haber desequilibrios importantes en las variables pronósticas a pesar de una distribución estrictamente aleatoria. Este desequilibrio no sólo se puede observar en las variables medidas al inicio sino que puede afectar a variables pronósticas importantes que no se midan, por su desconocimiento actual—de hecho, nuestro campo de conocimiento es siempre muy limitado—o por su dificultad de medición. Estos desequilibrios no invalidan por completo el ensayo clínico pero dificultan la interpretación de sus resultados, especialmente si el grupo con mejores factores pronósticos iniciales obtiene mejores resultados. El recurso a valores de p para comparar los grupos al inicio no resuelve el problema, pues en tamaños de muestra pequeños la ausencia de significación estadística en las diferencias no significa ausencia de significación clínica.

2. ¿QUÉ ES UNA VARIABLE SUBROGADA o INTERMEDIA? (F. García López)

Es una variable de resultado que actúa como indicadora de otras variables de mayor relevancia clínica, por ejemplo, el descenso del colesterol o de la presión arterial como indicador de la morbilidad cardiovascular, o el descenso de la morbilidad cardiovascular como indicador de la mortalidad global. Para que una variable subrogada tenga validez, debe poder predecir la variable que quiere sustituir (carga viral como predictor de muerte en el SIDA) y debe estar en la cadena causal que conduce al suceso clínico o a la enfermedad. Muchos ensayos clínicos se basan en variables subrogadas porque exigen tamaños de muestra más pequeños y tiempos de seguimiento menores. Sin embargo, muchas intervenciones que se sustentaron en su efecto sobre variables subrogadas han resultado ser inútiles o incluso perjudiciales cuando se han estudiado con variables clínicas más importantes, como sucedió con *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, en donde se vio que unos fármacos antiarrítmicos capaces de corregir arritmias ventriculares no sólo no reducían la muerte súbita cardíaca sino que la aumentaban.

NOTAS CLÍNICAS

3. PROTEINURIA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA NEFROPATÍA IGA (C. Quereda)

Como se ha descrito para la nefropatía diabética y en glomerulopatías, la proteinuria constituye un factor pronóstico independiente de evolución a la insuficiencia renal. Varios estudios que utilizan análisis multivariable han demostrado que en este tipo de glomerulonefritis, el nivel de proteinuria y de creatinina sérica y la hipertensión en el momento de la biopsia renal, son variables pronósticas independientes¹⁻³. Por otra parte, otros trabajos demuestran que la proteinuria es una variable pronóstica más potente cuando se analiza durante la evolución que cuando se hace a nivel basal^{4,7}. Por tanto, aunque es una "variable subrogada", la persistencia de proteinuria en la nefropatía IgA, puede considerarse un marcador fiable de evolución a la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

1. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-37.
2. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96.
3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-48.
4. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Catran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728-35.

5. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1197-203.
6. Eiro M, Katoh T, Kuriki M et al. The product of duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointerstitial damage in IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 90: 432-41.
7. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y et al. Point of no return (PNR)[®] in progressive IgA nephropathy: Significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol* 2005; 18: 690-695.

4. MMF EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA IGA (C. Quereda)

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento con MMF en la nefropatía IgA: sólo disponemos de 3 ensayos controlados aleatorizados, todos con muy pocos casos estudiados: el trabajo que aquí comentamos es el único que ofrece un resultado positivo (además de otro más en idioma chino del que sólo tenemos el resumen y que refiere, también, un resultado favorable). Por tanto, el nivel de evidencia es muy bajo (ver: Tratamiento con MMF en la nefropatía IgA en la Sección ¿Cuál es la Evidencia? de este número. -página 41).

¿Tiene el micofenolato de mofetilo (MMF) un efecto antiproteinúrico en la nefropatía IgA moderadamente avanzada?



G. Frisch, J. Lin, J. Rosensstock, G. Markowitz, V. D'Agati, J. Radhakrishnan, D. Preddie, J. Crew, A. Valeri y G. Appel

Mycophenolate Mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-2145.

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de diseño y seguimiento: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo con 2 años de seguimiento (12 meses de tratamiento y 1 año post-tratamiento). Se efectuó control de adhesión al tratamiento.

El estudio fue suspendido precozmente, por considerar los autores que existía una peor evolución en el grupo MMF.



Asignación: Aleatoria y oculta.



Enmascaramiento: El estudio es enmascarado para médicos y enfermos.



Ámbito: Enfermos con nefropatía IgA avanzada, del área de Nueva York.



Pacientes: Se aleatorizan 32 enfermos, entre 18 y 72 años, con nefropatía IgA (biopsia) y proteinuria persistente (>1 gr/24 h) a pesar de tratamiento con IECA o ARA II y al menos dos de los siguientes factores de riesgo: sexo varón, TA >150/90 o toma de antihipertensivos, aclaramiento Cr < 80 y > 20 ml/min y biopsia renal con fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis o semilunas entre el 25 % y 50% de los glomérulos. A todos se le administró un IECA o ARA II y si era necesario se añadía otro antihipertensivo, para mantener TA<140/80 mmHg.



Intervención(es): Grupo I (experimental; N = 17). MMF 2 gr/día (1/12 h) durante 52 semanas
Grupo II (control; N=15). Tratado con placebo, 52 semanas.

Se realiza análisis por intención de tratar.



VARIABLES DE RESULTADO: Principal: Aumento del 50 % en la Cr plasmática.
Secundarias: Aumento de Cr Plasmática > 0,5 mg/dl y reducción del 50 % de la proteinuria basal.



Tamaño muestral: Consideran necesario aleatorizar 50 enfermos por grupo para alcanzar la variable principal en el 45 % del grupo placebo y el 20 % del grupo MMF con una potencia del 80% y un error alfa de 0,05.

Patrocinio: No se refiere expresamente.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias perceptibles en las variables iniciales entre grupos. Principales datos basales: Cr (2,6 vs 2,2 mg/dl); CCr (57 vs 75 ml/min/1,73 m²); FG-MDRD- (38 vs 41%). Histología renal: glomérulos esclerosados 38 vs 44%; atrofia tubular/fibrosis intersticial 36 vs 47%).

Variables de Resultado	Variable principal		Variable secundarias			
	Aumento Cr > 50%		Aumento Cr > 0,5 mg/dl		Reducc. Proteinuria > 50%	
Grupo	I	II	I	II	I	Grupo II
Nº de casos	N = 17	N = 15	N = 17	N = 15	N = 17	N = 15
N (%)	5 (29%)	2 (13%)	10 (59%)	7 (47%)	3 (18%)	2 (13%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	-121 % (- 874 a 50)		-26 (-147 a 36)		-32 (-588 75)	
Reducción absoluta del riesgo (RAR) (%) (IC 95%)	-16% (-44 a 12)		-12 (-47 a 228)		-4 (-29 a 21)	
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)	NNTH 7 (NNTH 3 a infinito a NNTB 9)		NNTH 9 (NNTH 3 a infinito a NNTB 5)		NNTH 24 (NNTH 4 a infinito a NNTB 5)	
Complicaciones	Efectos secundarios: menores y similares en ambos grupos.					

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 33.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No se observó efecto beneficioso del tratamiento con MMF en el grupo estudiado, debido, probablemente, al avanzado estadio de la enfermedad: MMF no es eficaz en enfermos con nefropatía IgA e insuficiencia renal moderada.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Nefropatía IgA. Terapéutica. Micofenolato de mofetilo. Ensayo controlado aleatorizado. Nivel de Evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Ensayo clínico bien diseñado para probar la hipótesis de la eficacia de MMF en enfermos con nefropatía IgA asociada a factores de riesgo de progresión a la insuficiencia renal: proteinuria persistente a pesar del tratamiento con IECAs o ARA 2 y presencia de al menos 2 de las siguientes variables: sexo varón, hipertensión arterial, disminución del filtrado glomerular (CCr y MDRD) y datos histológicos de esclerosis glomerular o fibrosis intersticial.

El estudio reúne algunos buenos criterios de calidad: asignación¹ oculta a los grupos de tratamiento, y enmascaramiento del tratamiento para el paciente y para el observador. No disponemos de datos para enjuiciar si el análisis estadístico se efectuó por intención de tratar o no.

Sin embargo, el estudio fue suspendido prematuramente al considerar los investigadores que el grupo experimental tratado

con MMF tendía a una peor evolución que el grupo control. En consecuencia, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que pudo influir en ciertos desequilibrios en las características iniciales de los dos grupos, en particular que el grupo asignado al MMF tenía cifras peores de filtrado glomerular. Como resultado del escaso tamaño de muestra, los intervalos de confianza² de los resultados fueron muy anchos, de modo que no se puede descartar, de forma definitiva, ni el beneficio ni el riesgo del tratamiento con MMF en estos pacientes.

En otro ensayo clínico³, realizado en una fase menos avanzada de la enfermedad, se refiere que la administración de MMF disminuye significativamente los niveles de proteinuria al grupo control. Existe, pues, la posibilidad de que el momento en el que se administre pueda ser un factor clave en la respuesta al tratamiento⁴.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El estudio sugiere poderosamente que la administración de MMF en la nefropatía IgA no es eficaz si se realiza en una fase relativamente avanzada de la enfermedad y están presentes factores de riesgo de progresión a la insuficiencia renal, especialmente la disminución del filtrado glomerular y criterios histológicos de cronicidad.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ASIGNACIÓN AL TRATAMIENTO EN UN ENSAYO CLÍNICO (F. García López)

Asignación: En los estudios controlados experimentales, el investigador controla la asignación a los grupos de estudio, que pueden recibir una intervención u otra según el sistema de asignación empleado. La asignación puede ser al azar (aleatoria) o no (no aleatoria) o mediante procedimientos no del todo debidos al azar (pseudoraleatoria). El propósito de la asignación al azar es conseguir grupos enteramente homogéneos que únicamente se diferencien en la intervención que vayan a recibir. De este modo, si luego estos grupos difieren en sus desenlaces clínicos, se podría establecer una relación causal entre la intervención estudiada y el desenlace, ya que los grupos no difieren en el resto de variables. Cuando la asignación es aleatoria, puede ser oculta, no oculta o indeterminada.

Asignación oculta: Cuando la asignación es al azar, el reparto de la asignación se considera oculto si se puede asegurar que los responsables de incluir pacientes en un ensayo desconocen por completo a qué grupo se asignará cada nuevo paciente. Los procedimientos para garantizar esta asignación oculta son la aleatorización central; los sobres numerados consecutivamente, sellados y opacos; sobres sellados extraídos de una caja cerrada; botes o contenedores codificados y numerados; medicamentos preparados por la farmacia; ficheros electrónicos seguros u otras descripciones que aseguren un ocultamiento completo.

2. ¿CUÁL ES EL SIGNIFICADO DEL INTERVALO DE CONFIANZA? (F. García López)

El intervalo de confianza sirve para cuantificar el grado de incertidumbre de una medida. Se suele expresar como intervalo del 95%, y se interpretaría como el intervalo de valores calculado a partir de los datos observados que supuestamente incluiría el parámetro de interés en un 95% de ocasiones. En sentido estadístico, quiere decir que si se pudieran tomar 100 muestras distintas del mismo universo, en un 95% de los casos el intervalo de confianza incluiría el parámetro verdadero. En la práctica, nunca se puede saber si un determinado intervalo incluye el valor verdadero o no. La interpretación clínica de un intervalo de confianza tiene que ver con su anchura. Un intervalo ancho indica que la medida es imprecisa, tanto por la variabilidad en el factor que se estudia como por un tamaño de muestra pequeño; por el contrario, un intervalo estrecho, que sucede con tamaños de muestra grandes y con medidas con poca variabilidad, indica lo contrario. Los intervalos de confianza son una forma de expresión mucho más informativa que los valores de p, pues indican el grado de confianza de la medida de efecto, mientras que los valores de p nada indican ni sobre el efecto ni sobre su incertidumbre.

NOTAS CLÍNICAS

3. S. Tang et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-811

Ver Resumen Estructurado de este trabajo en este número (página 6) y Tratamiento con MMF en la Nefropatía IgA en la Sección ¿Cuál es la evidencia? de este número.-página 11

4. ¿EXISTE UN PUNTO DE NO RETORNO HACIA LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA NEFROPATÍA IgA? (C. Quereda).

Mediante el análisis pronóstico de cohortes de enfermos con nefropatía IgA, algunos autores han establecido el concepto de que, a partir de un cierto nivel de filtrado glomerular, se produce un deterioro imparable hacia la insuficiencia renal y, por tanto, sería inútil la utilización en estos casos de tratamiento inmunosupresor alguno. En los trabajos de D'Amico¹ y Schöll² esto correspondería a una creatinina de 3 mg/dl y en la cohorte japonesa de Komatsu³ a 2 mg/dl (Filtrado Glomerular de 30-40 ml/min). Naturalmente, de esta consideración quedarían excluidas circunstancias de deterioro reversible de la función renal como la tubulopatía asociada a un brote hematórico en la nefropatía IgA.

Sin entrar a discutir en este momento los bajos niveles de evidencia que –en cualquier caso– comporta el tratamiento de la nefropatía IgA, el estudio de estas cohortes y algunos pequeños ensayos clínicos, indican que a partir de un cierto nivel de deterioro de la función renal, el tratamiento de la glomerulonefritis IgA es, desde luego, inútil y, por tanto perjudicial.

REFERENCIAS

1. D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 6-13.
2. Schöll U, Wastl U, Risler T y cols.: The point of no return and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 1999; 52: 285-92.
3. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y y cols.: Point of no return (PNR) in progressive IgA nephropathy: Significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol* 2005; 18: 690-695.

¿Las técnicas de hemodiafiltración continua veno-venosa (HDFCVV) proporcionan mayor supervivencia que la hemodiálisis intermitente (HD) en enfermos con fracaso renal agudo (FRA)?



D. E. Uehlinger, S. M. Jakob, P. Ferrari, M. Eichelberger, U. Huynh-Do, H. P. Marti, M. G. Mohaupt, B. Vogt, H. U. Rothen, B. Regli, J. Takala y F. J. Frey

Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1630-1637

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

Tipo de diseño y seguimiento: Ensayo controlado, aleatorizado, en dos grupos paralelos con 30 meses de seguimiento. Fue suspendido prematuramente al no poder asegurar por más tiempo la asignación aleatoria (preferencia de los médicos por HDFCVV).

Asignación: Aleatoria y con asignación oculta. El reparto fue variable (técnica de la moneda truncada) según la disponibilidad de máquinas para efectuar HDFCVV.

Enmascaramiento: No fue un estudio enmascarado.

Ámbito: Enfermos ingresados en las UCIs del Hospital Universitario de Berna, Suiza.

Pacientes: De un total de 191 enfermos diagnosticados de FRA a los que se indica tratamiento renal sustitutivo (TRS), 125 fueron aleatorizados a ser tratados con HDFCVV o HDI. Se excluyen las intoxicaciones y los casos con IRC previamente tratados con HD. Grupo HDFCVV n=70; Grupo HDI n=55.

Los casos no aleatorizados (n=66) lo fueron por razones logísticas (falta de máquina para HDFCVV), no por causas médicas o rechazo del ensayo. Todos continuaron con el método asignado, sin pérdidas en el seguimiento.

Intervención(es): La HDFCVV se efectuó mediante el dispositivo HOSPAL-Prisma con hemofiltro AN69 con sustitución hidroelectrolítica por predilución. La HDI se hizo con filtros de polisulfona de alto flujo, en sesiones de 3-4 horas y con frecuencia determinada por las necesidades clínicas del paciente.

VARIABLES DE RESULTADO: Primarias: mortalidad, por cualquier causa (UCI o hospital). Secundarias: necesidades nutricionales y de fluidos / estabilidad hemodinámica y necesidad de vasopresores / uremia y sobrecarga de volumen / días de UCI y de hospitalización / recuperación de función renal.

Tamaño muestral: Se estimó necesario asignar a 100 pacientes en cada grupo para garantizar diferencias en mortalidad del 20 % con un 50-75 % de mortalidad global.

Patrocinio: No consta explícitamente.

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos son homogéneos en relación a los datos demográficos, etiología, marcadores de severidad o de función renal pre-tratamiento; número de órganos o sistemas en fallo, sepsis, fallo hepático, shock o cirugía previa.

Variable principal	HDFVCV (n = 70)	HDI (n = 55)
Mortalidad total n (%) OR (odds ratio)	33 (47,1) 1,00	28 (50,9) 1,16
Reducción relativa del riesgo (RRR) -% (IC 95%)		7% (-33 a 35)
Reducción absoluta del riesgo (RAR) -% (IC 95%)		4 (14 a 21)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)		NNTB 27 (NNTB 5 a infinito a NNTH 8)*
Duración TRS en días (supervivientes) - mediana (rango)	6 (1-49)	7 (1-50)
Días de hospital (supervivientes)- mediana (rango)	20,5 (6-71)	30 (2-89)
Recuperación total FR al alta - n (%)	19 (50)	11 (42)

VARIABLES SECUNDARIAS

No diferencias entre los grupos HDFVCV y HDI en relación a:

- Volumen fluidos administrados (coloides, cristaloides, sangre) o de nutrición enteral o parenteral.
- Estabilidad de la tensión arterial y necesidad de vasopresores (adrenalina, nor-A, dopamina, dobutamina).
- Control de uremia y sobrecarga de volumen.

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 33.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio no aporta evidencia sobre un beneficio de las técnicas continuas en comparación con la hemodiálisis intermitente en lo que respecta a la supervivencia

CLASIFICACIÓN

Fracaso renal agudo. Tratamiento. Ensayo controlado aleatorizado. Hemodiafiltración continua veno-venosa. Hemodiálisis. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

El número estudiado en cada grupo (70 y 55) es el más alto referido hasta el momento para comparar técnicas continuas y hemodiálisis intermitente en el tratamiento del FRA.

Sin embargo, el hecho de que se suspendiera prematuramente el trabajo, al no poder garantizar una asignación aleatoria (los médicos de las UCIs preferían la HDFCVV) antes de alcanzar el número estimado (100 en cada grupo) impide resolver de forma definitiva el problema planteado, al tiempo que muestra las dificultades para la realización del mismo.

El procedimiento de aleatorización utilizado, asignación con la moneda trucada¹ podría introducir potencialmente un sesgo de selección. Sin embargo, los dos grupos son bastante parecidos al inicio, aunque el grupo de la HDFCVV tiene un número muy superior de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, que tienen un pronóstico mejor.

El hecho de que el estudio no pudiera ser enmascarado² plantea una posible co-intervención favorable en el grupo de HDFCVV, el grupo favorito de los investigadores cuando se plantearon el estudio. Por otra parte, el grupo asignado a la HDI no recibió hemodiálisis diaria, que en un ensayo clínico

publicado hace 3 años mostró mejor supervivencia que la hemodiálisis convencional³. Esto plantea la duda de si el grupo comparador de la HDFCVV recibió un tratamiento inferior.

Los intervalos de confianza revelan que no se puede desprender de los resultados de este estudio una conclusión de equivalencia entre los dos tipos de tratamiento. Si no tuviéramos en cuenta el posible sesgo de selección o la hipotética cointervención, los datos todavía no nos descartan un beneficio sustancial en la supervivencia hospitalaria de cualquiera de los dos procedimientos, incluso en un 30%. Serán necesarios más ensayos para aclarar este aspecto³.

Es interesante el análisis que los autores realizan en la introducción del artículo, señalando la actitud mucho más permisiva de las autoridades para aprobar la utilización de un dispositivo o técnica que el criterio seguido para introducción de nuevos fármacos. Esto explica la utilización masiva de procedimientos, como el que nos ocupa, sin que se hayan demostrado objetivamente sus ventajas en términos de supervivencia o morbilidad.

Por otra parte, una comparación económica del gasto de los dos grupos habría complementado el artículo.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este ensayo no demuestra —ni rechaza— la superioridad de la HDFCVV continua sobre la supervivencia, morbilidad u otras variables en enfermos con FRA. Son necesarios más ensayos para aclarar esta hipótesis, que, después de este estudio, parece menos probable.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ALEATORIZACIÓN POR ASIGNACIÓN CON LA MONEDA TRUCADA. (F. García López)

Este procedimiento de aleatorización no es muy habitual. Consiste en hacer un reparto distinto entre los grupos de estudio según estén más o menos disponibles los tratamientos en estudio, por ejemplo, 2:1 si una máquina necesaria para un procedimiento está disponible y 1:2 si no lo está. Esto podría introducir potencialmente un sesgo de selección en la medida en que el investigador, al conocer que la probabilidad de asignación del siguiente paciente es desigual para cada grupo, puede estar tentado de incluir o no incluir a un paciente en el estudio según la probabilidad que tiene de recibir un tratamiento. Sin embargo, todavía no hay evidencia en la literatura científica acerca de posibles sesgos con este tipo de asignación, que se emplea poco. La forma de evaluar el sesgo de selección es la comparación de los dos grupos en sus datos iniciales, cuando se reclutan en el estudio. Una asignación aleatoria con éxito consigue que los grupos de estudio sean homogéneos en prácticamente todas las variables y, si hay desequilibrios en algunas

variables, los desequilibrios están bien compensados entre las variables de importancia pronóstica que influyen en las variables de resultado.

2. ENMASCARAMIENTO del ESTUDIO (F. García López)

Enmascaramiento: Procedimiento en un estudio por el que a una persona, o a un grupo de personas, se le niega cierta información para reducir la influencia que ese conocimiento tendría sobre la validez del estudio. La información se refiere por lo general a la identidad del tratamiento que reciben los sujetos sometidos a la experimentación. Los ensayos clínicos pueden ser enmascarados (simple ciego, doble ciego, triple ciego) o no enmascarados. La ausencia de enmascaramiento es preocupante cuando la variable de resultado es subjetiva (dolor, calidad de vida) o está sometida a la percepción del observador (por ejemplo, en la determinación de las causas de muerte). El conocimiento de la intervención con que se trata a un paciente también puede influir en la adopción de medidas complementarias que mejoren su pronóstico.

NOTAS CLÍNICAS

3. ¿LAS TÉCNICAS DE HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA VENO-VENOSA, UTILIZADAS EN FRACASO RENAL AGUDO PROPORCIONAN MEJORES RESULTADOS EN TÉRMINOS DE SUPERVIVENCIA QUE LA HEMODIÁLISIS INTERMITENTE CONVENCIONAL? (C. Quereda)

No se ha demostrado la hipótesis de una mejor supervivencia en FRA cuando se usan técnicas de depuración continua. En el estado actual del pronóstico del FRA —en el que influyen tantos factores ajenos a la propia situación de insu-

ficiencia renal— está por demostrar que la técnica de diálisis sea un factor determinante de la supervivencia (ver un desarrollo más amplio de este tema en la sección de este mismo número ¿cuál es la evidencia.- Página 41.

REFERENCIAS

1. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-310³.

¿Reduce la atorvastatina el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis?



Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, Ritz E, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators
Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248

Análisis crítico: F. de Álvaro¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. U. La Paz. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

 **Tipo de diseño y seguimiento:** Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Seguimiento mediano: 4 años.

 **Asignación:** Aleatoria y oculta.

 **Enmascaramiento:** El estudio es enmascarado para médicos y pacientes. Un comité enmascarado atribuyó y clasificó los sucesos clínicos de los dos grupos.

 **Ámbito:** Centros de hemodiálisis de Alemania (178 centros).

 **Pacientes:** Pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 en tratamiento con hemodiálisis periódica durante menos de 2 años, con LDL-colesterol entre 80 y 190 mg/dl, sin hepatopatía, hipertrigliceridemia o hipertensión resistente al tratamiento.

 **Intervención(es):** Grupo I (Atorvastatina N = 619). 20 mg/día. La dosis se bajó a 10 mg/dl si el LDL-C < 50 mg/dl. Grupo II (Placebo; N = 636). Para mantener el enmascaramiento, en casos escogidos al azar se reducía a la mitad la dosis de placebo.

 **Variables de resultado:** Principal: Variable compuesta integrada por la aparición de muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio no letal o ictus no letal. Secundarias: Muerte de cualquier causa, todos los sucesos cardíacos combinados y todos los sucesos cerebrovasculares combinados.

 **Tamaño muestral:** Consideran necesario aleatorizar 1200 pacientes en total, a dos grupos, para alcanzar 424 con los sucesos de la variable principal, para detectar una reducción del 27% en la incidencia de la variable principal, con una potencia estadística del 90% y un error alfa de 0,05.

Patrocinio: La compañía fabricante de la atorvastatina financió el estudio. No obstante, los investigadores mantuvieron un control completo sobre el diseño, el análisis de los datos y la publicación del artículo.

Análisis: El análisis se efectuó por tratamiento asignado.

RESULTADOS

Análisis basal de los grupos No hubo diferencias perceptibles en las variables iniciales entre los dos grupos.

Variables del resultado	Variable principal	
	Muerte cardíaca, infarto de miocardio o ictus no letales	
Grupo	Atorvastatina	Placebo
N.º de casos	N = 619	n = 636
N (%)	226 (37%)	243 (38%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	4% (-10 a 17)	
RAR (%) (IC 95%)	2% (-4 a 7)	
NNT (IC 95%)	NNTB 59 (NNTB 15 a infinito a NNTH 28)*	

Variables del resultado	Variables secundarias	
	Ictus letal	
Grupo	Atorvastatina	Placebo
N.º de casos	N = 619	n = 636
N (%)	27 (4,4%)	13 (2,0%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	-113 (-3101 a -11)	
RAR (%) (IC 95%)	-2 (-4 a 0,0)	
NNT (IC 95%)	NNTH 44 (NNTH 272 a infinito a NNTB 24)*	

Grupo	Todos los sucesos cardíacos combinados	
	Atorvastatina	Placebo
N.º de casos	N = 619	n = 636
N (%)	205 (33%)	246 (39%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	14 (1 a 26)	
RAR (%) (IC 95%)	6 (0,3 a 11)	
NNT (IC 95%)	18 (10 a 381)	

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 41.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La atorvastatina no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la variable primaria final de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no letales en pacientes con diabetes mellitus que reciben hemodiálisis.

CLASIFICACIÓN

Diabetes Mellitus. Hemodiálisis. Atorvastatina. Estatinas. Colesterol. Enfermedad cardiovascular —ictus—. Ensayo controlado aleatorizado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

A pesar del conocimiento de una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), existe una gran escasez de información relativa a la efectividad del tratamiento con hipolipemiantes y concretamente sobre la efectividad del tratamiento con estatinas en los pacientes con ERC avanzada, ya que estos pacientes han sido sistemáticamente excluidos de los estudios controlados aleatorizados. Las estatinas han demostrado que mejoran la evolución cardiovascular en los pacientes sin ERC, sin embargo, la patogénesis de la arterioesclerosis en los pacientes con enfermedad renal puede presentar características especiales respecto de la población general. Los pacientes con ERC y en especial los pacientes en diálisis presentan factores de riesgo no tradicionales que pueden alterar la respuesta al tratamiento con estatinas en estos pacientes.

Este es un ensayo clínico bien diseñado para comprobar si el beneficio de la atorvastatina en la reducción de los sucesos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 se extiende también a diabéticos con insuficiencia renal crónica que necesitan tratamiento con hemodiálisis. El estudio reunió algunos buenos criterios de calidad: asignación oculta a los grupos de tratamiento; enmascaramiento del tratamiento para el paciente y para el observador, con adjudicación enmascarada de los diagnósticos relativos a las variables de resultado en el fracaso del tratamiento; y análisis por tratamiento asignado¹, en donde sólo hubo un caso perdido en el seguimiento en el grupo placebo. Los dos grupos estaban bien equilibrados en lo que respecta a las variables pronósticas. Además, aunque la compañía fabricante de la atorvastatina financió el estudio, los investigadores mantuvieron un control completo sobre el diseño, el análisis de los datos y la publicación del artículo.

En el grupo de la atorvastatina se observó un descenso notable en las cifras del LDL-colesterol, desde cifras iniciales medias de 127 mg/dl hasta cifras finales medias de 72 mg/dl, próximas a la diana de 70 mg/dl recomendada en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por su parte, el grupo placebo se mantuvo en cifras medias de 120 mg/dl, un ligero descenso desde cifras iniciales de 125 mg/dl. Pese a ello, los resultados de la variable de resultado principal no muestran beneficio de la atorvastatina con respecto al placebo. Más aún, los intervalos de confianza son relativamente estrechos y hacen muy improbable un aumento importante del beneficio de la atorvastatina.

Los hallazgos secundarios son sorprendentes y paradójicos, pues, por una parte se observa una reducción de los sucesos cardíacos globales con la atorvastatina, mientras, por otra parte, la atorvastatina también se asocia a un aumento de los casos de ictus letal, dos hallazgos que hay que juzgar con cautela, al tratarse de variables de resultado secundarias, que habría que confirmar en estudios ulteriores.

Los hallazgos son difíciles de interpretar y las explicaciones aportadas por los autores son todas especulativas. Existió durante el estudio una ligera, pero progresiva diferencia en el objetivo principal que favorecía al grupo de tratamiento activo, que podría sugerir que un seguimiento más prolongado hubiera favorecido a este grupo. Además en el grupo placebo existió una reducción del colesterol LDL (25% al final del estudio) debido en parte al inicio de tratamiento con estatinas en algunos pacientes. En los pacientes con reducción del colesterol LDL por debajo de 72 mg/dl se redujo o suspendió el tratamiento con lo que a estos pacientes se les pudo haber privado del posible beneficio del tratamiento con estatinas independiente de la reducción del colesterol (efecto pleiotrópico). Hay que recordar, además, que en los pacientes en hemodiálisis el colesterol puede ser un factor de riesgo paradójico, ya que el descenso de la concentración de colesterol se asocia con un incremento de la mortalidad. Otras razones que explicarían los resultados son: la falta de eficacia de la atorvastatina puede deberse al menor beneficio del descenso del LDL-colesterol cuando se parte de cifras no muy altas; a una dosis de atorvastatina relativamente inferior a la que sería clínicamente eficaz; a que la ventana temporal terapéutica de la reducción del LDL-colesterol tendría lugar antes de la evolución a insuficiencia renal crónica que precisa diálisis; o a la presencia de factores de riesgo cardiovascular distintos a los factores de riesgo tradicionales.

La ausencia de beneficio producido por la atorvastatina se añade a una mayor incidencia de acontecimientos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento asignado, que fue del 11,8% frente al 8,2% en el grupo placebo (riesgo relativo: 1,44, intervalo de confianza del 95%: 1,04 a 1,85).

Los resultados del estudio 4-D no pueden ser extrapolados a pacientes con enfermedad renal crónica que no están en tratamiento con hemodiálisis. Los ensayos SHARP y AURORA, en marcha, ofrecerán información del tratamiento hipolipemiente en estos pacientes.

CONCLUSIONES de los REVISORES

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hemodiálisis no hay razón para recomendar el tratamiento con atorvastatina para la prevención de sucesos cardiovasculares.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS POR TRATAMIENTO ASIGNADO (F. García López)

Análisis por tratamiento asignado (sinónimo: análisis por intención de tratar): análisis de los datos de un ensayo en donde las tabulaciones y los resúmenes de las variables de resultado se efectúan por tratamiento asignado. Esto significa que todos los pacientes se incluyen en los grupos a donde fueron aleatorizados inicialmente, con independencia de su adherencia a los criterios de inclusión, con independencia del tratamiento que recibieron en la práctica, y con independencia de la retirada posterior del tratamiento o de desviaciones ulteriores en el protocolo. La denominación análisis por trata-

miento asignado puede ser más clara que la de análisis por intención de tratar, porque resalta que los cálculos se deben centrar en el proceso de asignación, más que en el proceso de tratamiento recibido o pretendido. Este tipo de análisis es el único coherente con el reparto aleatorio, pues respeta sin alterarla la división en grupos que efectuó el azar en el momento de la asignación y, por tanto, garantiza la homogeneidad de los grupos. En consecuencia, si el análisis por tratamiento asignado muestra una diferencia en los resultados de los grupos, esta diferencia se podrá atribuir al tratamiento asignado y no a desequilibrios en los factores pronósticos de los grupos, que, por azar, quedaron compensados.

¿Micofenolato de mofetil (MMF) o ciclofosfamida (CF) intravenosa (IV) para el tratamiento de inducción de la glomerulonefritis lúpica (GL)?



E. M. Ginzler, M. A. Dooley, C. Aranow, M. Y. Kim, J. Buyon, J. T. Merrill, M. Petri, G. S. Gilkeson, D. J. Wallace, M. H. Weisman y G. B. Appel
Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2219-2228

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. Madrid. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

 **Tipo de diseño y seguimiento:** Estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, con un seguimiento de 24 semanas.

 **Asignación:** Aleatoria y oculta.

 **Enmascaramiento:** Una vez asignado, el tratamiento fue abierto para enfermos y médicos.

 **Ámbito:** Enfermos en hospitales de distintas ciudades de Estados Unidos.

 **Pacientes:** Enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES) y GL de las clases WHO III, IV o V (biopsia renal) y criterios de actividad clínica (al menos uno de los siguientes): creatinina sérica (cr) >1 mg/dl; proteinuria >0,5 gr/día; microhematuria; cilindros celulares; proteinuria y cr en ascenso; positividad de DNA y descenso del complemento. Excluidos enfermos de los tipos III y V con proteinuria < 2 gr/día o cr < 1 mg/dl, enfermos con cr >3 mg/dl o aclaramiento cr <30 ml/min y los tratados previamente.

 **Intervención:** Grupo MMF (N = 71). Comienzo 1000 mg/día. Aumento a 1500 mgs en la 2ª semana; subiendo hasta 3000 mg, si leucocitos >3000 mm³. – Ciclofosfamida IV (N = 69). Comienzo 0,5 g/m²/mes, subiendo a 1 g/m²/mes si leucocitos >2500 en los días 7-10. Ambos grupos recibieron Prednisona 1 mg/Kg/día, descendiendo o aumentando las dosis según situación clínica. Se hace análisis por intención de tratar.

 **Variables de resultado:** Primaria: Remisión completa (24 semanas): vuelta a valores normales ($\pm 10\%$) en Cr, proteinuria o sedimento y mantenimiento de los normales. Secundarias: Remisión parcial: mejoría en un 50% de todos los parámetros de función renal, sin empeoramiento ($\pm 10\%$) en ninguna variable; cambios en los anticuerpos anti-DNA; complemento y albúmina.

 **Tamaño muestral:** Se estimaron necesarios 70 enfermos por grupo, con una potencia del 80% y un error alfa unilateral de 0,025, para verificar que la tasa de remisión completa del MMF es, como mucho, menos de un 10% la tasa de la CF, en un diseño de no-inferioridad.

Patrocinio y conflicto de intereses: Financiado por una beca de la FDA (Estados Unidos) y, parcialmente, por la compañía fabricante del MMF. Los autores refieren haber mantenido un control completo sobre el diseño, el análisis de los datos y la publicación.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias perceptibles en las variables iniciales entre los dos grupos.

	Grupo MMF (n=71)	Grupo CF iv (n=69)
Perdidos en la evolución	7 (9,9%)	15 (21,7%)
Sin Remisión Completa	55 (77,5%)	65 (94,2%) ²
Reducción relativa del riesgo RRR (%) (IC 95%)		18 (6 a 28)
Reducción absoluta del riesgo RAR (%) (IC 95%)		17 (6 a 28)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)		6 (4 a 18)
Sin ninguna Respuesta¹	34 (48%)	47 (68%)**
RRR (%) (IC 95%)		30 (6 a 47)
RAR (%) (IC 95%)		20 (4 a 36)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)		5 (3 a 24)
Sin Respuesta Precoz (12 s)	15 (21%)	17 (25%)
Evolución post-tratamiento:	Recaídas (nefritis lúpica): 8 vs 8. Riesgo relativo 0,97 (0,4-2,4). NS Insuficiencia Renal : 4 vs 7 . Riesgo Relativo 0,56 (0,17-1,81). NS Muerte : 4 vs 8. RR 0,49 (0,15-1,540)	
Complicaciones MMF vs CF iv:	Exitus 0 vs 3 ; Infección severa 1 vs 6; náuseas/vómitos 23 vs 25 ; diarrea 15 vs 2 ; linfopenia mantenida 5 vs 14	

¹Remisión completa o parcial. Diferencia entre grupos ²P = 0,005; ³p = 0,009.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El MMF es, al menos, tan efectivo como la CF iv, y probablemente más, en inducir la remisión de la nefritis lúpica, mostrando un mejor perfil de seguridad.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Lupus eritematoso diseminado. Nefropatía lúpica. Tratamiento. Ensayo clínico aleatorizado. Mofetil Micofenolato. Ciclofosfamida intravenosa. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Trabajo de gran relevancia que investiga un tema en el que existe una importante necesidad clínica: encontrar una alternativa a la Ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica¹ que mejore su perfil de tolerancia y toxicidad. El ensayo clínico que comentamos compara Micofenolato Mofetil vía oral, en dosificación progresiva (hasta 3000 mgs), con el tratamiento estándar con Ciclofosfamida en bolus mensuales IV.

El estudio está realizado con rigor, incluyendo un número suficiente de enfermos procedentes de distintos hospitales, con un procedimiento adecuado de asignación a cada rama terapéutica. El seguimiento no fue enmascarado, objetivo difícil en este caso, dadas las diferencias de vía de administración de los dos tratamientos y de sus efectos secundarios, pero el inconveniente, se minimiza al seleccionar variables de resultado de gran objetividad.

Los principales inconvenientes del trabajo son:

1) La utilización de un grupo heterogéneo de nefropatía lúpica (tipos III, IV y V) con diferente comportamiento clínico y pronóstico. No obstante, ambos grupos han sido estratificados presentando una composición similar a nivel basal en relación a las distintas formas histológicas.

2) El corto tiempo de observación post-tratamiento (36,2 vs 37,2 meses) que no permite conocer el ritmo de recaídas ni la evolución de la función renal a medio plazo.

3) Es llamativa la mala evolución del grupo en su conjunto pero especialmente los enfermos tratados con CF IV en el que solo se obtiene un 6 % de casos con remisión completa y un 24 % de casos con remisión parcial. Estos resultados son claramente inferiores a otros de la literatura y no parecen justificarse por una peor situación basal de los enfermos (la creatinina media pre-tratamiento es de 1,06 en el grupo MMF y de 1,08 en el grupo CF). Esto se ha tratado de explicar^a por el corto tiempo de análisis de la variable principal (6 meses) que podría ser insuficiente para observar los efectos de la CF sobre la proteinuria o una dosificación insuficiente de la CF.

4) En el trabajo se refleja que hubo un número considerable de casos perdidos a la evolución², más del doble en el grupo de CF iv (21,7 %) que en el del MMF (9,9%), sin que los autores expliquen esta diferencia. Estos abandonos arrojan una sombra de duda sobre los resultados, que se basan en el supuesto, imposible de probar, de que ninguno de los perdidos tuvo remisión completa. Sin embargo, el análisis por protocolo, con la inclusión sólo de los pacientes no perdidos, muestra resultados similares, con una reducción absoluta del riesgo para el MMF con respecto al CF iv del 19% (IC 5 a 31%), resultados con los que se comprueba la hipótesis de no inferioridad formulada por los investigadores.

REFERENCIAS

- a. McCune JW. Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis *N Engl J Med* 353; 21: 2282-2284.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Los problemas metodológicos descritos no invalidan la coherencia interna del trabajo y la respuesta a la hipótesis planteada: demostrar que el micofenolato mofetilo vía oral no es inferior a la ciclofosfamida IV en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica y que, por tanto, puede sustituir a la pauta que utiliza ciclofosfamida IV en bolus mensuales^b. Sin embargo, hacen necesaria la realización de nuevos estudios por grupos y contextos clínicos diferentes para que pueda mejorar el grado de recomendación de la intervención propuesta.

^b Ver revisión sistemática "Alternativas al tratamiento con ciclofosmida en la nefritis lúpica" en este número, página 42.

NOTAS CLÍNICAS

1. ¿EL MMF PUEDE SER UNA ALTERNATIVA A LA CF IV TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA? (C. Quereda)

Estudios recientes (1-3), muestran que el MMF produce tasas de remisión, semejantes o superiores a la CF, con menos efectos secundarios. Esta conclusión no puede extrapolarse a casos con insuficiencia renal severa (Cr 2,5-4,5 mg/dl), pues estos casos fueron excluidos de los trabajos. Ver la revisión sobre el tema en la sección "revisiones sistemáticas" de este número. Página 42.

REFERENCIAS

- Chan TM et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343 (16): 1156-62.
- Ginzler EM et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2219-2228
- Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005; 10 (5): 504-10.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. INFLUENCIA de los ABANDONOS (F. García López)

Un abandono es un participante en un ensayo clínico que se retira del estudio y del seguimiento, ya de forma voluntaria y expresa o como consecuencia de una serie de ausencias repetidas, con el resultado de que no se puede recoger directamente de él la información acerca de la variable de resultado. El término "perdido en el seguimiento" es más impreciso y debería restringirse a las observaciones perdidas y no a los sujetos. En algunos casos, se puede recoger la información acerca de la variable de resultado por medios indirectos, por ejemplo si la variable de resultado es la muerte y las estadísticas poblacionales aportan el estado vital del individuo. Para efectuar un análisis estadístico completo, un ensayo controlado

aleatorizado debe disponer de información completa acerca de la incidencia de la variable de resultado en todos sus participantes. De otro modo, no es posible efectuar un análisis estadístico estrictamente por tratamiento asignado. Si hay información ausente sobre las variables de resultado, se deben hacer análisis con distintos supuestos, como por ejemplo, con el supuesto de la peor hipótesis, es decir, que todos los abandonos del grupo de tratamiento han desarrollado el suceso clínico principal, pero ninguno de los abandonos del grupo control. Si los resultados de este análisis no difieren de los de los análisis con los supuestos de que ninguno de los abandonos presentara el suceso o que lo presentaran todos, entonces los resultados se pueden considerar suficientemente sólidos y consistentes. Si difieren, la verdadera naturaleza de los resultados queda en duda.

¿Influye la aldosterona en la hipertensión de los pacientes con insuficiencia renal crónica en fase avanzada?



Gross E, Rothstein M, Dombek S, Irmantas Juknis H

Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 94-101

Análisis crítico: F. García López¹ / C. Quereda²

¹U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid. ²Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. Madrid.

 **Tipo de diseño y seguimiento:** Ensayo controlado aleatorizado en un diseño cruzado. El seguimiento fue de 7 semanas.

 **Asignación:** Aleatoria, pero no se especifica si fue encubierta o no.

 **Enmascaramiento:** Estudio enmascarado para el paciente y para el observador.

 **Ámbito:** Un centro de hemodiálisis de San Luis, MO, EE.UU.

 **Pacientes:** Ocho pacientes en hemodiálisis durante al menos 3 meses, sin hiperpotasemia prediálisis, sin tratamiento con IECAs o ARA II y sin apenas diuresis residual (<500 ml/día). También se excluyeron pacientes con hipotensión e hipertensión severa.
valores : media (desviación tipo)

Número	8
Edad, años	53 (10)
Varones/mujeres	3/5
Tiempo en hemodiálisis (meses)	20 (14)
Fármacos antihipertensivos/paciente	1,0 (1,2)
Presión arterial sistólica prediálisis (mm Hg)	143,3 (20,1)
Presión arterial diastólica posdiálisis (mm Hg)	80,7 (14,1)

 **Intervención(es):** Espironolactona 50 mg/día dos veces al día o placebo durante 2 semanas, un periodo de 3 semanas de lavado y otro periodo de 2 semanas con el régimen no administrado en el primer periodo: espironolactona o placebo.

No se hicieron cambios en la medicación antihipertensiva ni en el peso seco o en las concentraciones de potasio del baño de diálisis.

 **Variables de resultado:** Las variables de resultado fueron la presión arterial pre y posdiálisis y los valores pre y posdiálisis de potasio, aldosterona, actividad de renina en plasma y excreción urinaria de sodio, potasio y creatinina en un día sin diálisis.

RESULTADOS

Variables de resultado (a las dos semanas de tratamiento)	Placebo	Espironolactona
Presión arterial sistólica prediálisis (mm Hg)*	142,0 (19,6)	131,4 (18,2)**
Presión arterial diastólica prediálisis [mm Hg (DE)]	78,7 (14,2)	72,3 (11,7)
Presión arterial sistólica posdiálisis [mm Hg (DE)]	130,6 (22,9)	130,8 (29,1)
Presión arterial diastólica posdiálisis [mm Hg (DE)]	75,7 (12,0)	74,3 (14,6)

– No se aportan datos para el cálculo de intervalos de confianza de las diferencias.

– No hubo diferencias en las cifras de potasio prediálisis entre los dos grupos.

– La concentración de aldosterona se asoció linealmente con la ganancia de peso interdiálisis

* Media ± desviación estándar ; ** Valor de P < 0,05.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La espironolactona disminuye las cifras de presión arterial prediálisis por un efecto no diurético.

CLASIFICACIÓN

Hemodiálisis. Hipertensión arterial. Ensayo controlado randomizado.

Nivel de evidencia: 4; Grado de recomendación: D.

COMENTARIOS

Se trata de un ensayo controlado con un diseño cruzado¹, en donde los mismos pacientes se someten sucesivamente a dos (o varios) tratamientos distintos. El orden de estos tratamientos debe ser aleatorio y debe haber un periodo suficientemente largo entre los tratamientos para impedir lo que se conoce como el “efecto arrastre” de un tratamiento durante el periodo del siguiente. Hay técnicas estadísticas para medir este efecto que estos autores no emplearon. Tampoco se describe el orden de los tratamientos ni su posible influencia en los resultados.

En la publicación los autores no señalan ninguna variable como la variable principal. Sólo en una de las cuatro mediciones de la presión arterial, en la presión arterial sistólica prediálisis, encuentran diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de la espirolonactona y el grupo placebo, pero el tamaño

tan pequeño de la muestra² no descarta que la diferencia en las presiones diastólicas prediálisis sea también real. No podemos calcular los intervalos de confianza de las diferencias, que nos habrían permitido ver mejor la magnitud hipotética de las diferencias entre los dos grupos.

El tiempo de seguimiento fue muy breve, dos semanas con la espirolonactona.

Los criterios de selección fueron muy restrictivos, en sujetos poco representativos del conjunto de pacientes en tratamiento con hemodiálisis.

En definitiva, este trabajo aborda un tema de gran interés, pero con un bajo nivel de calidad. A pesar de ello, hemos decidido comentarlo para poner de manifiesto los problemas metodológicos de que adolece, que reflejan una realidad no infrecuente en las publicaciones nefrológicas.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El trabajo no es concluyente para probar la hipótesis para la que fue diseñado: estudiar el efecto beneficioso de la espirolonactona sobre la hipertensión arterial de los enfermos en hemodiálisis, sin riesgos añadidos en el control del potasio ni otros efectos secundarios.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ENSAYOS CRUZADOS (F. García López)

Un diseño cruzado es un método de comparación de dos o más tratamientos o intervenciones en donde los participantes, tras completar un periodo con un tratamiento pasan a recibir otro distinto. Cuando hay dos tratamientos, A y B, se asigna por azar a la mitad de los sujetos para recibirlos en el orden A, B y a la otra mitad en el orden B, A. De este modo, cada sujeto constituye su propio control. Por ese motivo, los ensayos cruzados suelen requerir tamaños de muestra más pequeños. Su aplicación, sin embargo, está restringida a una gama reducida de tratamientos y enfermedades. Una crítica poderosa a este diseño es que los efectos del primer tratamiento pueden perdurar cuando se inicia el segundo, el llamado “fenómeno de arrastre”. Para evitar este fenómeno, se suelen establecer periodos de lavado entre los distintos tratamientos, pero, aún así, es difícil descartarlo por completo. Por ese motivo, algunos autores desaconsejan el empleo de ensayos cruzados. Un diseño paralelo, por el contrario, es un método de comparación de dos o más tratamientos o intervenciones en donde los participantes sólo reciben uno de los tratamientos o intervenciones en estudio.

2. INFLUENCIA del TAMAÑO MUESTRAL (F. García López)

El propósito de la distribución aleatoria es conseguir que los grupos sean homogéneos, de modo que sólo difieran en el tratamiento que se estudia. Esta es la base para poder establecer relaciones de causa efecto entre la intervención y los resultados. El azar consigue igualar los grupos en sus características pronósticas cuando el tamaño de los grupos es grande, pero cuando el tamaño es pequeño, puede haber desequilibrios importantes en las variables pronósticas a pesar de una distribución estrictamente aleatoria. El segundo inconveniente más importante de los tamaños de muestra pequeños es que, por lo general, impiden que las medidas de efecto sean precisas, pues los intervalos de confianza son tan anchos que impiden hacer estimaciones mínimamente aproximadas de la magnitud del efecto. La calificación de un tamaño de muestra pequeño o grande no es absoluta, sin embargo, sino que depende del efecto buscado. Tamaños de muestra pequeños sí pueden detectar efectos muy grandes, pero son incapaces de detectar magnitudes de efecto menores, aun que sean clínicamente valorables.

El control intensivo de la presión arterial más allá del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, ¿reduce la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en pacientes con insuficiencia renal crónica sin nefropatía diabética?



P. Ruggenenti, A. Perna, G. Loriga, M. Ganey et al the REIN-2 Study Group

Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 265 (9463): 939-946

Análisis crítico: L. Orte¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. Madrid. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

-  **Tipo de diseño y seguimiento:** Estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, con un seguimiento mediano de 19 meses.
-  **Asignación:** Oculta, por el método de minimización.
-  **Enmascaramiento:** Una vez asignado, el tratamiento fue abierto para enfermos y médicos.
-  **Ámbito:** Enfermos estudiados en distintos hospitales de Italia y España.
-  **Pacientes:** Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica y proteinuria persistente sin nefropatía diabética (aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min/1,73 m² si proteinuria entre 1 y 3 g/24 horas; o aclaramiento de creatinina inferior a 70 si proteinuria ≥ 3 g/24 h). Se excluía la proteinuria asociada a insuficiencia cardíaca o infección urinaria.
-  **Intervención(es):** -Grupo tratamiento intensificado (N = 169). Tratamiento con ramipril a dosis altas, más felodipino y otros antihipertensivos con objeto de bajar la presión arterial sistólica < 130 y la diastólica a < 80 mm Hg.
-Grupo tratamiento convencional. Tratamiento con ramipril a dosis altas, más otros antihipertensivos, para conseguir una presión arterial diastólica < 90 mm Hg. El estudio no es por tratamiento asignado.
-  **Variables de resultado:** Primaria: incidencia de insuficiencia renal terminal, que no se especifica. Secundarias: tasa de descenso del filtrado glomerular renal.
-  **Tamaño muestral:** Se estimaron necesarios 160 enfermos por grupo, con una potencia del 80 % y un error α de 0,025, para detectar una reducción del 50% (del 8% al 4%) en la incidencia de insuficiencia renal terminal.
- Patrocinio y conflicto de intereses:** Estudio diseñado, financiado y supervisado por el Instituto Mario Negri para la Investigación Farmacológica, sin presencia de compañías farmacéuticas, que sólo aportaron la medicación.

RESULTADOS PRINCIPALES

	Grupo tto. intensificado (n = 169)	Grupo tto. convencional (n = 169)
Situación basal	No se objetivaron diferencias relevantes entre los grupos.	
Perdidos a evolución	2 (0,6%)	1 (1,2%)
Insuf. Renal terminal	38 (22,5%)	34 (20,1%)
RAR (%) (IC 95%)		-2 (-11-6)
RRR (%) (IC 95%)		-12 (-69-26)
NNT (IC 95%)		NNTH 43 (NNTH 10 a infinito a NNTB 16)
Efectos adversos no letales	37 (22%)	25 (15%)*
RAR (%) (IC 95%)		-7 (-16-1)
RRR (%) (IC 95%)		-49 (-136-6)
NNT (IC 95%)		NNTH 14 (NNTH 7 a infinito a NNTB 100)
Muerte	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)*

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 33.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con nefropatía proteinúrica no diabética en tratamiento con IECAs, la reducción adicional de la presión arterial con bloqueantes de los canales de calcio de la dihidropiridina no protege contra la progresión de la nefropatía.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Insuficiencia renal crónica. Progresión de la insuficiencia renal crónica. Tratamiento ensayo clínico aleatorizado. Inhibidor enzima de conversión de la angiotensina. Calcioantagonista.
Nivel de evidencia: 1c. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este ensayo pretende resolver la controversia acerca del efecto adicional de un descenso intensivo de la presión arterial sobre la reducción de la incidencia de insuficiencia renal terminal, pues aunque el ensayo MDRD sí encontró un beneficio, el efecto reductor de la presión arterial no se ha aislado por completo del efecto protector inducido por los IECAs. Para ello, los investigadores propusieron añadir felodipino al tratamiento en el grupo con tratamiento intensificado y mantener a los dos grupos con la misma dosis de ramipril.

Los procedimientos de aleatorización entre los dos grupos del estudio son adecuados. No hay enmascaramiento de los pacientes ni del investigador, lo que podría dar lugar a posibles cointervenciones, aunque no parecen probables. El análisis estadístico, sorprendentemente, no es por tratamiento asignado y los autores no justifican por qué. Sin embargo, un análisis correcto no habría dado resultados distintos a los presentados en el artículo.

Un panel de expertos independiente suspendió prematuramente el ensayo por razones de futilidad, pues en el primer análisis interino no observó ningún beneficio en el grupo con tratamiento intensivo.

No dejan de sorprender los hallazgos negativos, que no son tan negativos, pues el intervalo de confianza es tan ancho que

no descarta un beneficio del tratamiento intensivo en un 26%. Es cierto que la diferencia alcanzada en el control de la presión arterial de los dos grupos no fue muy alta (4,1 mm Hg en la presión sistólica y 2,8 mm Hg en la diastólica) para el tiempo de seguimiento (mediana de 19 meses) si se quiere observar un efecto no inmediato del control intensivo de la presión arterial. Sin embargo, el grupo sometido al tratamiento intensivo tuvo una mayor incidencia de efectos adversos graves no letales (casi un 50% de aumento) aunque no significativa estadísticamente. Esto plantea nuevas preguntas acerca de las razones de la falta de eficacia e, incluso, de una posible mayor toxicidad de un tratamiento antihipertensivo más agresivo (efecto J): si es intrínseco al descenso de la presión arterial, lo que sería contrario a la evidencia proveniente de otros estudios; si se debe a un efecto específico del felodipino o de la clase de los antagonistas del calcio; o si se debe al momento tardío del tratamiento, cuando ya las lesiones renales son demasiado avanzadas¹.

Como casi siempre, la decisión de suspender el ensayo prematuramente es más que discutible, sobre todo en este caso en que no se ha dado tiempo ni para evaluar el efecto tardío del descenso de la presión arterial ni para confirmar la sospecha de mayor toxicidad del grupo con tratamiento intensificado.

CONCLUSIONES de los REVISORES

No hay pruebas del beneficio de la adición del felodipino al ramipril en pacientes con nefropatía no diabética con proteinuria para intensificar el control de la presión arterial, e incluso podría ser perjudicial.

NOTAS CLÍNICAS

1. CONTROL de la TENSIÓN ARTERIAL Y PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL (Dr Luis Orte)

La hipertensión arterial (HTA), junto con la proteinuria, es un factor de riesgo para una progresión más rápida de la enfermedad renal crónica (ERC), así como para el desarrollo y empeoramiento de enfermedad cardiovascular. En algún tipo de patología renal, incluso sin HTA, los IECAs y ARAII enlentecen la progresión de la ERC y disminuyen la proteinuria, por mecanismos adicionales a su efecto antihipertensivo. Por ello, son considerados fármacos antihipertensivos de indicación preferente. En la actualidad, además de su empleo, se preconiza un control estricto de la tensión arterial, incluso por debajo de niveles considerados inocuos.

La asociación de una tensión arterial diastólica (TAd) baja con un aumento de sucesos cardíacos (fenómeno de la curva en J o U) es controvertida. En el estudio HOT se refiere un aumento de la mortalidad cardiovascular con TAd inferiores a 86 mmHg, sugestivo de su presencia, pero sin significación estadística. La identificación posterior de la presión del pulso como factor de riesgo cardiovascular ha relanzado el interés por la TAd baja, como mecanismo para explicar esta curva J. Un reciente estudio de Framingham¹, refiere un aumento de sucesos cardiovasculares asociados a diastólicas bajas solo cuando la sistólica estaba elevada. La presión del pulso se perfila como responsable del incremento de la morbi-mortalidad con TAd baja en la población. Lewington en el Prospective Studies Collaboration, con datos de 1 millón de adultos sin enfermedad vascular preexistente, corregidos para el sesgo de dilución de la regresión, muestra un aumento modesto, pero estadísticamente significativo, en la mortalidad cardiovascular para diastólicas < 80 mmHg²; sin embargo, este metaanálisis no tiene en cuenta la tensión arterial sistólica. El estudio OHASAMA demuestra también una curva en U o en J entre la tensión arterial sistólica 24-horas y el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años. Se ha sugerido, en fin, que el fenómeno de la curva en J o U es falso, y solo atribuible a un mal estado de salud basal, pobre función ventricular izquierda o sobretatamiento. Sin embargo, no hay que olvidar que el lecho coronario es único, en contraste con cualquier otro lecho vascular, ya que se perfunde solo durante la diástole. Una TAd baja, inferior a 80 mmHg, especialmente en presencia de enfermedad arterial coronaria, puede explicar este fenómeno.

La asociación positiva entre riesgo de mortalidad y tensión arterial sistólica elevada es mayor si en el estudio estadístico se eliminan dos factores de confusión, y se aplica solo a dos grupos de individuos: los menores de 70 años sin his-

toria de enfermedad seria, y aquellos pacientes con un descenso de la tensión arterial sistólica de corta duración³. Si la TAd baja y una presión del pulso amplia son hechos significativos en el riesgo cardiovascular, ¿cómo puede una HTA sistólica aislada ser beneficiosamente reducida sin añadir un riesgo de hipotensión diastólica?

A esta pregunta, no contestada, se añade el relativo desconocimiento del efecto de un excesivo control de la tensión arterial sobre el comportamiento de la función renal en el contexto de una ERC progresiva, al menos en estudios prospectivos específicamente diseñados.

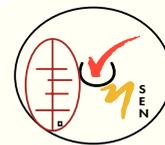
En el subestudio HOT sobre función renal, un 0,58% de la población incluida deterioró la función renal a pesar de una reducción satisfactoria de la TAd. Jafar y cols en un metaanálisis demostraron la aparición de un fenómeno en J con el excesivo control de la tensión arterial sistólica en pacientes con proteinuria ≥ 1 gr/d⁴.

Faltan estudios prospectivos que aclaren el efecto de un excesivo control de la tensión arterial sobre evolución de la ERC. Mientras, el control de aquella hasta cifras más bajas de las recomendadas por las Guías en vigor debe ser realizado con precaución. De momento, la clave de una renoprotección eficaz radica en un mejor bloqueo del sistema renina-angiotensina, más que en un excesivo control de la tensión arterial.

REFERENCIAS

1. Kannel WB et al. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 380-384
2. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality; a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies (Prospective Studies Collaboration). *Lancet* 2002; 360: 1903-1913
3. Greenberg JA. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 49-56
4. Jafar TH et al. for the AIPRD Study Group. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. A Patient-Level Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.

¿El Micofenolato de mofetilo (MMF) es útil en el tratamiento a largo plazo de las formas de glomerulonefritis lúpica (GL) proliferativa difusa?



T. M. Chan, K. C. Tse, C. S. Tang, M. Y. Mok, F. K. Li, Hong Kong Nephrology Study Group

Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. JASN 2005; 16 (4): 1076-1084

Análisis crítico: C. Quereda¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. Ramón y Cajal. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio unicéntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, con un seguimiento de 5 años (extensión de un trabajo previo de 12 meses)



Asignación: Aleatoria y oculta



Enmascaramiento: Una vez asignado, el tratamiento fue abierto para enfermos y médicos.



Ámbito: Enfermos del Hospital Queen Mary de la Universidad de Hong Kong



Pacientes: Pacientes con GL tipo IV (Biopsia. Criterios 2003 ISN) con proteinuria > 1 gr/ 24 h y albúmina sérica <3,5gr/L. Excluidos enfermos con Creatinina Plasmática (CrP) > 4,5 mg/dl, formas severas de lupus eritematoso sistémico (LES) extrarrenal; infección severa; tratamiento con MMF o Ciclofosfamida (CF) los 6 meses previos



Intervención(es): 1) MMF (N = 33) : 2 gr/día durante 6 meses, entonces pasa a 1gr/día (1,5 gr/día a partir del año 2000). Al año, sustitución por azatioprina (AZA) :1-1,5 mg/Kg durante otro año (desde el año 2000 se cambió por MMF 1 gr/día). 2) Ciclofosfamida IV (N = 31): 2,5 mgr/Kg. A los 6 meses sustitución por AZA: 1,5-2 mg/kg, reduciendo a 1-1,5 mgKg al año y manteniéndolo otro año. Ambos grupos: Prednisolona 0,8 mg/Kg en la fase de inducción, disminuyendo a 10 mg a los 6 meses y bajando lentamente desde entonces



Variables de resultado: Periodo de inducción: remisión completa : Proteinuria <0,3 gr/día, sedimento y albumina sérica normales y función renal estable o en mejoría.

Remisión Parcial : Proteinuria 0,3 – 3 gr/día con función renal estable o en mejoría. Fallo del tratamiento : Proteinuria > 3 gr/día y/o deterioro función renal (subida CrP>0,5 mg/dl o descenso >15 % de CCr).

Periodo de mantenimiento. Variable primaria: valores seriados de CrP. Secundarias: CCr; aumento al doble de CrP; recidiva, infección; variable combinada : insuficiencia renal terminal o muerte.



Tamaño muestral: No se especifica para este ensayo.

Promoción: Wai Hung Charity Foundation y Lee Wing Tat Renal Research Foundation

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal	No diferencias entre los grupos a nivel basal	
Periodo de inducción	Grupo MMF	Grupo CF
Remisión completa	24 (72,7%)	23 (74,2%) (*)
Remisión parcial	8 (24,2%)	7 (22,5%) (*)
Evolución Largo Plazo		
Deterioro Función Renal	4 (12,5%)	3 (10%) (*)
Doble de Cr plasmática	2 (6,3%)	3 (10%) (*)
Enfermos con recidiva	11 (34%)	9 (30%) (*)
IR terminal o muerte	0	4 (13%)
RAR (%) (IC 95%)	13% (1 a 25)	
RRR (%) (IC 95%)	100 (9 a 191)	
NNT (IC 95%)	7,5 (4 a 85)	
Evolución Cr vs tiempo	No cambios significativos	No cambios significativos
Evolución CCr vs tiempo	CCr aumenta con evolución	No cambios significativos
Proteinuria	Se mantiene más alta en el grupo mmf a lo largo de la evolución.	
Efectos secundarios:	Mayor número de infecciones graves, leucopenia, amenorrea y alopecia en el grupo CF. Grupo MMF: 1 caso diarrea severa. Muertes: Grupo MMF: 0 ; Grupo CF 2.	

(*) diferencias no significativas

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El Micofenolato de mofetilo constituye, en población china, una excelente alternativa de tratamiento de las formas proliferativas difusas de nefritis lúpica, tanto en la fase de inducción de la respuesta como en el mantenimiento de la misma a largo plazo.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Lupus eritematoso diseminado. Nefropatía lúpica. Tratamiento. Ensayo controlado aleatorizado.

Mofetil micofenolato. Ciclofosfamida intravenosa.

Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este trabajo representa la extensión de uno previo de los mismos autores de 12 meses de seguimiento¹ en el que comparan una pauta de ciclofosfamida oral y prednisona durante 6 meses, seguida de Azatioprina y Prednisona, con otra que utiliza Micofenolato de mofetilo y prednisona durante 12 meses. En el artículo que analizamos incluyen el análisis de los resultados obtenidos en 62 enfermos (32 en el grupo MMF y 30 en el grupo CF) que permite analizar los resultados a medio plazo (mediana de seguimiento 5 años).

Una peculiaridad del trabajo es que los autores realizan un cambio de protocolo² a partir del año 2000, aumentando la dosis de MMF a 1,5 gr/día durante el segundo semestre del primer año de tratamiento y continuando otro año a dosis de 1 gr/día, en vez del tratamiento con Azatioprina previsto inicialmente. Este cambio fue motivado al comprobar los autores la seguridad del tratamiento con MMF y en un intento de que esta estrategia disminuyese el número de recaídas. Esta práctica de cambio del protocolo¹ seguido en ensayos proyectados a largo plazo no es infrecuente y no constituye necesariamente un error.

Por lo demás el diseño, seguimiento y análisis del trabajo es metodológicamente correcto, llamando la atención los resultados que obtiene, superiores a otros de la literatura: más del 70 % de remisión completa durante el periodo de inducción y menos de un 3 % de fallos del tratamiento en ambos grupos, con similares recaídas (alrededor del 30 %). Solo el 6 % en el grupo MMF y el 10 % en los tratados con CF aumentan al doble sus valores de creatinina plasmática y ninguno en el grupo MMF frente a 4 (13 %) en el grupo CF alcanzan la variable combinada de insuficiencia renal terminal o muerte. Los efectos secundarios son mayores y más graves en el grupo que recibió CF.

Los autores destacan la bondad de estos resultados que atribuyen a un comienzo precoz del tratamiento (antes que se consoliden lesiones de cronicidad) y quizá a condicionantes genéticos (la población tratada es exclusivamente China).

Los enfermos con creatinina plasmática al inicio superior a 4,5 mg/dl fueron excluidos del estudio, por lo que estos resultados no pueden extenderse a los casos de nefropatía lúpica severa con insuficiencia renal avanzada³.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El trabajo apoya la hipótesis de que el Micofenolato de mofetilo puede sustituir a las pautas tradicionales que utilizan ciclofosfamida: se muestra que en periodo de observación de 5 años los resultados son similares en ambos grupos, con menores y menos severos efectos secundarios en el grupo tratado con Micofenolato de mofetilo.

1. Chan et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. CAMBIO DE PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN ENSAYOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO (F. García López)

Todos los ensayos clínicos deben tener un protocolo, que describe la justificación, los objetivos, el diseño y la organización del ensayo. El protocolo se desarrolla antes del inicio del reclutamiento de los sujetos y debe permanecer inalterado a lo largo de la ejecución del estudio, excepto en cambios

menores. Sin embargo, en ocasiones se plantea la necesidad de efectuar cambios sustanciales, que afectan a la intervención, a los criterios de selección de los participantes, al tamaño de la muestra o, incluso, a las variables de resultado. En esos casos, los cambios deben ser muy meditados, deben estar suficientemente justificados y no deben afectar al cuerpo principal del ensayo.

NOTAS CLÍNICAS

3. TRATAMIENTO de MANTENIMIENTO con MMF EN LA NEFRITIS LÚPICA (C. Quereda)

Estudios recientes^{1,2}, muestran que el MMF es una alternativa útil a la ciclofosfamida en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica. Estos ensayos controlados aleatorizados muestran tasas de mantenimiento de la remisión y de la función renal semejantes o superiores a la ciclofosfamida, con menos efectos secundarios. No obstante, el número de enfermos estudiado y el tiempo de evolución es aún pequeño.

REFERENCIAS

1. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 Mar 4;350(10):971-80
2. Chan TM et al. Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *JASN* 2005; 16 (4): 1076-1084. Ver la revisión sobre el tema en la sección "revisiones sistematicas" de este número. Página 42.

¿Es mejor el uso combinado de etanercept más terapia convencional que la terapia convencional para mantener una remisión en la granulomatosis de Wegener?



The Wegener's Granulomatosis Etanercept trial (WGET) Research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-361

Análisis crítico: A. M. Tato¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. F. Alcorcón. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y seguimiento: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Seguimiento mediano: 25 meses para etanercept y 19 para placebo



Asignación: Aleatoria y oculta. La aleatorización se estratificó por centro y severidad.



Enmascaramiento: El estudio es enmascarado para médicos y pacientes.



Ámbito: Ocho centros hospitalarios de Estados Unidos (centros del grupo WGET)



Pacientes: Pacientes de peso superior a 40 kg con granulomatosis de Wegener activa en los últimos 28 días (actividad: ≥ 3 en la escala Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis (BVAS/WG)). Se incluyen como enfermos de diagnóstico reciente como recidivas de la enfermedad. Los enfermos se estratifican en 2 grupos: severo o limitado según criterios explícitos. Se valoraron 958 siendo excluidos 777: 645 no cumplían criterios, 24 declinaron participar, 108 otras razones. Grupo I: 89 enfermos fueron asignados al tratamiento con etanercept, en 35 se suspendió el tratamiento, se analizó el resultado en 89 enfermos. Grupo II: 92 enfermos asignados al grupo control, en 34 se suspendió el tratamiento, se analizó el resultado en 85 enfermos



Intervención: Grupo I: etanercept (n=89): 25 mg sc dos veces a la semana, además del tratamiento convencional con prednisona, ciclofosfamida, metotrexate y/o azatioprina de acuerdo con el protocolo establecido (valora severidad de la enfermedad, función renal y remisión). Grupo II: placebo (n=91) placebo sc 2 veces a la semanas. Además tratamiento convencional.



Variables de resultado: Principal: remisión de la enfermedad durante al menos 6 meses. Se define remisión como puntuación 0 en la escala BVAS/WG. Secundarias: mortalidad, tiempo transcurrido hasta el fallecimiento efectos adversos (infecciones, hospitalizaciones, trombosis venosas, otros), variaciones en la enfermedad (incluye 8 variables, desde número de brotes hasta calidad de vida). Terciarias: variaciones en marcadores bioquímicos de actividad (VSG, PCR, ANCA), relacionadas con el tratamiento: dosis acumulada de prednisona, metotrexato, ciclofosfamida, etc.



Tamaño muestral: La diferencia mínima detectable en la variable principal varía entre un 15-22%, dependiendo de la tasa de respuesta del tratamiento estándar. Para poder probar estas diferencias entre los tratamientos propuestos con una potencia estadística del 80% y un error tipo I de 0,05 se considera necesario aleatorizar 180 enfermos en 2 grupos.

Promoción: El estudio fue financiado por los organismos oficiales: The National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases y Food and Drug Administration/Office of Orphan Products Development. El fármaco en estudio y el placebo los suministró AMGEN. Los investigadores mantuvieron un control completo sobre el diseño, análisis de los datos y la publicación

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos son homogéneos. No hay diferencias entre ellos que se considere clínicamente relevantes.

Variables de Resultado	Variable Principal	
	Remisión completa durante 6 meses (RC)	
Grupo Nº de casos	Etanercept N = 89	Placebo N = 85
N (%)	62 (69.7%)	64 (75.3%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	-37% (-124 a 16%)	
RAR (%) (IC 95%)	-8% (-21 a 4%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 13 (NNTH 5 a infinito a NNTB23)*	

Variables de Resultado	Variable Principal estratificada			
	RC Enfermedad severa		RC Enfermedad limitada	
Grupo Nº de casos	Etanercept N = 62	Placebo N = 60	Etanercept N = 27	Placebo N = 25
N (%)	44 (71%)	47 (78,3%)	18 (66,7%)	17 (68%)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	-34% (-149 a 28%) -4% (-128 a 52%)			
RAR (%) (IC 95%)	-7% (-23 a 8%) -1% (-27 a 24%)			
NNT (IC 95%)	NNTH 14 (NNTH 5 a infinito a NNTB 13)* NNTH 76 (NNTH 4 a infinito a NNTB 5)*			

Variables Secundarias: No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables secundarias estudiadas, tanto en las referentes a actividad de la enfermedad como a remisión.

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 33.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados del estudio no apoyan el tratamiento con etanercept en la inducción o mantenimiento de la remisión de enfermos con enfermedad de Wegener.

CLASIFICACIÓN

Granulomatosis de Wegener. Etanercept. Vasculitis. Ciclofosfamida. Metotrexate. Azatioprina.
Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Ensayo clínico bien diseñado para valorar el efecto del etanercept vs tratamiento convencional en la remisión completa mantenida de la granulomatosis de Wegener. Caben destacar los siguientes aspectos:

- Hasta la fecha es el estudio prospectivo que más enfermos incluye y en menor tiempo de reclutamiento
- Destaca la definición de un protocolo explícito y claro de tratamiento de la enfermedad, estratificado por severidad de la enfermedad y presencia o no de insuficiencia renal.
- En cuanto al diseño, cumple los requisitos de calidad exigibles: aleatorización, enmascaramiento para enfermo y médico (en parte del análisis también para el observador), análisis por tratamiento asignado aunque con algunos datos ausentes. Sin embargo, el número de abandonos en ambos grupos es bastante alto (1).

- El diseño del estudio recoge la definición y cuantificación, también clara y explícita, de las variables estudiadas.
- También merece reseñar criterios éticos relevantes en el ensayo, su publicación antes de iniciar la fase de reclutamiento, publicación del análisis descriptivo basal, la compañía que suministra el fármaco en estudio no interviene en la recogida, análisis o publicación de los datos.
- El estudio no sólo no demuestra ningún beneficio del etanercept sobre el tratamiento convencional de la granulomatosis de Wegener para conseguir y mantener la remisión completa, sino que tampoco aporta ninguna ventaja la mejora de la enfermedad según criterios clínicos o analíticos. Además de la ausencia de beneficio cabe destacar la mayor incidencia de tumores sólidos en los enfermos asignados al brazo de etanercept (2).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Los resultados del estudio no apoyan el tratamiento con etanercept en la inducción o mantenimiento de la remisión de enfermos con enfermedad de Wegener.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS CASOS CON DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO (F. García López)

En los ensayos controlados aleatorizados suele haber casos que, por diversos motivos, dejan de tomar el tratamiento prescrito o se les discontinúa o suspende. Esto plantea la cuestión de cómo incorporar esos casos en el análisis estadístico de los resultados: si retirarlos del análisis desde el momento en que dejaron de recibir la intervención; si excluirllos de su grupo por completo desde su inicio; o si incluirlos en su grupo a todos los efectos, como si hubieran recibido la intervención completa en el tiempo de seguimiento previsto. En la mayoría de los casos, el único análisis coherente con la distribución aleatoria sería éste último, es decir, incluirlos en su grupo a todos los efectos, lo

que se denomina análisis por tratamiento asignado o análisis por intención de tratar. Sólo de este modo podemos estar confiados en que el azar convierte en iguales a los grupos de estudio, excepto en la intervención estudiada. De otro modo, los grupos comparables tendrán características iniciales distintas. Sin embargo, este análisis tiende a ser conservador cuando el número de participantes que dejan de recibir la intervención es alto, pues se atenúan las diferencias. Por ese motivo, se suele hacer también un análisis por nivel de adherencia, o por protocolo, restringido a aquellos sujetos que se han adherido a la intervención prescrita. Pero si los resultados de este análisis contradicen los del análisis por tratamiento asignado, deben prevalecer los resultados del análisis por tratamiento asignado.

NOTAS CLÍNICAS

2. VASCLITIS ASOCIADAS A ANCA (A. M. Tato)

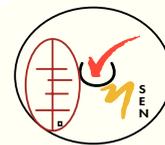
Las vasculitis asociada a ANCA son el grupo más frecuente de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Aunque los regímenes basados en ciclofosfamida continúan siendo los tratamientos de elección en los primeros meses de la enfermedad, el elevado índice de recurrencias, sobre todo en la granulomatosis de Wegener, hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido cabe destacar el trabajo realizado por el European Vasculitis Study Group (EUVAS) promoviendo ensayos clínicos con el fin de optimizar el tratamiento las vasculitis (ensayos NORAM (1), CYCAZAREM (2), MEPEX (3), CYCLOPS, REMAIN, SOLUTION, IMPROVE (4)). Los ensayos clínicos realizados por el grupo EUVAS, incluyen enfermos con todo tipo de vasculitis asociadas a ANCA. Hasta la fecha el grupo WGET es el único en el que todos los enfermos incluidos presentan granulomatosis de Wegener. A pesar de las fundadas sospechas del papel del factor de necrosis tumoral en la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA (mayor expresión del factor en los lugares de lesión por vasculitis, aumento de niveles circulantes durante la actividad y descenso en la remisión), no se ha podido demostrar la eficacia del receptor soluble p75 (etanercept). Un ensayo clínico realizado con el anticuerpo monoclonal infliximab (5) parece algo más prometedor, si bien se trata de un ensayo no abier-

to, no controlado en un número pequeño de enfermos, siendo necesarios estudios prospectivos aleatorizados para confirmar la hipótesis.

REFERENCIAS

1. De Groot et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*.52:2461-2169, 2005
2. David Jayne et al A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies, *NEJM* 349: 36-44, 2003
3. GaskinG, Jayne D: Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl2]: 2ª-3ª
4. De Groot K , Jayne D: What is new in the therapy of ANCA-associated vasculitides? Take home messages from the 12th workshop on ANCA and systemic vasculitides. *Clin Nephrol*; 64:480-4, 2005.
5. Booth, A et al C., Jayne, D.. Prospective Study of TNF[alpha] Blockade with Infliximab in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 15: 717-72, 2004.

¿El tratamiento con amlodipino o lisinopril mejora el pronóstico renal frente a la clortalidona en enfermos hipertensos de alto riesgo?



M. Rahaman, S. Pressel, B. R. Davis BR et al

Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-946

Análisis crítico: A. M. Tato¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. F. Alcorcón. ²U. Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Análisis post-hoc del ensayo ALLHAT, ensayo multicéntrico, controlado, aleatorizado doble ciego. Seguimiento medio 59±16,5 meses. Un 3,8% de enfermos que renunciaron a continuar en el estudio o se perdió su evolución. Destaca también un 13,8% de éxitos por causas diferentes de la IRCT.

 **Asignación:** Aleatoria y con asignación oculta. Se realizó una asignación 1,7:1 a favor de la Clortalidona

 **Enmascaramiento:** Enmascarado para enfermos y médicos.

 **Ámbito:** 623 centros de Estados Unidos, Puerto Rico, Islas Vírgenes y Canadá.

 **Pacientes:** Edad ≥ 55 años, HTA estadio I o II y al menos otro factor de riesgo vascular: infarto de miocardio, ictus, hipertrofia ventricular izquierda, DM tipo II, tabaquismo, niveles bajos de HDL colesterol u otra enfermedad arterosclerótica. Se excluyen: si historia de insuficiencia cardiaca, fracción de eyección <35% o creatinina sérica previa superior a 2 mg/dl. Sin embargo, se mantiene si este hallazgo sucede en el momento de la aleatorización.

 **Intervención(es):** Grupo I: amlodipino, dosis inicial 2,5 mg/día (aumentando a 5 y 10 mg si TA > 140/90 mm Hg). Grupo II: lisinopril, dosis inicial 10 mg/día (aumentando a 20 y 40 mg si TA > 140/90 mm Hg). Grupo III: clortalidona, dosis inicial 12,5 mg/día, se puede aumentar a 25 mg si TA > 140/90 mm Hg.

 **Variables de resultado:** -El desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (solo esta variable estaba definida como uno de los objetivos secundarios del ensayo clínico)
-Variable compuesta por el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal o un descenso del filtrado glomerular igual o superior al 50%
-Filtrado glomerular medio durante el seguimiento.

 **Tamaño muestral:** Como se trata de un análisis secundario del ensayo ALLHAT, no hubo un cálculo expreso del tamaño de la muestra.

Promoción: Estudio financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). La medicación fue suministrada por los laboratorios Pfizer, AstraZeneca, Britol-Meyers-Squibb, además de financiación por Pfizer. El NHLBI intervino en la recogida, análisis, interpretación y publicación de los datos.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos se estratificaron según CCR > 90 ml/min, entre 60y 89 ml/min y menor de 60 ml/min. En cada estrato no hubo diferencias entre las características de los enfermos de amlodipino o lisinopril frente a clortalidona

Variables de Resultado	Desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal			
	Amlodipino N = 9048	Clortalidona N =15255	lisinopril N = 9054	Clortalidona N =15255
Nº de casos				
N (%)	129 (1,4%)	193 (1,3%)	126 (1,4%)	193 (1,3%)
Riesgo relativo (RR) (IC95%)	1,13 (0,90 a 1,41)		1.10 (0,88 a 1,37)	
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%)				
(IC 95%)	-13% (-41 a 10)		-10 % (-37 a 12)	
NNT (IC 95%)	NNTH 623 (NNTH 217 a infinito a NNTB 708)		NNTH 791 (NNTH 579 a infinito a NNTB 2357)	

Variables Secundarias: No hubo diferencias en el desarrollo de insuficiencia renal terminal ni en la variable compuesta: desarrollo de IRCT o descenso mayor de 50% Los enfermos del grupo amlodipino tuvieron mayo filtrado glomerular a 1,2 4 y 6 años frente a los otros grupos. Estos hallazgos se mantuvieron también al estratificar por grado de función renal basal y presencia o no de diabetes.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Ni Amlodipino ni Lisinopril son mejores que Clortalidona en la reducción tasa de progresión a IRCT en enfermos hipertensos con descenso del filtrado glomerular.

CLASIFICACIÓN

Hipertensión arterial. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia renal crónica. Insuficiencia renal crónica terminal. Diuréticos. Clortalidona. IECa. Lisisnopril. Calcioantagonistas. Amlodipino.
Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

El estudio ALLHAT, además de ser el mayor hasta la fecha en tratamiento antihipertensivo, reúne varios criterios de calidad como asignación oculta, enmascaramiento para médico y enfermo, recogida exhaustiva de sucesos y factores de riesgo cardiovasculares y análisis por intención de tratar. Sin embargo fue diseñado para valorar el efecto del tratamiento antihipertensivo (amlodipino, lisinopril o doxazosina vs clortalidona) en la aparición de eventos cardiovasculares. Aunque en el diseño del estudio se incluyó como objetivo secundario el desarrollo de IRCT¹, las conclusiones que se pueden obtener del efecto de los diferentes tratamientos antihipertensivos en el desarrollo de insuficiencia renal crónica (terminal o no) deben ser valoradas con cautela, pues no era el objetivo principal del estudio (1).

La prevalencia de insuficiencia renal principal en la muestra es superior a la esperada en la población general. Los autores lo atribuyen a la edad avanzada y a presencia de múltiples factores de riesgo vascular. Sin embargo, no pueden descartar que la diferencia se deba al método de estimación del filtrado glomerular (MDRD). A destacar a favor del estudio en este sentido, la determinación de creatinina de todos los enfermos en un laboratorio central.

Se excluyeron del estudio los enfermos en los que no se pudo retirar su medicación basal previa al estudio, la muestra puede estar sesgada en contra de diabéticos con IECA.

Los enfermos fueron seleccionados por su elevado riesgo cardiovascular, como demuestra el gran número de sucesos cardiovasculares recogidos. EL 13,8% fallece por causas diferentes de la IRCT, quizá antes de desarrollar insuficiencia renal crónica. Por otra parte, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular también favorece mayor prevalencia

de nefroangiosclerosis y/o nefropatía isquémica como causas de la IRC. La distribución de la causa de IRC en la muestra puede por tanto no ser reflejo de la de la población general, ni el efecto de los fármacos a estudio extrapolables a la población general. Volviendo al punto anterior, no se recoge la causa de la insuficiencia renal crónica, ni posibles factores precipitantes (vg FRA). No se recoge en el estudio la presencia de proteinuria ni basal ni desarrollada durante el estudio. Los autores recomiendan también cautela en la valoración del mayor filtrado glomerular a lo largo del estudio en los enfermos con amlodipino, no implica necesariamente mayor protección renal y la tasa de desarrollo de IRCT es similar a la de la clortalidona.

En cuanto al enmascaramiento del ensayo clínico, son de sobra conocidos los efectos secundarios de los fármacos en estudio, por lo que es difícil mantener el enmascaramiento del médico en caso de aparición de los mismos (vg hipopotasemia con clortalidona, edema periférico con amlodipino, tos con lisinopril). El estudio adolece de la falta de evaluación del éxito del enmascaramiento tanto en pacientes como en médicos.

En lo que respecta a la insuficiencia renal terminal, aunque la razón de riesgos proporcionales de desarrollarla cuando se compara amlodipino o lisinopril frente a clortalidona fue poco precisa, de modo que no se puede descartar un cierto beneficio o perjuicio en ninguna dirección, estos resultados reducen la incertidumbre y contribuyen a postular su equivalencia en adultos sin insuficiencia renal crónica y con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Estos resultados no serían aplicables a pacientes con insuficiencia renal crónica con creatinina superior a 2 mg/dl, que se excluyeron del estudio. Y tampoco a pacientes con proteinuria (2).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Ni el amlodipino ni el lisinopril han demostrado ser más ni menos eficaces que la clortalidona en la prevención del desarrollo o avance significativo de la IRC en enfermos hipertensos con elevado riesgo cardiovascular.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. VALIDEZ DE LOS ANÁLISIS SECUNDARIOS (F. García López)

El término análisis secundario se refiere bien al análisis de una variable de resultado secundaria, no primaria, bien al análisis de unos datos recogidos con un propósito distinto. Muchos ensayos clínicos efectúan análisis secundarios de sus datos, además del análisis principal, aprovechando la gran variedad de datos recogidos. Muchos de estos análisis abordan preguntas ancilares al cuerpo principal del ensayo. Estos análisis secundarios pueden haber sido planificados de antemano o haberse planteado después de la recogida de datos y del análisis

principal. Cuando los análisis están previstos de antemano, por lo general responden a hipótesis predefinidas y el tamaño de la muestra permite comprobar esas hipótesis sin dificultad. Por el contrario, cuando los análisis no están predefinidos, lo que se denomina "análisis post-hoc", no hay hipótesis predefinidas y se efectúan, por lo general, tras la observación de unos datos que sugieren hipótesis nuevas. Es decir, el análisis está condicionado por los datos. Este análisis "post-hoc" se considera de menor importancia, pues sólo puede generar hipótesis que tendrán que comprobarse en otros estudios. Su validez es cuestionable.

NOTAS CLÍNICAS

2. HIPERTENSIÓN Y EVOLUCIÓN A LA I. R. C. (A. Tato)

La HTA es uno de los pocos factores de riesgo indiscutibles, tanto en la progresión de la enfermedad cardiovascular como de la insuficiencia renal. En los últimos años se ha realizado numerosos ensayos clínicos de excelente calidad en los que se evalúa el efecto del tratamiento antihipertensivo en la progresión de la insuficiencia renal. A diferencia del ensayo ALLHAT, la mayoría de los estudios publicados valoran el efecto antiproteinurico de la medicación antihipertensiva, y su relación con la progresión de la insuficiencia renal, tanto en enfermos diabéticos como en no diabéticos. En este sentido han demostrado mayor beneficio los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, en el último metaanálisis realizado los IECA y ARA II no mostraron menor progresión de la insuficiencia renal ni en nefropatía diabética ni en la no diabética. Una de las principales críticas a dicho metaanálisis es el gran peso del estudio ALLHAT en el resultado, en el que como ya hemos comentado, el objetivo principal es estudiar la posible ventaja de un grupo de antihipertensivos en cuanto a la supervivencia cardiovascular (no renal). Aunque tanto las guías K/DOQI como el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention recomiendan IECA/ARA II como primera elección en enfermo con IRC, no debemos olvidar que dicho informe también recomiendan que las tiazidas se utilicen en la mayoría de los enfermos con HTA no complicada, solas o asociadas a otros fármacos, y en HTA severa en asociación con otro antihipertensivo.

REFERENCIAS

Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-84, 1994

Maschio Get al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334:939-45, 1996

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-63, 1997

Ruggenenti P et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 352:1252-6, 1998.

Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001

Parving HH et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 : 870 - 878, 2001

Casas J et al: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 20 10;366:2026-33, 2005.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43:(Suppl 1):S1, 2004

Chobanian, A et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection.

¿Puede una crema de gentamicina reducir las infecciones en el orificio de salida del catéter peritoneal debidas a Pseudomonas?



J. Bernardini, F. Bender, T. Florio, J. Sloand, L. PalmMontalbano, L. Fried y B. Beth Piraino

Randomized, Double-blind Trial of Antibiotic Exit Site Cream for Prevention of Exit Site Infection in Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 539-545

Análisis crítico: G. del Peso¹ / F. García López²

¹Servicio Nefrología. H. U. La Paz. ²U. de Epidemiología. H. Puerta de Hierro. Madrid.

-  **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, con un seguimiento entre 4 y 29 meses (mediana 8 meses).
-  **Tamaño muestral:** Tamaño de muestra inicial de 140 años-paciente para detectar una reducción del 50% en la tasa de infecciones.
-  **Asignación:** Aleatorizada, con secuencia de reparto oculta para los clínicos.
-  **Enmascaramiento:** Ensayo enmascarado.
-  **Ámbito:** Tres centros de Estados Unidos.
-  **Pacientes:** Pacientes adultos en diálisis peritoneal sin infecciones de catéter o peritonitis en el último mes.
-  **Intervención:** Se aleatorizó a 136 pacientes a dos grupos de tratamiento, 67 recibieron gentamicina en crema (sulfato de gentamicina, 0,1%) y 69 mupirocina 2% en crema, con el mismo aspecto, que se aplicó al orificio de salida una vez al día tras el lavado y secado de la piel. De estos, 3 no recibieron la intervención pues no iniciaron diálisis peritoneal. Suspendieron el tratamiento 11 casos (16%) en el grupo de la gentamicina y 9 (14%) en el grupo de la mupirocina. El análisis principal fue por protocolo, no por intención de tratar.
-  **Variables de resultado:** Variable resultado principal: Infecciones del orificio de salida debidas a Pseudomona aeruginosa. Infecciones del catéter (orificio de salida o túnel) por Staphylococcus aureus o Pseudomona aeruginosa. Las infecciones se definieron como eritema, edema, dolor o drenaje por el orificio de salida.
- Promoción:** National Kidney Foundation y Dialysis Clinic, Inc (fundación sin ánimo de lucro.)

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal: Los dos grupos fueron homogéneos.

	Grupo gentamicina (n=67)	Grupo mupirocina (n=66)
Infección orificio salida		
RAR (%) (IC 95%)	0,31 infecciones por año paciente (0,10 a 0,43)	
RRR (%) (IC 95%)		57% (18 a 79%)
NNT (IC 95%)	3,1 años en tratamiento para prevenir una infección (1,0 a 4,3)	
Peritonitis		
RAR (%) (IC 95%)	0,18 infecciones por año paciente (-0,10 a 0,33)	
RRR (%) (IC 95%)		35% (-19 a 64%)
NNT (IC 95%)	1,8 años en tratamiento para prevenir una infección (-1,0 a 3,3) (NNTB 3,3 a infinito a NNTH 1,0)*	

Eficacia: No hubo infecciones por Pseudomona aeruginosa en el grupo de gentamicina, frente a 6 infecciones del orificio de salida y 2 peritonitis en el grupo de mupirocina. Las tasas de retirada del catéter fueron iguales en los dos grupos (0,09 por año en el grupo de mupirocina y 0,11 por año en el de gentamicina). Hubo una reducción en las infecciones por gram positivos en el grupo de gentamicina con respecto al de mupirocina (0,14 frente a 0,32 infecciones por año-paciente, respectivamente).
Seguridad: El grupo experimental tuvo 3 infecciones del orificio de salida por levaduras frente a ninguna en el grupo de la mupirocina.

Efectos Secundarios: Siete casos de cada grupo se retiraron del estudio por irritación del orificio de salida. La proporción de transferencia a hemodiálisis fue del 28% en el grupo de la gentamicina frente al 15% en el de la mupirocina (riesgo relativo: 1,93, IC 95%: 0,97 a 3,83), entre otras razones por peritonitis (10 en el grupo de gentamicina frente a 5 en el de mupirocina); las muertes ocurrieron en el 16 y 11%, respectivamente.

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 41.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La aplicación diaria de una crema de gentamicina en el orificio de salida redujo las infecciones y las peritonitis por Pseudomona aeruginosa y por otros Gram negativos y fue tan eficaz como la mupirocina en la prevención de las infecciones por Staphylococcus aureus. La crema diaria de gentamicina debería constituir la profilaxis de elección en pacientes en diálisis peritoneal.

CLASIFICACIÓN

Diálisis peritoneal. Prevención de infecciones en el orificio de salida del catéter
Nivel de Evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Aunque los avances tecnológicos han reducido considerablemente las peritonitis debidas a la contaminación manual en la diálisis peritoneal, las infecciones del orificio de salida del catéter peritoneal siguen constituyendo una fuente importante de peritonitis, en particular las producidas por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*. La aplicación profiláctica de crema con mupirocina reduce las infecciones por *S. aureus* pero no las producidas por gram negativos¹.

Con este estudio, los autores querían comprobar la hipótesis de que la aplicación profiláctica de una crema con gentamicina reduciría las infecciones por *Pseudomonas* y otros gram negativos mientras que tendría el mismo beneficio que la mupirocina en la prevención de infecciones por gérmenes gram positivos. Los resultados que presentan parecen confirmarlo.

Sin embargo, los resultados del estudio están empañados por dos hechos. Por una parte, el análisis de los datos del ensayo no se efectúa por tratamiento asignado (por intención de tratar), sino por protocolo, de modo que sólo se incluyen aquellos pacientes que han cumplido el protocolo del estudio, es decir, aquellos en quienes se suspendió el tratamiento por ningún motivo (en este caso, un 15%), no se incluyeron en el análisis principal. Bien es cierto que los autores también efectuaron un análisis por intención de tratar que obtuvo resultados concordantes, pero dan pocos detalles para poder obtener un cuadro completo de los resultados. En particular, y esto nos lleva al se-

gundo hecho, los resultados de la variable principal del ensayo, la infección del orificio de salida, tienen un sentido contrario a los resultados de una variable secundaria, pero más importante clínicamente, el fracaso de la técnica de diálisis peritoneal y la transferencia a hemodiálisis. En este estudio, hubo una tendencia a un mayor fracaso de la técnica en el grupo de gentamicina, de casi el doble que en el grupo de mupirocina. Sin embargo, los autores no le conceden importancia por el hecho de que la diferencia no fue estadísticamente significativa². Y también hubo una proporción algo mayor de muertes en el grupo de la gentamicina. Para que un ensayo que estudia una variable intermedia o subrogada tenga suficiente validez, esa variable subrogada debe estar en la vía causal de la variable clínica definitiva y, además, no se deben obviar posibles riesgos o efectos adversos que no pasarían desapercibidos en ensayos que estudian variables clínicas directamente y no variables intermedias. En este caso, no parece que el número de peritonitis sea el aspecto más importante, sino el desenlace clínico posterior del paciente, si la peritonitis conduce al fracaso de la técnica, o a la muerte incluso.

Por último, debe tenerse en cuenta la ausencia de datos actuales en referencia a la posible aparición de resistencias con el uso prolongado de gentamicina, que puede tener relevancia clínica a la hora de futuros tratamientos de infecciones de catéter y de peritonitis.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Aunque los resultados de este ensayo son prometedores, deberían tomarse con cautela: no se debería aplicar universalmente la crema de gentamicina para la prevención de la peritonitis en diálisis peritoneal mientras no se demuestre que evita el fracaso de la técnica o, al menos, que no induce mayores fracasos.

NOTAS CLÍNICAS

1. PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES DEL CATÉTER PERITONEAL (G. del Peso Gilsanz)

La profilaxis de las infecciones del orificio de salida del catéter peritoneal y de las peritonitis es el objetivo principal del cuidado del orificio de salida. Se han propuesto diversos protocolos para la profilaxis antibiótica de la infección del orificio de salida del catéter, pero son muy escasos los estudios controlados aleatorizados, por lo que no existe un régimen de tratamiento universalmente utilizado. Los gérmenes más nocivos asociados con más frecuencia a peritonitis secundaria a infección del orificio de catéter son el *S. aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de *S. aureus* nasal o en el orificio del catéter es un factor de riesgo de desarrollo de infecciones de catéter y peritonitis por este germen. Existe evidencia en la literatura de que la profilaxis contra *S. aureus* es eficaz en reducir el riesgo de infecciones por este germen^{1,2}. En este sentido, un ensayo aleatorizado³ ha de-

mostrado que el uso regular de mupirocina intranasal en portadores nasales de *S. aureus* disminuye significativamente la tasa de infecciones por este germen. Sin embargo, en estudios posteriores se ha detectado la aparición de resistencias a mupirocina, sobre todo con su uso intermitente⁴.

Hasta el presente estudio, no existía ningún ensayo controlado aleatorizado para la prevención de infecciones de orificio de salida por *Pseudomonas aeruginosa*. No existen datos en la actualidad sobre la posible aparición de resistencias tras el uso de gentamicina, pero su posible aparición podría ser determinante en el tratamiento no solo de las infecciones de catéter sino también en las peritonitis. Por ello, de momento hay que ser cautos en la utilización de esta medicación hasta que estos aspectos, así como sus efectos a largo plazo en la supervivencia en la técnica, sean aclarados. Más ensayos aleatorizados y un mayor periodo de seguimiento serían necesarios.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA Y VALORES DE PROBABILIDAD (P) (F. García López)

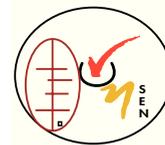
La costumbre de indicar que el resultado de un análisis es o no significativo confunde más que aclara y no se sustenta en fundamentos científicos sólidos. No sólo el criterio de significación (un valor igual o inferior a 0,05) es completamente arbitrario, sino que la significación estadística depende por completo del tamaño de la muestra, de modo que diferencias clínicamente importantes no alcanzan la significación estadística cuando el tamaño de la muestra es pequeño, mientras que diferencias despreciables sí alcanzan la significación estadística con tamaños de muestra grandes. No hay que confundir significación estadística con significación clínica ni ausencia de significación estadística con ausencia de significación clínica. Además, resumir los resultados en la alternativa dicotómica de si es significativo o no es una exagerada simplificación, que en nada informa de la magnitud del efecto, es decir, de la diferencia, del riesgo o de la reducción del riesgo de que se trate. La magnitud del efecto es lo realmente importante, y eso sólo se puede apreciar con las medidas de efecto y sus intervalos de confianza. Los intervalos de

confianza, a diferencia de los valores de *p*, informan acerca del recorrido de valores que se consideran más creíbles para la población.

REFERENCIAS

1. Tacconelli E et al. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1629-1638.
2. Bernardini J et al. A randomized trial of *Staphylococcus aureus* prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 695-700.
3. Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 Nov;7(11):2403-8.
4. Perez-Fontan M et al. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb;39(2):337-41.

¿Cuál es la experiencia publicada con la hemodiálisis diaria, cuál es su calidad metodológica y cuál es la magnitud de sus beneficios y riesgos?



R. S. Suri, G. E. Nesrallah, R. Mainra, A. X. Garg, R. M. Lindsay, T. Greene, J. T. Daugirdas

Daily Hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 33-42

Análisis crítico: F. García López¹ / R. Alcázar²

¹U. de Epidemiología. H. U. Puerta de Hierro. ²U. de Nefrología. H. Fuenlabrada. Madrid.

Promoción: No declarada

Fuentes de datos: MEDLINE y EMBASE con una amplia gama de descriptores; se buscaron los artículos de los autores de los artículos incluidos; búsqueda manual en las revistas no indizadas en los repertorios citados.

Selección de estudios: Series de casos, estudios de cohorte y ensayos controlados aleatorizados que estudian al menos 5 pacientes adultos sometidos a hemodiálisis diaria, definida como sesiones de 1,5-3 horas, 5-7 días por semana, con un tiempo de seguimiento de, al menos, 3 meses. Dos investigadores efectuaron la selección de estudios y un tercero resolvió las discrepancias.

Extracción de datos: Dos investigadores efectuaron la extracción de datos y un tercero resolvió las discrepancias. Como variables de resultado se tomaron la calidad de vida relacionada con la salud, la enfermedad cardiovascular, la eritropoyesis, la nutrición, la enfermedad ósea y del metabolismo mineral y las hospitalizaciones. Como riesgos, se tomaron los fracasos del acceso vascular, la pérdida de sangre y la falta de adherencia al tratamiento.

Evaluación de la calidad: Los autores desarrollaron un instrumento de evaluación de la calidad metodológica, que fue cumplimentado por los dos investigadores. Las discrepancias se resolvieron por acuerdo.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 29 estudios (sólo un ensayo aleatorizado, cruzado, y 16 estudios de cohorte, con una calidad metodológica intermedia, 14 estudios efectuados después de 1998 con al menos 268 pacientes en 21 centros de 8 países, con un tiempo medio en hemodiálisis diaria entre 3 y 58 meses, casi todos, pacientes prevalentes que llevaban entre 2 y 11 años de hemodiálisis convencional). Sus características fueron tan heterogéneas (en pacientes, tiempo, frecuencia y lugar de diálisis, definición de variables de resultado, métodos de evaluación de resultados, tiempos de seguimiento, calidad metodológica) que no se agruparon para metanálisis. Hallazgos casi universales fueron el descenso de la presión arterial sistólica y diastólica así como la ausencia de efecto sobre el control del fósforo. En el resto de variables de resultado, los hallazgos no fueron concordantes entre los estudios.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los estudios sobre la hemodiálisis diaria presentan tamaños de muestra pequeños, grupos control poco adecuados, importantes sesgos de selección y de abandono, ausencia de variables de resultado duras y escasos datos sobre riesgos potenciales. Para el estudio de la eficacia y seguridad de la hemodiálisis diaria son necesarios ensayos controlados aleatorizados con suficiente potencia estadística.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Tratamiento del rechazo agudo, retirada de esteroides

Nivel de Evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Esta exhaustiva revisión sistemática¹ (ver nota metodológica: revisiones sistemáticas frente a revisiones narrativas) para evaluar todos los estudios publicados hasta la fecha sobre la hemodiálisis diaria ha arrojado resultados poco esperanzadores y concluyentes. Como muy bien indican los autores, son tantos los sesgos y las variables de confusión que pueden afectar a los resultados de estos estudios que, a fecha de hoy, es imposible establecer apenas nada claro sobre el beneficio o riesgo de la hemodiálisis diaria.

Como todas las nuevas terapias que levantan grandes expectativas, su estudio a través de ensayos sin grupo control o con controles no concurrentes o sin distribución aleatoria acaba planteando la sombra del sesgo de selección², que hace que sean los pacientes con mejor pronóstico los que se someten a las nuevas terapias, mientras que los demás reciben las terapias conven-

cionales. Este sesgo puede explicar por sí solo las diferencias que pueden aparecer. Por ese motivo, mientras no se diseñe y ejecute un ensayo controlado con distribución aleatoria entre pacientes asignados a hemodiálisis diaria o a hemodiálisis convencional, con un tiempo de seguimiento prolongado y con variables de resultado clínicas importantes, como la mortalidad, junto a otras de seguridad, como la supervivencia de las fistulas arteriovenosas o el control de la anemia, la eficacia y la seguridad de la hemodiálisis diaria no se podrán dilucidar.

¿Será factible un ensayo controlado aleatorizado para el estudio de la hemodiálisis diaria? Desde luego, llevarlo a cabo plantea muchas dificultades, pero creemos que sí es factible. Esperemos no asistir a la repetición de la irrupción de la diálisis peritoneal, en donde la falta de ensayos controlados aleatorizados ha dejado muchas dudas por resolver.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La evidencia disponible sobre la eficacia de la hemodiálisis diaria es todavía muy escasa. Los estudios hechos hasta la fecha adolecen de muchos sesgos, de modo que no permiten extraer todavía conclusiones sólidas.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. REVISIONES SISTEMÁTICAS FRENTE A REVISIONES NARRATIVAS (F. García López)

Las revisiones narrativas, o las revisiones que conocemos habitualmente, están sujetas a importantes sesgos o errores sistemáticos. En particular, no se establecen reglas acerca de qué tipo de artículos incluir en la revisión, cómo extraer la información de esos artículos, cómo evaluar su calidad científica, si procede combinar los resultados cuantitativos de los artículos o cómo hacerlo si procede su combinación. En consecuencia, las revisiones narrativas suelen incluir de modo selectivo los artículos que sustentan la opinión del revisor. Esto está corroborado por estudios que muestran que se citan con mayor frecuencia aquellos ensayos clínicos que concuerdan con la opinión mayoritaria. Una forma muy grosera que tienen las revisiones de cuantificar la evidencia de estudios discrepantes es contar el número de artículos que defienden una opinión y contrastarlo con el número de artículos que defienden la opinión contraria, sin tener en cuenta tamaños de muestra, tamaños de efecto o diseños de investigación. Por tanto, no es extraño que las revisiones narrativas lleguen a conclusiones opuestas con frecuencia o que obvien diferencias pequeñas pero potencialmente importantes. O que las conclusiones dependan más de la especialidad del revisor que de los datos disponibles. Las revisiones sistemáticas, por el contrario, pretenden identificar, examinar, tabular y, quizá, integrar todos los estudios relevantes, de un modo sistemático, lo que permite una apreciación más objetiva de la evidencia disponible. De este modo, contribuyen a resolver las incerti-

dumbres ocasionadas por el desacuerdo de la investigación original, revisiones clínicas o comentarios editoriales.

2. SESGO DE SELECCIÓN: ERROR DEBIDO A DIFERENCIAS SISTEMÁTICAS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPAN EN UN ESTUDIO Y LOS QUE NO LO HACEN (F. García López)

Una de las principales ventajas de los ensayos controlados aleatorizados es que reducen o eliminan el sesgo de selección entre los grupos del estudio, pues la asignación al azar a los distintos grupos de intervención tiende a eliminar todas las diferencias sistemáticas entre los sujetos que reciben las distintas intervenciones. Cuando no hay ensayos controlados aleatorizados para el estudio de una intervención se puede sospechar que el presunto beneficio de dicha intervención sea debido no a la propia intervención sino a las peculiares características o al mejor pronóstico de los participantes en ese estudio. Otra cuestión distinta es el sesgo de selección que presentan los sujetos que participan en un ensayo con respecto al universo potencial de participantes, que es inevitable, pues los criterios de inclusión y exclusión establecidos en cada ensayo y el requisito del consentimiento informado para los participantes los convierten siempre en un grupo seleccionado, con diferencias sistemáticas con respecto a los sujetos no participantes.

¿Ofrece seguridad y eficacia evitar los esteroides tras el trasplante renal con un régimen inmunosupresor basado en daclizumab, tacrolimus y micofenolato mofetil?



L. Rostaing et al y el CARMEN Study Group

Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-814

Análisis crítico: D. Hernández / J. M. González Posada

Servicio Nefrología. H. Universitario de Canarias. Tenerife



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo controlado aleatorizado con 6 meses de seguimiento



Asignación: Aleatorizada y oculta



Enmascaramiento: Ensayo no enmascarado



Ámbito: Hospitalario multicéntrico en Europa



Pacientes: Criterios de inclusión: a) Candidatos a un primer trasplante renal o retrasplante; b) edad 18-65 años; c) Consentimiento informado; d) donante de cadáver o de vivo ABO compatible. Los criterios de exclusión incluían: a) PAR>50%; b) Retrasplantes con pérdida previa en los primeros 6 meses o supervivencia del injerto < 1año; c) Corss-match histórico (+); d) Donante a corazón parado; e) Alergia conocida a algunos de los medicamentos administrados



Intervenciones: Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento durante 6 meses: Grupo experimental: Daclizumab (1mg/kg/iv el día 0 y el día 14), Tacrolimus 0,1mg/kg/dos veces al día (para mantener niveles decrecientes del fármaco) y MMF (2g/día hasta el día 14 y luego 1g/día). El día 0 recibieron 500 mg de metilprednisolona. N= 270, pero diez fueron excluidos o no trasplantados. Grupo control: Prednisona (dosis decreciente hasta 5 mg/día a partir del día 43), tacrolimus y MMF (igual pauta que el grupo 1). El día 0 recibieron 125 mg de metilprednisolona. N= 278, pero 3 fueron excluidos. Ante episodios de rechazo, los pacientes fueron tratados de forma similar con bolus de metilprednisolona (hasta 3 g en 5 días). No se especifican otros tratamientos que pudieran influir en la seguridad de los brazos terapéuticos como hipolipemiantes, antihipertensivos o suplementos cálcicos.



Tamaño muestral: Tamaño de muestra previsto de 520 pacientes (efectivo de 538) para detectar una diferencia del 15% en la tasa de rechazos



Variable de resultado principal: Incidencia y tiempo para el primer episodio de rechazo comprobado histológicamente durante los primeros seis meses de tratamiento

Promoción: Fujisawa GmbH, Germany. Declaración de intereses indeterminada

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: En el análisis basal de los datos demográficos parece que los dos grupos fueron homogéneos, aunque los pacientes del grupo control presentaron un mayor número de virus de la hepatitis C (6,8 vs 3,9%) y mayor proporción de mujeres.

Variable Principal	Grupo experimental (n=260)	Grupo control (n=278)
V Principal	Incidencia de rechazo agudo	Incidencia de rechazo agudo
RAR (%) (IC 95%)	0 (-6 a 6)	
RRR (%) (IC 95%)	0 (-46 a 32)	
NNT (IC 95%)	12047(NNTB 16 a ∞ a NNTH (Daño) 16)*	

Variable secundaria	Pérdida del injerto o retirada por acontecimiento adverso	Pérdida del injerto o retirada por acontecimiento adverso
RAR (%) (IC 95%)	-5% (-10% a 0%)	
RRR (%) (IC 95%)	-65% (-175% a 1%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 20 (NNTB 10 a infinito a NNTB 5048)*	

Variables Secundarias.

Eficacia: La severidad e incidencia de los rechazos corticorresistentes fue similar. Sin embargo, las pérdidas de injertos fueron ligeramante superiores en el grupo experimental (8.1 vs 4.3%, P=0,075). Asimismo, el fallo del tratamiento (retiradas del estudio más pérdidas del injerto) fue mayor en el grupo experimental (13 vs 8%, P=0,046)

Seguridad: El grupo experimental mostró menor incidencia de diabetes postrasplante (5,4 vs 0,4%, P=0,003) y mayor descenso de las cifras de colesterol (-0,19±1,3 vs 0,19±1,3, P=0,005). También mejoró la densidad ósea femoral. La función renal y la proporción de hipertensión arterial fueron similares en los dos grupos

Efectos Secundarios: En general, la proporción de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, si bien cabe destacar un mayor número de neumonías en el grupo experimental (4,2 vs 1,1).

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 41.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Evitar los esteroides utilizando Daclizumab+tacrolimus+MMF disminuye el rechazo agudo como la terapia standard y confiere mejor perfil metabólico (lípidos y glucemia) y densidad ósea, lo cual puede mejorar los resultados del trasplante renal a largo plazo.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Tratamiento del rechazo agudo. Retirada de corticoides.

Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

La idea de evitar los esteroides tras el trasplante renal se ha generalizado por sus efectos deletéreos sobre el perfil cardiovascular. De ahí, la búsqueda de pautas inmunosupresoras que garanticen la suspensión de los mismos con la mayor eficacia y seguridad. Este ensayo abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico comparó durante 6 meses la eficacia y seguridad de un régimen libre de esteroides utilizando Daclizumab+tacrolimus+MMF frente a una terapia estándar (prednisona+tacrolimus+MMF). En ambos grupos, se observó una tasa de rechazos agudos idéntica durante el seguimiento (16%). Asimismo, se objetivó mejor perfil lipídico, menor aparición de diabetes postrasplante y menor pérdida de masa ósea en el brazo sin esteroides. Sin embargo, en el grupo experimental se observó una mayor aparición de efectos secundarios y una mayor tasa de fallo del trata-

miento (retirada del estudio más pérdida de injerto). Nota metodológica: elección de la variable de resultado: ¿variable subrogada o clínica? (1).

En sentido estricto, el análisis no fue por intención de tratar, pues eliminan del análisis a 13 pacientes que fueron aleatorizados (10 en el grupo experimental y 3 en el grupo control, $p = 0,042$), lo que plantea dudas acerca de una posible retirada selectiva de sujetos en el grupo experimental. La supresión de sujetos en el análisis, aun cuando no sean muchos, rompe la igualdad entre los grupos que establece el reparto aleatorio y compromete la validez de los resultados.

Con todo, se trata de un ensayo clínico controlado, y con un importante número de enfermos que aporta un nivel alto de evidencia en la reducción de los esteroides tras el trasplante renal.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Evitar los esteroides utilizando Daclizumab+tacrolimus+MMF origina una tasa de rechazos aceptable (16%) y mejora el perfil lipídico y la densidad ósea. Una ligera mayor tasa de fallos del tratamiento (retiradas del estudio y pérdidas del injerto) en el grupo experimental puede ser el precio a pagar.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ELECCIÓN DE LA VARIABLE DE RESULTADO: ¿VARIABLE SUBROGADA O CLÍNICA? (F. García López)

El estudio de los sucesos clínicos importantes en los ensayos clínicos requiere el reclutamiento de muchos sujetos y un tiempo de seguimiento prolongado. Esto encarece enormemente el costo de la ejecución de los ensayos clínicos. Una alternativa factible es el recurso a variables intermedias o subrogadas, que pueden sustituir a las variables clínicas. En el campo de la nefrología se emplean diversas variables subrogadas: el control de la hipertensión arterial como marcador de la morbilidad cardiovascular; la diuresis como marcadora de la supervivencia en el fracaso renal agudo; las cifras de creatinina o la estimación del filtrado glomerular renal como marcadora del riesgo de insuficiencia renal terminal; o la tasa de rechazo agudo como marcadora de la supervivencia del injerto en el trasplante renal. Sin embargo, la correspondencia entre el valor de estas variables subrogadas y las variables clínicas de las que pretenden ser marcadoras está lejos de ser perfecta y en ocasiones es cuestionable. Esto no significa que no sean útiles las variables subrogadas como variables principales en los ensayos clínicos. Sin embargo, su uso debe centrarse en las fases precoces del desarrollo de un fármaco o una intervención dada. Los dos aspectos clave para la elección de una variable subrogada en un ensayo clínico son, en primer lugar, su valor intermedio en el proceso causal que conduce a la variable clínica de interés; y, en segundo lugar, el riesgo de que, al no necesitar tamaños de muestra grandes ni periodos prolonga-

dos de seguimiento, no se detecten importantes efectos adversos producidos por la intervención que se estudia.

2. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE UN INTERVALO de CONFIANZA (F. García López)

El intervalo de confianza expresa la precisión, o incertidumbre, de la medida de efecto que se estudia. Por ejemplo, si el intervalo de confianza del 95% de la reducción absoluta del riesgo abarca desde -26% a 69%, dicho intervalo es compatible desde una diferencia negativa del 26% hasta una diferencia positiva del 69%, es decir, no aclara mucho acerca del beneficio o perjuicio de la intervención estudiada. Por el contrario, si el intervalo de confianza oscilara entre 6 y 18%, el recorrido sería mucho más informativo, pues los datos serían poco compatibles con una reducción inferior al 6% o superior a 18%. En este último caso, podríamos estimar muy improbable que estos datos fueran compatibles con una reducción absoluta del riesgo del 0%, pues queda fuera del intervalo. Pero el intervalo de confianza no sólo sirve para indicar si incluye o no el estimador de no efecto o igualdad entre los grupos, en este caso el 0%. También indica los límites mínimo y máximo de ese estimador con los datos del estudio, siempre para una confianza del 95%. Y dentro de ese intervalo, el estimador real estará más cerca de estar en el centro del intervalo, en el estimador del 12%, que en sus extremos. Por supuesto, siempre que el estudio no tenga sesgos, pero esa es otra cuestión.

¿Qué ventajas y qué seguridad ofrece la suspensión a los 3 meses del trasplante renal de los esteroides o micofenolato mofetil (MMF) en un régimen inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides?



Y. Vanrenterghem et al for the European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group

Minimization of Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: Results of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95

Análisis crítico: D. Hernández / J. M. González Posada

Servicio Nefrología. H. Universitario de Canarias. Tenerife



Diseño: Ensayo controlado aleatorizado de 6 meses de seguimiento.



Asignación: Aleatorizada y oculta.



Enmascaramiento: No enmascarado.



Ámbito: Hospitalario, en Europa.



Pacientes: Incluidos inicialmente para el reparto aleatorio 838 pacientes de los cuales 5 (2 grupo control, 2 supresión esteroides y 1 supresión micofenolato mofetil) no fueron trasplantados (Control n=277; stop MMF n=277; stop esteroides n=279). Divididos a los 3 meses 665 pacientes (control n=225; stop MMF n= 219; stop esteroides n=221). Los criterios de inclusión fueron: a) Candidatos adultos a primer trasplante renal o retransplante; b) donante de cadáver o vivo entre 5 y 65 años ABO compatible. Criterios de exclusión para reclutamiento inicial: a) trasplante de otro órgano, b) pérdida de trasplante previo por rechazo agudo, c) PRA>50%, d) receptor VIH (+), e) hipercolesterolemia familiar, f) enfermedad hepática, g) alteraciones gastrointestinales, h) antecedentes de neoplasia, g) infección activa. Los criterios de exclusión para la continuación después de los 3 meses fueron: a) rechazo agudo cortico-resistente, b) modificación de dosis de esteroides o micofenolato mofetil > de 10 días consecutivos, c) supresión de tacrolimus > de 1 día) d) incumplimiento del protocolo en los 3 primeros meses.



Intervenciones: Todos los pacientes (n=833) recibieron durante los 3 primeros meses tratamiento con Tacrolimus 0,2 mg/Kg/día (para mantener niveles decrecientes), MMF 1 gr/día y esteroides (MP 500 mg día 0, 125 mg día 1, 20 mg días 2-14 y pauta decreciente). A los 3 meses los pacientes fueron separados en 3 grupos: Mantener terapia triple (n=225); Stop MMF (día 92)(n=221); Stop esteroides (día 92 de 10 a 0 mg en 2 semanas) (n=219). Los cambios clínicos o de laboratorio sugerentes de rechazo fueron confirmados histológicamente y graduados según el esquema de Banff. Todos los rechazos agudos fueron tratados con bolus de esteroides (máximo 2000 mg) y anticuerpos mono o policlonales si no respuesta. El tratamiento hipolipemiente no estaba autorizado después del día 85. No están especificados otros tratamientos como profilaxis anti-infecciosa, hipotensores, hipoglucemiantes, etc. Los efectos adversos (HTA, diarrea y enfermedad por CMV) no fueron definidos. La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) se definió como la necesidad de insulina > 30 días en los 3 primeros meses.



Tamaño muestral: El tamaño muestral planeado fue de 540 pacientes (180 por grupo). No se explica el motivo por el cual al final fueron reclutados 838 pacientes.



Variables de resultado: La variable principal (definida en el cálculo del tamaño de la muestra), fue el cambio en el colesterol sérico entre los meses 3 y 6 en al menos 20 mg/dl.

Promoción: Fujisawa GMBH, Germany. Conflicto de intereses no declarado.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal: Los datos demográficos son similares en cuanto a edad, sexo y raza del receptor, primeros trasplantes, donante de cadáver y a corazón parado. La edad del donante fue más baja en el grupo *stop* esteroides. No hay referencia al porcentaje de diabéticos en cada grupo. No se describe la tasa de pacientes tratados con hipolipemiente pre-trasplante ni en los primeros 85 días.

Variable Principal: Cambio en el colesterol sérico

Grupo stop esteroides (n = 279): -18,9 (DE: 31,3) mg/dl	
Grupo stop MMF (n = 277): 3,5 (DE: 34,4) mg/dl	p < 0,01
Grupo control (n = 277): 4,6 (DE: 45,6) mg/dl	

Variable 2ª Incidencia de rechazo agudo

RAR (%) (IC 95%)	ITT Stop esteroides (n=279) vs Grupo control (n=277): - 4 (-1 a -7)
	ITT Stop MMF (n=277) vs Grupo control (n=277): - 1 (-0,2 a 0,1)
RRR (%) (IC 95%)	Grupo stop esteroides vs Grupo control: -545 (-2733 a 47)
	Grupo stop MMF vs Grupo control: -100 (-986-63)
NNT (IC 95%)	Grupo stop esteroides vs Grupo control: NNTH -26 (-79 - -16)
	Grupo stop MMF vs Grupo control: -NNTH 139 (NNTH 41 a infinito a NNTB 100)

Variables Secundarias:

Eficacia: No hubo diferencias en la severidad del rechazo agudo entre los grupos. A pesar de no existir diferencias en la incidencia de rechazo agudo a lo largo del estudio entre los 3 grupos, el grupo de stop esteroides mostró entre los 4-6 meses una incidencia de rechazo agudo significativamente superior al grupo control (p<0,004) y al grupo stop MMF (p<0,04), aunque todo ellos fueron leves y cortico-sensibles.

Seguridad: No hubo diferencias en la supervivencia del injerto y paciente, función renal e incidencia de hipertensión, temblores, o DMPT. El grupo stop MMF mostró a lo largo del estudio una incidencia significativamente menor de infección severa por CMV.

Efectos Secundarios: Además de los comentados la hiperkalemia fue significativamente superior en el grupo stop MMF.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La supresión de esteroides a los 3 meses del trasplante renal en un régimen con tacrolimus /MMF /esteroides mejora el perfil lipídico pero aumenta la incidencia de rechazo y efectos adversos entre los meses 4-6. La supresión de MMF reduce de forma no significativa algunos efectos adversos hematológicos.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: trasplante renal Tema: minimización inmunosupresión

Nivel de Evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

La idea de minimizar la inmunosupresión tras el trasplante renal tiene como finalidad reducir los efectos adversos de los diferentes agentes inmunosupresores. En el presente ensayo abierto, aleatorizado de grupos paralelos, se comparó la eficacia y seguridad de la supresión a los 3 meses de esteroides o MMF, frente al mantenimiento de la terapia estandar (tacrolimus/MMF/esteroides). A pesar de un mejor perfil lipídico tras suprimir esteroides, la incidencia significativamente mayor de rechazo agudo y otros efectos adversos (leucopenia e infecciones que los autores achacan sin demostrar a un aumento en los niveles de MMF), impide sacar conclusiones sobre el beneficio de esta estrategia. De confirmarse este hecho un control de los niveles de MMF junto a un aumento de la dosis de tacrolimus podría ofrecer mejores resultados. La supresión de MMF no mostró mayor incidencia de rechazo agudo, aunque el intervalo de confianza es demasiado amplio para poder extraer conclusiones (1). La supresión de MMF redujo de forma no significativa la incidencia de efectos adversos hematológicos (leucopenia), gastrointestinales (diarrea) e infecciones, aunque los posibles beneficios han de ser valorados a mas largo plazo.

Un aspecto metodológico digno de resaltar es la demora transcurrida entre el momento de la aleatorización (el momento del trasplante) y su ejecución práctica, tres meses después. Con esa demora, se corre el riesgo de perder pacientes para el estudio, de modo que el número de pacientes que reciben el tratamiento asignado es inferior al número de pacientes asignados desde un principio. Estas pérdidas van a afectar necesariamente al análisis de los resultados, que no podrá ya ser por tratamiento asignado (por intención de tratar) sino por protocolo. La consecuencia será que la homogeneidad pretendida con el reparto aleatorio se habrá alterado en consonancia con el número de perdidos. Una alternativa más acorde con el propósito de la aleatorización habría sido haber hecho la asignación inmediatamente antes de su aplicación, con lo que se habría evitado el problema de los perdidos por fracaso precoz del injerto y otros motivos.

Se trata de un estudio bien diseñado (aunque quizá inadecuadamente descrito), con un amplio número de casos que aporta un nivel alto de evidencia de que la supresión de esteroides o MMF a los 3 meses del trasplante renal, es factible, definiendo las ventajas e inconvenientes de dicha estrategia.

CONCLUSIONES de los REVISORES

En pacientes en tratamiento con tacrolimus/MMF/esteroides, la supresión de esteroides a los 3 meses del trasplante renal, mejora el perfil lipídico pero aumenta la incidencia de rechazo agudo, leucopenia e infecciones víricas. El equilibrio riesgo/beneficio debe ser valorado de forma individualizada. La supresión de MMF puede realizarse sin riesgo en pacientes con efectos adversos.

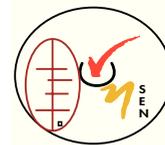
NOTAS METODOLÓGICAS

1. INTERVALO DE CONFIANZA DEL NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR (F. García López)

La interpretación de los intervalos de confianza del 95% del número necesario para tratar (NNT) es compleja, pues no es un intervalo de confianza corriente. En realidad, el intervalo de confianza del número necesario para tratar es el inverso del intervalo de la reducción absoluta del riesgo (RAR). El problema se plantea cuando el intervalo de la RAR contiene el 0, en cuyo caso su inverso es infinito. En ese caso, es fácil interpretar el intervalo de confianza de la RAR. Por ejemplo, si el intervalo de confianza del 95% de la RAR va de -2,4% a 1,0% lo interpretamos como valores que oscilan entre un perjuicio del grupo experimental con un 2,4% de sucesos superior al grupo control (el perjuicio nos lo dice el signo negativo) y un beneficio para el grupo experimental, con un 1,0% más de sucesos en el grupo control que en el experimental. Dentro del intervalo está el valor 0 del RAR, que indica que ninguno de los dos grupos es mejor que el otro. La interpretación del intervalo de confianza del NNT es más compleja. Al ser el

inverso del intervalo de confianza del RAR (inverso de la proporción, o el cociente entre 100 y el porcentaje), si el intervalo de confianza del RAR contiene el cero, el intervalo de confianza del NNT oscilará de un valor positivo a uno negativo o a la inversa. En este caso, para su interpretación necesitamos recurrir a los conceptos de NNTB (número necesario para tratar y conseguir un beneficio) y NNTH (número necesario para tratar y producir un daño o perjuicio), según si el NNT adopta valores positivos o negativos. Como en el punto medio del intervalo de confianza del NNT no se sitúa el cero sino el infinito, la interpretación de un intervalo como -41 a 100 se hace del siguiente modo: NNTH de 41 a infinito a NNTB 100, es decir, NNT daño entre 41 e infinitos pacientes y NNT beneficio entre infinitos y 100. Como se puede observar, la peor cifra del intervalo es 41 (NNTH), pues el recorrido desde 41 hasta el infinito va reduciendo el perjuicio de la intervención; igualmente, la mejor cifra del intervalo es 100, pues el recorrido desde el infinito hasta 100 va ampliando el beneficio de la intervención, pero no con una cifra mejor de 100.

¿Mejora la función renal en trasplantados renales con aumento progresivo de creatinina al cambiar la ciclosporina por MMF?



C. Dudley, E. Pohanka, H. Riad, J. Dedochova, P. Wijngaard, C. Sutter, H. T. Silva, for the Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group

Mycophenolate Mofetil Substitution for Cyclosporine A in Renal Transplant Recipients with Chronic Progressive Allograft Dysfunction: The Creeping Creatinine Study. *Transplantation* 2005; 79: 466-475.

Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez¹ / J. Zamora²

¹Servicio Nefrología. ²U. de Bioestadística Clínica. H. Ramón y Cajal. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio aleatorizado, controlado en grupos paralelos, multicéntrico. Tiempo de seguimiento :12 meses



Asignación: Oculta



Enmascaramiento: Una vez producida la asignación el estudio fue abierto para enfermos y médicos



Ámbito: Atención Hospitalaria en 24 centros de 15 países (Europa, América y Asia)



Pacientes: 143 pacientes trasplantados renales con deterioro de la función renal documentada durante al menos 3 últimos meses y sin evidencias de rechazo agudo probado con biopsia en el mismo periodo, aleatorizados a ser tratados en los grupos : I) MofetilMicofenolato (MMF = grupo experimental) : 73 enfermos II) Grupo Ciclosporina (CsA = Grupo Control): 70 enfermos.



Intervención: Grupo I (MMF) : Aumento de esteroides a 10 mg día, inicio de MMF llegando a dosis plenas (2 g/día) en 4 semanas, suspensión de CsA en seis semanas Grupo II (CsA) : Mantiene su inmunosupresión habitual con Ciclosporina (asociada o no a Esteroides y/o Azatioprina)



VARIABLES DE RESULTADO: Principal : Cambio en la función renal a los seis meses de la intervención categorizando a los sujetos como respondedores cuando presenten estabilización de la creatinina sérica o decremento de la misma. Secundarias: Supervivencia de pacientes e injerto, incidencia de rechazo agudo, tensión arterial y aclaramiento de creatinina, urea, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, al año de la intervención.



Tamaño muestral: Se estimó necesario aleatorizar 180 enfermos, con una potencia del 80 % y un error alfa de 0,045, para detectar una diferencia del 20% en la mejoría de función renal. Se planearon dos análisis intermedios (Ver nota metodológica 1).

Promoción: El diseño del estudio, análisis y publicación fue iniciativa de los propios investigadores. Las compañías Roche, Wyet, Novartis y Fujisawa financiaron las reuniones entre investigadores

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No diferencias valorables en: edad, sexo, tiempo de trasplante, tiempo desde la biopsia renal hasta la inclusión en el estudio, número de trasplantes previos, tipo de donante, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina, compatibilidades HLA. La edad del donante es menor en el grupo control.

Deterioro de función renal	Grupo I MMF (n =73)	Grupo II CsA (n =70)
Pacientes perdidos n, (%)	11 (11,1)	10 (14,3)
Pacientes no respondedores n (%)	37 (50,7)	52 (74,3)
RAR % (IC 95%)	23,6 (8,2 a 39,0)	
RR (IC 95%)	0,68 (0,52 a 0,89)	
RRR % (IC 95%)	32 (11 a 48)	
NNT (IC 95%)	5 (3 a 13)	

VARIABLES SECUNDARIAS

Creatinina sérica (basal- 6m)	-21,1µmol/L	22,3 µmol/L
Aclaramiento de creatinina (basal - 6m)	4,5 mL/min	-0,9 mL/min
Colesterol total (basal-6m)	-0,66 mmol/L	-0,08 mmol/L

Efectos Secundarios: Globales : Grupo MMF 62 (85%) vs Grupo CsA 47 (67%). Efectos secundarios por paciente fue 1,69 (MMF) vs 0.71 (CSA), con predominio de los efectos secundarios gastro-intestinales (1.08 vs 0,31).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se establece la seguridad y eficacia de la suspensión de ciclosporina y sustitución por MMF como opción terapéutica para los pacientes con incremento de creatinina.

CLASIFICACIÓN

Ensayo clínico. Trasplante renal. Nefropatía crónica. Ciclosporina. Micofenolato. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico realizado en 24 centros de Europa, Asia y América con un periodo de reclutamiento largo que incluye 143 pacientes trasplantados renales con incremento objetivado en la creatinina plasmática y biopsia renal con nefropatía crónica del injerto que se plantea una pregunta de gran interés clínico en los pacientes trasplantados con estas características: ¿ Mejora la función renal en trasplantados renales con aumento progresivo de creatina al cambiar la ciclosporina por MMF? La respuesta de los autores es sí.

No obstante esta respuesta requiere algunas matizaciones que vienen condicionadas en parte por la interpretación de los resultados y en parte por las limitaciones del estudio

La mayor objeción a la valoración de los autores es que su conclusión solamente es válida cuando se considera el objetivo primario a los seis meses de tratamiento.

A pesar de que al año de seguimiento se muestra que un porcentaje importante de pacientes se benefician del cambio del tratamiento si se considera únicamente la población que ha cumpli-

do todo el seguimiento del protocolo, cuando se realiza análisis por intención de tratar las diferencias solo existen a los seis meses de seguimiento, sin que se observe diferencia en el porcentaje de pacientes que se benefician del cambio de ciclosporina a MMF al año de la intervención terapéutica. Esta discrepancia puede deberse al alto porcentaje de pacientes perdidos en el estudio pasados los seis meses iniciales que en el análisis de datos por intención de tratar deben ser considerados no respondedores y que invalidan las conclusiones del estudio al año de seguimiento.

En cuanto a las variables secundarias, se observa mejoría en la creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina calculado y colesterol total en el grupo experimental tanto a los seis meses como al año de seguimiento.

Estas ventajas se matizan si se tiene en cuenta que a pesar de que el porcentaje de pacientes con efectos secundarios es el mismo en los dos grupos la magnitud de estos efectos secundarios es mayor en el grupo experimental con un promedio de 1,69 efectos secundarios por paciente en el grupo experimental vs 0,71 en el grupo control por paciente a lo largo del estudio.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Se consigue una mejoría significativa en la función renal a los seis meses del cambio de ciclosporina por micofenolato en el 23% de los pacientes. A partir de los seis meses se objetiva una estabilización de la función renal con un importante porcentaje de pacientes perdidos

Esto lleva a que no se pueda establecer una valoración adecuada de los resultados a largo plazo. En el grupo experimental existe una tasa importante de efectos secundarios.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS INTERMEDIOS (INTERIM ANALYSES) (J. Zamora)

Los ensayos clínicos se suelen diseñar para demostrar la superioridad de un determinado tratamiento experimental sobre una terapia control. Esta superioridad debe demostrarse estadísticamente y para ello se realiza la prueba estadística correspondiente al final del estudio, fijándose un nivel de significación habitualmente del 5%. Sin embargo, en ocasiones, los investigadores pueden planear *a priori* realizar pruebas estadísticas intermedias con el fin de suspender prematuramente el ensayo por varios supuestos. Estos suelen contemplar o bien la demostración precoz de una evidente superioridad del tratamiento experimental, o una evidente inferioridad o una frecuencia inaceptable de eventos adversos o, por último, detener el ensayo por lo que se conoce como futilidad, es decir, que dado el desarrollo hasta el momento del estudio es imprevisible que se alcancen diferencias significativas entre los tratamientos comparados. Estos análisis están fundamentalmente pensados para salvaguardar los principios éticos del estudio dado que no sería ético continuar sometiendo a un grupo de pacientes a un tratamiento que ha demostrado tener menor eficacia o a un tratamiento que ha evidenciado ser perjudicial. La existencia de estos análisis

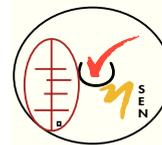
intermedios requiere que se modifiquen los niveles de significación estadística reduciéndolos para, por un lado exigir mayor evidencia experimental para una detención precoz del ensayo y por otro, corregir el efecto que la multiplicidad de contrastes tiene inflando el error global de tipo I en el contraste de la hipótesis principal del ensayo.

Los autores reanalizan los resultados definiendo diversas poblaciones de estudio (por intención de tratar primaria, completa, y por protocolo). De estos análisis, el más adecuado es el de intención de tratar completo pues considera a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su curso durante el ensayo.

El principal resultado del estudio es la existencia de diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que consiguen estabilizar o revertir el deterioro de función renal a los 6 meses (respondedores), medido como creatinina sérica. Sin embargo, debido a la gran cantidad de pérdidas en el seguimiento, este efecto no se aprecia a los 12 meses de la intervención.

Este resultado debe ponderarse por la alta frecuencia de eventos adversos que se observa en el grupo de MMF superior a los observados en el grupo de ciclosporina.

¿Es el belatacept igual a la ciclosporina en la prevención del rechazo agudo del trasplante renal?



F. Vincenti, C. Larsen, A. Durrbach, T. Wekerle, B. Nashan, G. Blancho, P. Lang, J. Grinyo, P. F. Halloran, K. Solez, D. Hagerty, E. Levy, W. Zhou, K. Natarajan, B. Charpentier, for the Belatacept Study Group

Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. N Eng J Med 2005; 353: 770-781

Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez¹ / J. Zamora²

¹Servicio Nefrología. ²U. de Bioestadística Clínica. H. Ramón y Cajal. Madrid.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio aleatorizado de no inferioridad¹, controlado en tres grupos paralelos, multicéntrico. Tiempo de seguimiento: 12 meses

 **Asignación:** Oculta

 **Enmascaramiento:** Una vez producida la asignación el estudio fue abierto para enfermos y médicos

 **Ámbito:** Atención Hospitalaria en 22 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa

 **Pacientes:** 229 pacientes trasplantados renales adultos de bajo riesgo inmunológico, distribuidos en tres ramas: Experimental dosis altas 74, experimental dosis bajas 71, control 73.

 **Intervención:** Grupo experimental A: Dosis altas de belatacept 10 mg/Kg. los días 1,5,15,29,43,57,71,85 postrasplante. Después 5 mg/Kg. cada 4-8 semanas. Grupo experimental B: Dosis bajas de belatacept 10 mg Kg. los días 1,15,29, 5 mg/Kg. los días 57 y 85. Después 5 mg/Kg. cada 4-8 semanas. Grupo control: Ciclosporina: 4-10 mg/Kg/día. Ajuste posterior según niveles. Esteroides asociados en los tres grupos en iguales dosis. Análisis por intención de tratar en la variable primaria, pero no en las secundarias.

 **Variables de resultado:** Principal: rechazo agudo clínico-histológico a los 6 meses. Secundarias: Rechazo agudo clínico a los seis meses y al año. Filtración glomerular al año. Prevalencia de HTA, hiperlipemia, hiperglucemia.

 **Tamaño muestral:** Se estimaron necesarios 70 pacientes por rama, para detectar una tasa de rechazo agudo del 15%, un 10% de pérdidas y una diferencia entre grupos inferior al 20%.

Promoción: Bristol Myers Squibb

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hay diferencias valorables en edad, sexo, raza, causa de enfermedad renal, tiempo de isquemia fría, incompatibilidades HLA, título de anticuerpos pretrasplante y tipo de donante.

	Grupo Experimental A N=74	Grupo Experimental B N=71	Grupo control N=73
Rechazo agudo probado con biopsia			
Pacientes perdidos n, (%)	0	0	0
Pacientes con evento n, (%)	5 (6,8%)	4 (5,6%)	6 (8,2%)
RAR % (IC 95%)	1,46 (-7,05 a 9,97)	2,59 (-5,7 a 10,9)	
RR (IC 95%)	0,82 (0,26 a 2,58)	0,69 (0,20 a 2,33)	
RRR (%) (IC 95%)	18 (-85,7 a 121,3)	31,5 (-69,2 a 132,1)	
NNT (IC 95%)	NNTB 68 (NNTB 10 a infinito a NNTB 14)*	NNTB 39 (NNTB 9 a infinito a NNTB 181)*	
Variables secundarias de eficacia: Nefropatía crónica del injerto			
Pacientes perdidos n, (%)	16 (21,6)	16 (22,5)	20 (27)
Pacientes con evento n, (%)	15 (20,3)	11 (15,5)	20 (27)
RAR (%) (IC 95%)	7,1 (-6,6 a 20,9)	11,9 (-1,3 a 25,2)	
RR (IC 95%)	0,74 (0,41 a 1,3)	0,57 (0,29 a 1,09)	
RRR (%) (IC 95%)	26 (-24,1 a 76,1)	43 (-4,9 a 91,8)	
NNT (IC 95%)	NNTB 14 (NNTB 5 a infinito a NNTB 15)*	NNTB 8 (NNTB 4 a infinito a NNTB 74)*	

* Ver nota metodológica «Intervalo de confianza del número necesario para tratar» en pág. 41.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se establece que el belatacept no es inferior a la ciclosporina en prevenir el rechazo agudo. Belatacept puede preservar la filtración glomerular y reducir la tasa de nefropatía crónica del injerto.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Rechazo agudo. Anticuerpo monoclonal. Belatacept. Ensayo controlado aleatorizado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico realizado en 22 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa que incluye 229 pacientes de bajo riesgo inmunológico que reciben un primer trasplante renal en el que se trata de establecer la no inferioridad del belatacept con respecto a la ciclosporina para prevenir el rechazo agudo¹.

En este punto los resultados del estudio son claros y convincentes, puesto que tanto la tasa de rechazo agudo documentado con biopsia, como la de rechazo agudo subclínico son iguales en las dos ramas experimentales con dos dosis diferentes de belatacept que en el grupo control².

En la valoración de la nefropatía crónica del injerto al año de tratamiento los resultados no son tan claros puesto que la nefropatía crónica del injerto es significativamente inferior en los grupos experimentales en relación al grupo control cuando se analizan los pacientes que fueron biopsiados en más de una ocasión,

sin embargo no se demuestra ninguna diferencia significativa cuando se realiza un análisis por intención (2) de tratar.

Un aspecto interesante de este nuevo fármaco es la evolución de la función renal que lógicamente debería ser mejor en los dos grupos experimentales, al carecer el belatacept del efecto nefrotóxico de la ciclosporina. Este punto ha sido analizado deficientemente, puesto que solo el 58% de los pacientes que finalizaron el seguimiento tienen GFR medido por iodohexol, como se diseñó en el protocolo inicial. En este reducido subgrupo de pacientes la función renal es significativamente mejor en los grupos experimentales, sin embargo no se obtienen diferencias significativas en el GFR calculado en un número mayor de pacientes.

La incidencia de efectos adversos fue igual en los dos grupos a excepción de la hipertricosis y la diabetes que fue inferior en los dos grupos experimentales.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Se concluye que el belatacept no es inferior a la ciclosporina en la prevención del rechazo agudo. La incidencia de NCI y la mejoría de función renal no quedan suficientemente aclaradas en el estudio.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ENSAYO DE SUPERIORIDAD Y DE NO-INFERIORIDAD (J. Zamora)

Los ensayos clínicos que comparan la eficacia de dos o más intervenciones terapéuticas pueden plantearse con tres objetivos distintos. Por un lado, puede plantearse demostrar la superioridad de una intervención experimental frente al tratamiento control, la equivalencia de las intervenciones y, por último, la no inferioridad de la intervención experimental respecto al control. El diseño y el análisis de estos tres tipos de ensayos presenta ciertas particularidades.

Los ensayos de superioridad se diseñan para detectar una diferencia entre tratamientos. El análisis de estos ensayos puede realizarse tanto con un contraste de hipótesis como con la estimación de la magnitud del efecto del tratamiento experimental mediante el intervalo de confianza de la diferencia entre los tratamientos comparados. Si este intervalo no incluye el valor de no diferencia se ha demostrado la superioridad del tratamiento experimental. La evaluación de la relevancia clínica de la diferencia observada es una cuestión que se aborda *a posteriori*.

Por otro lado, los ensayos de equivalencia se plantean para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre los tratamientos compara-

dos. Para ello se define *a priori* un margen de equivalencia clínica, como la máxima diferencia entre tratamientos que es clínicamente aceptable. En este caso, el análisis se realiza mediante la obtención de los intervalos de confianza para la magnitud de la diferencia entre tratamientos y se analiza si sus límites, ambos, caen dentro del margen de equivalencia definido. La dificultad fundamental de su diseño es precisamente la definición del margen de equivalencia.

Por último, los ensayos de no-inferioridad, muy comunes en la fase III del desarrollo de nuevos fármacos, plantean que el nuevo tratamiento tiene al menos la misma eficacia que el control aunque contemplan la posibilidad de que sean equivalentes e incluso que el tratamiento experimental sea más eficaz. El análisis de estos ensayos de nuevo pasa por el cálculo del intervalo de confianza para la magnitud del efecto (diferencia entre tratamientos) y se analiza si este intervalo cae en su totalidad fuera del límite de no-inferioridad establecido *a priori*. Con frecuencia los ensayos de no inferioridad son confundidos con los ensayos de equivalencia a pesar de tratarse de dos objetivos y dos diseños claramente diferenciados.

NOTAS CLÍNICAS

2. BELATACEPT: INMUNOSUPRESIÓN SIN NEFROTOXICIDAD (A. Fernandez)

Las células T son el eje central de la respuesta inmune que conduce al rechazo de órganos. Por este motivo el objetivo primordial de los fármacos inmunosupresores actuales es bloquear la activación, proliferación y función de las células T. Desgraciadamente, las acciones inmunes y no inmunes de los fármacos inmunosupresores actuales llevan a su toxicidad renal lo que impide conseguir la deseada supervivencia del injerto a largo plazo.

Los avances en la investigación inmunológica han llevado a la caracterización del patrón coestimulador que esta constituido por un conjunto de varios pares de moléculas que son necesarias para el funcionamiento de la segunda señal inmune, activación de la célula T y por tanto para la puesta en marcha de la respuesta inmune. Las señales coestimuladoras más importantes son CD40 y CD 154 (CD40L); CD80 (B7-1)/CD86(B7-2) y CD 28. Las interacciones entre estas y otras moléculas son complejas y no están completamente conocidas, pero estudios experimentales en roedores y primates sugieren que el bloqueo del patrón coestimulador puede llevar a la inactivación de las células portadoras del antígeno y por lo tanto inducir tolerancia a los injertos.

El belatacept tiene una gran capacidad para unirse al CD 86 y CD 80 que son moléculas clave para la puesta en marcha de la segunda señal en la activación de las células T.

En el estudio que comentamos previamente el belatacept muestra una eficacia terapéutica no inferior a la de la ciclosporina en la prevención del rechazo agudo y aunque no consigue demostrar superioridad a la ciclosporina en la nefropatía crónica del injerto la utilización de este fármaco durante un año supone sin duda un avance terapéutico que abre el camino a la utilización de fármacos contra el patrón coestimulador en trasplante renal.

REFERENCIAS

1. Meier-Kriesche HU, Schold DJ, Kaplan B. Long-term renal allograft: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-1295
2. Kirk AD, Tadaki DC, Celniker A et al. Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD 80 and CD 86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplantation* 2001;72:377-384
3. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB et al. Rational development of LEA29Y(belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-IG with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443-453.

¿Ofrece seguridad y eficacia convertir a tratamiento basado en rapamicina en trasplantados renales con nefropatía crónica demostrada por biopsia en tratamiento previo con inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetil (MMF)?



G. Stallone, B. Infante, A. Schena, M. Battaglia, P. Ditunno, A. Loverre, L. Gesualdo, F. P. Schena, G. Grandaliano

Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3755-3762

Análisis crítico: J. Pascual¹ / J. Zamora²

¹Servicio Nefrología. ²Bioestadística Clínica. H. Ramón y Cajal. Madrid.

 **Tipo de diseño y seguimiento:** Estudio abierto, controlado, aleatorizado, unicéntrico, utilizando como control la terapia estándar (descenso de dosis del anticalcineurínico + prednisona + MMF). Seguimiento de 2 años tras aleatorización.

 **Asignación:** Aleatorizada y oculta excepto los 15 primeros pacientes incluidos, que se asignaron al grupo control directamente, sin aleatorizar.

 **Enmascaramiento:** Ensayo no enmascarado.

 **Ámbito:** Hospitalario unicéntrico.

 **Pacientes:** Reclutados 84 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: a) trasplante renal de 1 a 3 años de evolución; b) tratados con anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus), MMF y esteroides; c) función renal con Crs entre 1 y 3 mg/dl, estable; d) nefropatía crónica probada por biopsia; e) consentimiento informado.

 **Intervención(es):** Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento durante 24 meses: Grupo 1 (n = 50). Descenso de ciclosporina a nivel C2 de 400-500 ng/ml o tacrolimus 4-6 ng/ml, mantenimiento de MMF (1 g/día) y prednisona 5 mg. Grupo 2 (n = 34). Suspensión de ciclosporina y mantenimiento de MMF e introducción de rapamicina (dosis de carga 0,1 mg/kg y luego 0,04-0,06 mg/kg/día para nivel valle de 6-10 ng/ml).

 **Variables de resultado:** Primarias: supervivencia del injerto a los 24 meses de seguimiento. Secundarias: a) función renal medida por creatinina sérica, aclaramiento calculado (fórmula de Nankivell) y proteinuria de 24 horas; b) cambios en el grado de cronicidad histológica según Banff; c) cambio en la expresión de alfa-SMA en biopsia del injerto entre el momento basal y los 24 meses.

 **Tamaño muestral:** Tamaño de muestra no calculado.

Patrocinio: Ministerio de Salud Italiano y Fondos de Investigación de la Unión Europea (V Programa Marco). Declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Basalmente no hay diferencias relevantes entre los dos grupos. Los 15 primeros pacientes incluidos se asignaron directamente al Grupo 1, sin aleatorización. No se muestran datos de este subgrupo.

Variable principal	Grupo 1 (n = 50)	Grupo 2 (n = 34)
Pérdida del injerto	8 pérdidas (16%)	1 pérdida (3%)
Kaplan Meier (log rank)	Peor supervivencia en el grupo I (p = 0,0376)	
RAR (%) (IC 95%)	13,06% (1,42 a 24,7)	
RR (IC 95%)	5,4 (0,7 a 41,5)	
RRR (%) (IC 95%)	81,62% (8,86 a 154,37)	
NNT (IC 95%)	8 (4 a 71)	

Variables Secundarias

Función renal: fue similar a los 24 meses en ambos grupos (Crs 1,99 ± 0,59 vs 1,86 ± 0,60, CCr 47,8 ± 17,6 vs 53,1 ± 21,5 ml/min, proteinuria 24 horas 0,92 ± 0,52 vs 1,2 ± 0,69). Grado de cronicidad de Banff: Sólo se biopsiaron 10 pacientes del Grupo I y 15 del II (20% vs 44%). Los 25 presentaban basalmente nefropatía crónica de Grado I. A los 24 meses, los 10 del grupo I biopsiados mostraban nefropatía crónica grados II o III y la mayoría de los del Grupo II mostraban nefropatía grado I (13 de 15) (p = 0,002). Expresión de alfa-SMA: Aumento en Grupo I y estabilidad en Grupo II (p < 0,01). Seguridad: El grupo II mostró aumento de nivel plasmático de triglicéridos y colesterol, y en todos fue necesario el tratamiento con estatinas o fibratos. Este efecto no se detectó en el grupo I. No hubo cambios significativos en tensión arterial o nivel de hemoglobina.

Efectos Secundarios

No se recogen efectos adversos, salvo la afirmación de ausencia de infecciones graves en ambos grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con nefropatía crónica demostrada por biopsia, la introducción de rapamicina y suspensión de CsA enlentece la progresión de la nefropatía crónica y mejora la supervivencia del injerto a los dos años.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Tratamiento de la disfunción crónica del injerto con conversión a rapamicina.
Nivel de evidencia: 2. Grado de recomendación: B

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Los inhibidores de la señal de proliferación constituyen una posibilidad terapéutica en trasplantados renales con nefropatía crónica. Este primer ensayo controlado de conversión a rapamicina presenta importantes defectos de diseño y ejecución que

no permiten concluir que dicha actitud terapéutica sea aconsejable en la generalidad de los pacientes. Sin embargo, si se considera un estudio piloto, justifica el desarrollo de nuevos ensayos clínicos de mayor tamaño y diseño de calidad superior.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La conversión a rapamicina en pacientes con nefropatía crónica y función renal estable con Crs inferior a 3 mg/dl entre 1 y 3 años de evolución post-trasplante, constituye una actitud terapéutica que no aumenta la incidencia de rechazo agudo y presenta efectos favorables en términos de progresión de la nefropatía, tanto histológica como clínica. Los defectos metodológicos no permiten extraer conclusiones definitivas.



¿CUÁL ES LA EVIDENCIA?

Respuesta Estructurada de Preguntas Clínicas (Cat: "Critically Appraised Topic")

- Una de las herramientas que pretendemos fomentar desde el grupo de Nefrología Basada en la Evidencia es la elaboración de respuestas estructuradas a preguntas clínicas, que constituirá una sección fija de la Web Nefrología Basada en la Evidencia (www.senefrobe.org) y de los números de la revista que recojan este material.
- Esta metodología —conocida en la literatura anglosajona como "*Critically Appraised Topics*", ha sido muy utilizada, fundamentalmente por su gran eficacia docente.
- La pregunta que pone en marcha el proceso debe partir de un escenario clínico: idealmente un escenario clínico real. La formulación de la pregunta es un elemento clave del éxito del proceso: debemos formular preguntas que puedan ser contestadas, constituyendo la técnica de su elaboración uno de los aspectos a desarrollar como parte del proceso formativo.
- Los pasos ulteriores los constituyen la búsqueda y depuración de la información, la crítica de los artículos encontrados y, finalmente, la jerarquización del conocimiento en respuesta a nuestra pregunta. Todo ello estructurado en un mínimo de espacio —tradicionalmente una página— para que pueda ser rápidamente consultado y aprehendido.
- Naturalmente, con frecuencia —especialmente en Nefrología— la respuesta es que no hay evidencia o esta es de muy baja calidad. Pero la constatación de este hecho es también importante para la práctica clínica y para el desarrollo de programas de investigación.
- **Queremos impulsar esta técnica, organizando una colección de CATs de temas Nefrológicos. Para esto, como para el proyecto globalmente considerado, necesitamos la colaboración de todos.**

REFERENCIAS

- Sauve S, Lee HN, Meade MD et al.: The critically appraised topic: A practical approach to learning critical appraisal. *Ann Roy Coll Phys Surg Canada* 1995; 28: 396-398.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W et al.: *Evidenced-based medicine: How to practice and teach EBM*. New York. Churchill Livingstone 1997.
- Carley SD, Mackway-Jones K, Jones A et al.: Moving towards evidence based emergency medicine: use of a structured critical appraisal journal club. *J Acc Emer Med* 1998; 15: 220-222.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J et al.: The well built clinical question: A key to evidence-based decisions (editorial). *ACPJ Club* 1995; 123: A12-13.



ESCENARIO CLÍNICO

Ante la falta de suficientes maquinas para tratar con técnicas de hemodiafiltración continua (HDFCVV) a todos los pacientes con fracaso renal agudo severo a los que se indicaría este tratamiento en el hospital, el nefrólogo se pregunta ¿qué repercusión tiene esto para mis enfermos en terminos de supervivencia?

¿En enfermos con fracaso renal agudo el tratamiento con hemodiafiltración continua veno-venosa (HDFCVV), en comparación con hemodiálisis intermitente (HDI) mejora la supervivencia de los pacientes?

Búsqueda y análisis: C. Quereda¹ y F. García López²

¹S. de Nefrología. Hospital "Ramón y Cajal". ²S. de Nefrología. H. Puerta de Hierro. Madrid.

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

1. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS
(Pub Med 1966 to 12/05)

Se selecciono la opción CLINICAL QUERIES del Pub Med y a partir de aquí la Sección SEARCH BY CLINICAL STUDY CATEGORY, seleccionando THERAPY y NARROW SPECIFIC SEARCH marcando HEMODIAFILTRATION AND ACUTE RENAL FAILURE. Se realizó también una búsqueda manual en los índices bibliográficos de los ECC encontrados. (Esta opción busca artículos marcados como randomized controlled trials en tipo de publicación (Publication Type) o en el título (Title) o en el resumen (abstract) y que además tengan Hemodiafiltration AND Acute Renal Failure como término MeSH o en el texto.)

Resultados: La búsqueda proporcionó 74 citas, de las que 14 se relacionaban con aspectos relacionados con la supervivencia en enfermos tratados con

HDFCVV, pero solo encontramos 2 Ensayos Clínicos que compararan directamente, en un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado los resultados de la variable supervivencia en enfermos graves con Fracaso Renal Agudo. Por tanto, no se encontraron revisiones sistematicas. Existen numerosas series prospectivas y retrospectivas y estudios de pronóstico.

2. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se selecciono la opción FIND SYSTEMATIC REVIEWS del CLINICAL QUERIES, marcando el mismo texto previo. (Esta opción busca específicamente artículos marcados como Revisión Sistemática (Sb)).

Resultado: 0 documentos

ESTUDIOS ALEATORIZADOS: SUPERVIVENCIA DE FRA TRATADO CON HDFCVV O HDI

Artículo	Población	Intervención	Resultados	Observaciones
Mehta RL 2001 ¹ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Multicéntrico	166 enfermos con FRA, ingresados en la UVI	I) HDI (n = 82) II) HDFCVV (n = 84) Variables de Resultado: Mortalidad, Recuperación de Función Renal, Duración del Ingreso. Análisis por intención de tratar.	Mortalidad en UVI : I) 59,5% ; II) 41,5%, P < 0,02 Mortalidad en hospital I) 65% ; II) 47,6%, P < 0,02. No diferencia en las tasas de recuperación de función renal o duración del ingreso.	No hay evidencia de una superioridad de la HDFVVC frente a la HDI en la supervivencia de los enfermos con FRA. Debilidad. Existen diferencias entre los grupos en co-variables que influyen en la supervivencia.
Uehlinger 2005 ² Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Unicéntrico	De 191 enfermos con FRA a los que se indica tratamiento renal sustitutivo, 125 aleatorizados a ser tratados con HDVVC o HDI.	I) HDVVC n = 70 II) HDI n = 55. Variables de Resultado: Mortalidad (UCI o hospital). Mantienen todos los enfermos en el tratamiento asignado. Pero, el estudio no fue completado por imposibilidad de cumplir esto por más tiempo.	Mortalidad global: I) 47% ; II) 51% RAR 4% (14 a 21). No diferencias en las tasas de recuperación de función renal, tiempo en diálisis o duración del ingreso.	Este ensayo no demuestra —ni rechaza— la superioridad de la HDFVVC sobre la supervivencia, morbilidad u otras variables en enfermos con FRA. Son necesarios más ensayos para aclarar esta hipótesis.

FRA = Fracaso renal agudo; HDFCVV = Hemodiafiltración veno-venosa continua; HDI = Hemodiálisis intermitente

COMENTARIOS

– Ninguno de los estudios en los que se compara a efectos de supervivencia las técnicas de HDFVVC con las de HDI, en casos de fracaso renal agudo confirma la hipótesis de que los tratamientos continuos proporcionan una mejor supervivencia que la HDI. Es más, en el trabajo de Mehta y cols.¹, la supervivencia es peor en el grupo con HDFCVV. Sin embargo, este resultado no puede ser considerado como probatorio pues los autores demuestran que, a pesar de la aleatorización, hay diferencias entre los grupos en co-variables pronósticas iniciales que perjudican al grupo de HDFCVV.

El estudio de Uehlinger y cols.² es más convincente y en él no se encuentran diferencias de mortalidad entre uno y otro procedimiento. En este trabajo los autores consiguen aleatorizar 125 enfermos con FRA a ser tratados con HDFCVV o HDI y mantenerlos en el grupo asignado. Sin embargo el estudio tuvo que suspenderse prematuramente al no poder asegurar por más tiempo la asignación aleatoria, dada la preferencia de los médicos de las UCIs por las técnicas continuas (ver resumen estructurado en este mismo número, página XX).

La lógica fisiopatológica favorece a las técnicas continuas, y se han descrito ventajas en aspectos concretos (control de la uremia, acidosis, efectos hemodinámicos, etc.) en pequeños ensayos o estudios no controlados^{3,4}. No obstante, aún estamos pendientes del estudio definitivo sobre los resultados de supervivencia con una u otra técnica. En la realización de estos estudios y en su interpretación hay que tener en cuenta el trabajo de Schiff y cols.⁵, que mostraba una mejor supervivencia de enfermos con fracaso renal agudo tratados con hemodiálisis diaria en comparación con los que recibieron hemodiálisis intermitente. Por último, en un estudio observacional retrospectivo, utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, encuentra mejor supervivencia en enfermos tratados con técnicas continuas que con HDI⁶, aunque su validez es bastante menor que la de los ensayos controlados aleatorizados.

Conclusión: No se ha demostrado la hipótesis de una mejor supervivencia en FRA cuando se usan técnicas de depuración continua. En el estado actual del pronóstico del FRA —en el que influyen tantos factores ajenos a la propia situación de insuficiencia renal— está por demostrar que la técnica de diálisis sea un factor determinante de la supervivencia.

REFERENCIAS

1. Mehta RL et al. Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2000; 60 (3) 1154-63.
2. Uehlinger DE, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (8):1630-7.
3. Bellomo R et al. Renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. *Int J Artif Organs*. 1999; 22 (3): 145-50.
4. Misset B et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22 (8): 742-6.
5. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-310.
6. Swartz et al. Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure. *Clin Nephrol* 2005; 63 (5): 335-45.



ESCENARIO CLÍNICO

Mujer de 28 años, diagnosticada hace 16 meses de Nefropatía IgA por biopsia renal (glomérulos esclerosados 1/17, no semilunas, alguna aislada área de fibrosis 1/5). Cr basal 1,3 mg/dl; CCr: 75 ml/min/1,73 m² y proteinuria 2,2 g/día. Inicialmente tratada con IECAs que consiguen mantener TA < 125/80 mmHg y posteriormente con ARA II y una combinación de ambos. En la analítica actual presenta Cr 1,9 mg/dl; CCr 58 ml/min/1,73 m² y proteinuria 3,2 gr/día. No quiere ser tratada con corticoides por motivos estéticos. El nefrólogo se pregunta qué tratamientos se han demostrado eficaces en la nefropatía IgA y concretamente qué se sabe de la eficacia de modernos inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo o Ácido Micofenólico.

¿En enfermos con nefropatía IgA y persistencia de proteinuria significativa a pesar de tratamiento con IECAS o ARA II, el tratamiento con micofenolato de mofetilo puede disminuir el ritmo de progresión a la insuficiencia renal y/o la proteinuria?

Búsqueda y análisis: C. Quereda¹, E. Hernández² y F. García López³

¹S. de Nefrología. H. "Ramón y Cajal". ²S. de Nefrología. H. 12 de Octubre. ³U. de Epidemiología Clínica. H. Puerta de Hierro. Madrid.

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

1. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

(Pub Med 1966 to 12/05)

Se selecciono la opción CLINICAL QUERIES del Pub Med y a partir de aquí la Sección SEARCH BY CLINICAL STUDY CATEGORY, seleccionando THERAPY y NARROW SPECIFIC SEARCH marcando MYCOPHENOLATE MOFETIL AND IgA GLOMERULONEPHRITIS.

Resultados: 6 documentos: 4 Ensayos Clínicos Randomizados¹⁻⁴, 1 protocolo y 1 revisión no sistemática.

2. REVISIONES SISTEMATICAS

Se selecciono la opción FIND SYSTEMATIC REVIEWS del CLINICAL QUERIES, marcando el mismo texto previo.

Resultado: 0 documentos

3. SERIES DE CASOS

Se siguió la misma opción que en 1, pero seleccionando BROAD SENSITIVE SEARCH. (Esta estrategia busca, además de ensayos controlados aleatorizados como en la opción 1, si el artículo esta marcado como "clinical trial" en tipo de publicación (Publication Type) o en el titulo o en el resumen (abstract) o como termino MeSH.

Resultado: 22 documentos: Además de los 4 ensayos controlados aleatorizados descritos, se encuentran 4 series de casos⁵⁻⁸ que recogen muy pocos casos, de características dispares, ofreciendo en conjunto un nivel de evidencia muy bajo.

ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

Artículo/Diseño	Características Basales del Grupo	Intervención/tiempo	Resultados principales	Observaciones/Nivel evidencia
1) Maes 2004 Prospectivo Aleatorizado (2:1) Controlado con placebo Unicéntrico	34 enfermos con nefropatías IgA (biopsia) + proteinuria (> 0,5 g/día). 28% tratados antes con IECA o ARA II Grupo MMF: CCr 73 ± 5 ml/min Proteinuria 1,9 ± 0,3 g	- I) MMF 2 g/día (N = 21) - II) placebo (N = 13) Seguimiento: 3a. Ambos tratados con IECA o ARA II	Variable de resultado 1º: descenso 25% FG a 3 a, Grupo MMF: 7 (33%) Grupo Placebo: 2 (22%) diferencias NS Variables 2º (TA; CrP; proteinuria): NS a 3 años	No efectos beneficiosos de MMF a 3 años sobre función renal o proteinuria Fortaleza: Diseño Debilidad: pocos casos Nivel Evidencia 2b
2) Tang 2005 prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto unicéntrico	40 enfermos con nefropatías IgA (biopsia) + proteinuria (>1 g/24 h) a pesar de tratamiento previo con IECA o ARAII Grupo MMF CCr: 75 ± 7 ml/min Proteinuria 1,8 ± 0,2 g/d	- I) MMF 2 g/día durante 6 meses (N = 20). - II) Grupo control (N = 20) Seguimiento: 18 m Ambos tratados con IECA o ARA II	V. Resultado 1º: Remisión (R) de proteinuria (completa o incompleta): - Grupo MMF: 16 (80%) - Grupo Placebo: 6 (30%) Variables 2º (CrP; CCr; lípidos): NS a 18 meses	MMF es eficaz para reducir la proteinuria en enfermos con nefropatía IgA tratados en fase precoz. Debilidad: pocos casos Poco tiempo diseño abierto No cambios en FG (aunque desciende más en grupo MMF) Nivel evidencia 2b
3) Firsch 2005 Prospectivo Aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico	32 enfermos, con nefropatía IgA (biopsia) y proteinuria (>1 g/24 h) a pesar de tratamiento previo con IECA o ARAII Grupo MMF CCr: 57 ± 28 ml/min Proteinuria 2,7 ± 1,6 g	- I) MMF 2 g/día durante 52 sem. (N = 17) - II) placebo (N = 15). 52 semanas. Seguimiento 2 a ambos tratados con IECA o ARA II	Variable de resultado 1º: aumento 50% Cr P I) MMF: 5 (29%) II) Placebo 2 (13%) Variables 2º: Descenso proteinuria 50%: 3 (18%) vs 2 (13%) Aumento Cr P > 0,5 mg/dl: 10 (59%) vs 2 (13%)	No efectos beneficiosos de MMF a 2 años en nefropatía IgA tratada en fase avanzada, sobre función renal o proteinuria Nivel evidencia 2b

COMENTARIOS

—El nivel de evidencia para el tratamiento con MMF en la Gn IgA es muy bajo. El trabajo de Firsch³ muestra que, muy probablemente, el tratamiento es inútil en fases moderadamente avanzadas de la enfermedad (ver Resumen en página X). Por otra parte, el trabajo de Maes¹ es contradictorio con los de Tang² y Chen³, este no analizado (escrito en idioma chino, sólo disponemos del Abstract en inglés). En el trabajo de Tang² se obtienen buenos resultados en relación a la proteinuria, con una importante reducción absoluta de riesgo (71%, intervalo de Confianza 95% a 89%) y un número necesario para tratar de 2¹⁻⁴ (Ver Resumen en página X). El tratamiento se inicia en un estadio precoz de la enfermedad, lo que puede explicar las diferencias con los otros trabajos^{1,3}. Sin embargo (quizá por el poco tiempo de evolución) no se constata efecto en la Cr plasmática o CCr (es más, el descenso del CCr es mayor, aunque no significativamente en el grupo tratado con MMF) y además presenta problemas metodológicos, fundamentalmente el pequeño número de casos estudiados, lo que disminuye su nivel probatorio (Nivel de evidencia 2b: Grado de recomendación: B) Por otra parte, la paciente presenta un nivel de Cr plasmática (1,9 mg/dl) en el límite a partir del cual otros trabajos no encuentran resultados positivos¹⁻³. Un nivel tan bajo de evidencia hace válida cualquier decisión (variabilidad de la práctica clínica): puede elegirse la abstención terapéutica (tratamiento progresivo con IECA/ARA II), sugerir la de que permita el tratamiento con corticoides o valorar un ensayo con MMF, durante un periodo de tiempo limitado (6 meses), utilizando la proteinuria como variable de efecto.

REFERENCIAS

1. Frisch G et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-45.
2. Tang S et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68: 802-12.
3. Maes BD, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842-9.
4. Chen X et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA Nephropathy *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002; 82: 796-801.
5. Fritos MA et al. Mycophenolate mofetil in high risk IgA glomerulonephritis. *Nefrología* 2005; 25 (4): 387-92.
6. Bergner R et al. Therapy of IgA nephropathy with mycophenolate mofetil—report of 3 cases. *Clin Nephrol* 2004; 6: 207-12.
7. Nowack R, et al. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 1997; 349 : 774.
8. Briggs WA et al. PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7

Alternativas al tratamiento con ciclofosfamida en la nefritis lúpica

C. QUEREDA¹, F. GARCÍA-LÓPEZ², L. E. ÁLVAREZ-RANGEL², C. GALEANO¹, J. PASCUAL¹ y M PRAGA⁴

¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Unidad de Epidemiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

³Servicio de Nefrología. Hospital la Raza. México. ⁴Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid por el Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología.

RESUMEN y CONCLUSIONES

- El valor de la utilización de inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida (CF), asociada a corticoides en la Nefropatía Lúpica (NL), tiene un alto nivel de evidencia (NE): 1a, grado de recomendación A. Sin embargo los resultados distan de ser satisfactorios: alta tasa de resistencia, recidivas y efectos secundarios. Para aclarar el nivel de evidencia que sustentan la utilización de las alternativas terapéuticas a la CF, hemos realizado la presente revisión sistemática, cuyas principales conclusiones son las siguientes:

Tratamiento de inducción:

- Micofenolato de mofetilo (MMF):** es una alternativa válida a la CF en el tratamiento de inducción de la NL que se presenta sin insuficiencia renal o con un deterioro moderado de la misma. Sin embargo los ensayos controlados aleatorizados (ECA) realizados presentan algunos problemas de calidad, por lo que son necesarios más estudios. (NE 2b, B).

Estas conclusiones no pueden extenderse a las formas severas de NL, que no han sido estudiadas con MMF. Pequeñas series prospectivas sugieren que el MMF puede constituir una buena intervención en formas severas de NL, casos refractarios o con frecuentes recidivas, pero esta alternativa no ha sido estudiada con ECA y, por tanto, su nivel de evidencia es bajo (NE 4, C)

Una alternativa razonable es iniciar el tratamiento de inducción con MMF en los casos que no presentan datos de severidad o agresividad clínica, reservando las pautas intensivas de tratamiento con bolus de metil-prednisolona y CF para los casos que debutan con formas de insuficiencia renal severa y, en caso de resistencia con esta pauta, realizar una fase de tratamiento de prueba con MMF.

- * **Plasmaféresis:** Existe un ECA, con adecuados niveles de calidad, que parece descartar, que la plasmaféresis juegue un papel significativo en el tratamiento de inducción de la NL (NE 1 b; A).

- Otras alternativas en el tratamiento de inducción como el rituximab o tacrolimus, han sido estudiadas en casos aislados o pequeñas series, careciendo de ECA. Por tanto estas intervenciones se sustentan en un nivel de evidencia bajo (NE 4; C)

Tratamiento de mantenimiento:

- MMF es una medicación adecuada para el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica,** con una tasa de recidivas y desarrollo de insuficiencia renal equivalente o inferiores a CF, con menos efectos secundarios (NE1 b; A).
- Azatioprina:** Un ECA muestra, también, mejores resultados en el tratamiento de mantenimiento con Azatioprina que con CF iv en bolus trimestrales, con resultados inferiores, pero no significativamente, en relación al MMF (NE 1 b; A).
- MMF vs azatioprina:** Carecemos de estudios que alcancen una conclusión definitiva del análisis comparativo entre los dos fármacos.
- Ciclosporina:** asociada a esteroides, es una alternativa útil en el tratamiento de mantenimiento de la NL (NE 2b, B), manteniendo la remisión mientras persiste el tratamiento, pero a costa de un importante cortejo de efectos secundarios. Su principal papel ha consistido en permitir el ahorro de esteroides, especialmente en niños, favoreciendo su crecimiento, pero hoy esto puede conseguirse con otros inmunosupresores con un mejor perfil de seguridad.

a) Antecedentes

1. Corticoides

Durante los últimos años 70 y comienzos de los 80 se produce la primera constatación, mediante el análisis retrospectivo de series publicadas, de que el tratamiento corticoideo mejora la supervivencia de los enfermos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y de las que padecen la forma proliferativa difusa de Nefritis Lúpica (NL)^{1,2}. Esta mejoría nunca se ha contrastado mediante estudios controlados frente a placebo. Sin embargo el beneficio obtenido es tan claro, cuando se compara con la situación previa, que estos estudios no pueden ya realizarse por motivos éticos (imposibilidad de asignar un paciente a la rama del placebo, dada la evidencia del beneficio de los corticoides aunque esta se consiga comparando la mejoría en la supervivencia mediante estudios retrospectivos). Muchos sistemas de jerarquización de la evidencia consideran que —a pesar de la falta de ensayos controlados— estas formas de conocimiento, en las que se constata que se ha producido un avance definitivo sobre la situación previa (que hace imposible su reconsideración), presentan un alto nivel de evidencia. De acuerdo con esto, y siguiendo la escala del grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford³, podemos calificar la **utilización de corticoides en el LES en un nivel de evidencia 1c** (all & none) y un grado de recomendación A.

2. Inmunosupresores

El estudio de los resultados de la adición de inmunosupresores: azatioprina (AZA) y ciclofosfamida (CF) al tratamiento corticoideo, se desarrolla a lo largo de las décadas de los 80 y 90.

Una buena forma de resumir este conocimiento es hacerlo por medio de los tres **metanálisis** que se han realizado en este tiempo para comparar los beneficios de los inmunosupresores asociados a corticoides frente a corticoides solos⁴⁻⁷. Estos trabajos, incluyen un análisis de 25 ensayos clínicos controlados, con un total de 909 enfermos estudiados. Resumimos las conclusiones globales que se obtienen de ellos:

– La consideración conjunta de inmunosupresores (CF o AZA), su utilización simultánea (CF+ AZA), o la administración de CF en bolus iv (todo ello asociado a corticoides) produce menos deterioro de función renal (generalmente registrado como alcanzar el doble de Creatinina sérica sobre la basal), menos desarrollo de Insuficiencia renal crónica terminal-hemodiálisis o muerte por IRC, que el empleo solo de corticoides.

– También se constata una menor tasa de recidiva de la nefropatía lúpica y una mayor de insuficiencia ovárica en los tratados con CF (oral o IV) asociada a corticoi-

des frente a los tratados con esteroides solo. Sin embargo, esto no pudo ser demostrado para la azatioprina

– Por otra parte, no se han objetivado diferencias significativas al comparar CF con AZA o CF oral con la administrada en bolus IV.

Por tanto, **la utilización de inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida, asociado a corticoides en la nefropatía lúpica, tiene un alto nivel de evidencia (nivel de evidencia 1a)**. Por otra parte, la falta de objetivación en estos metanálisis de diferencias a largo plazo de AZA con CF justifica la utilización de aquella (menos tóxica) en los tratamientos de mantenimiento.

3. Estrategias con Ciclofosfamida

Por eso, la utilización de ciclofosfamida con corticoides en distintas estrategias se ha constituido en el tratamiento estándar de la nefropatía lúpica. Las diferentes alternativas han sido elaboradas en un intento de mejorar los resultados terapéuticos en relación a los siguientes objetivos:

1. Conseguir la mayor tasa de remisiones de la actividad clínica de la nefropatía. Especialmente de remisiones completas, pues ha sido demostrado que su consecución se relaciona con una mejor supervivencia renal y un menor índice de recidivas, comparado con las que se obtienen cuando solo se consigue una remisión parcial⁸⁻¹⁰.

2. Disminuir la incidencia de recidivas, que también se han relacionado con un mayor desarrollo de insuficiencia renal, además de la morbilidad inducida por la necesidad de introducir o aumentar las dosis de la medicación inmunosupresora⁸.

3. Disminuir la progresión a la insuficiencia renal crónica terminal.

4. Disminuir la incidencia de los efectos secundarios, especialmente los de mayor prevalencia y severidad: infecciones graves, amenorrea, necrosis avascular de cabeza femoral.

5. Como consecuencia, disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad.

En el estudio de los problemas clínicos enunciados en los puntos 1 y 2, hemos aprendido la importancia de distinguir dos fases terapéuticas. En primer lugar el **tratamiento de inducción**, que tiene como objetivo frenar la actividad sistémica y los procesos patogénicos de daño renal. En este momento, el objetivo terapéutico es conseguir la remisión completa de la nefropatía y, como alternativa (no deseable), una remisión parcial. La duración de esta fase del tratamiento se prolonga, según las pautas, entre 3 y 6 meses. A continuación, debe iniciarse la fase de **tratamiento de mantenimiento**, cuya finalidad básica es evitar las recidivas y conseguir la mejoría y estabilidad de la función renal. Todo ello con los menores efectos secundarios, que hoy sabemos que se relacionan básicamente con la dosis acumulativa de ciclofos-

famida y esteroides qué el paciente reciba durante su tratamiento¹¹. Por tanto, las distintas alternativas ensayadas, que no podemos describir en detalle en este momento (utilización de ciclofosfamida en bolus intravenosos versus ciclofosfamida oral, estrategias de tratamiento corto versus largo, sustitución de ciclofosfamida por citostáticos menos tóxicos, como la ciclosporina o la azatioprina, pautas secuenciales con un tratamiento de inducción más agresivo, utilizando ciclofosfamida asociada o no a corticoides, seguidas de una pauta de mantenimiento, generalmente sin ciclofosfamida, han sido dirigidas a conseguir la mayor eficacia en términos de remisión y preservación de función renal, utilizando la menor dosis acumulativa de ciclofosfamida y esteroides¹¹⁻¹⁶.

4. Resultados globales de las pautas con ciclofosfamida

Como resultado de estas estrategias y del mejor conocimiento de la enfermedad lúpica y de la inmunosupresión, los resultados han ido mejorando con el tiempo. Agrupando los resultados de estudios controlados rigurosos realizados con distintas modalidades de utilización de Ciclofosfamida, encontramos que las tasas obtenidas oscilan entre los valores siguientes:

1. Remisión: Ente un 10-20% son resistentes al tratamiento
2. Recaídas: 30-60% (5 años)
3. Insuficiencia renal crónica-Hemodiálisis: 5-20% (5 años)
4. Muerte: 5-10% (10 años)
5. Insuficiencia ovárica: 5-60%
6. Infecciones severas: 10-45%
7. Necrosis de la cadera avascular: 2-30%

Por tanto, los resultados del tratamiento con ciclofosfamida y esteroides de la NL¹¹⁻¹⁶, distan mucho de ser satisfactorios ya que persiste un número significativo de casos con resistencia al tratamiento y una alta tasa de recaídas e IRCT. Pero, sobre todo, una tasa importante de complicaciones que —en la mayor parte de los casos— constituyen la causa última de los fallecimientos que aún persisten en esta enfermedad. Evidentemente, cabe esperar que cualquier alternativa a la CF en el tratamiento de la NL mejore estos resultados.

5. Alternativas al tratamiento con ciclofosfamida

Por esta razón, durante los últimos años se están ensayando alternativas al tratamiento convencional con ciclofosfamida, fundamentalmente entre los nuevos inmunosupresores, introducidos para su utilización en el campo del trasplante (ciclosporina-A, micofenolato de mofetilo, tacrolimus y everolimus) y en la medicación desarrollada para modular el sistema inmune (modulación-deplección de linfocitos B, anticitoquinas etc). Para aclarar cual es el funda-

mento clínico de la utilización de estas alternativas hemos diseñado una revisión con el siguiente:

b) OBJETIVO de la REVISIÓN: El objetivo de la presente revisión es valorar el nivel de evidencia que existe en la literatura nefrológica para sustentar la utilización de estas alternativas en el tratamiento de las formas de nefropatía proliferativa difusa en el lupus, analizando la calidad de las mismas y circunstancias clínicas de su uso.

c) MATERIAL Y METODO

1. Criterios de Inclusión e intervenciones analizadas. Incluimos en el estudio ensayos controlados aleatorizados diseñados para comparar el resultado del tratamiento convencional con ciclofosfamida (oral e intravenoso) y corticoides en enfermos con formas de nefropatía Lúpica proliferativa-difusa con las siguientes alternativas terapéuticas: micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico; ciclosporina A; tacrolimus y everolimus, rituximab y plasmaféresis, asociados o no a corticoides. En los ensayos que hemos considerado para su análisis, algunos autores incluyen un pequeño número de casos de NL tipo III o V, generalmente formas mixtas con un importante grado de proliferación. A efectos de nuestro estudio es imposible segregar estos casos, porque generalmente los resultados están expresados de manera global. Sin embargo, sí hemos excluido los trabajos diseñados para estudiar específicamente las formas de nefropatía lúpica membranosa (tipo V).

2. Variables de resultado analizadas: Remisión (completa o parcial), alcance al doble de la creatinina plasmática, insuficiencia renal terminal-hemodiálisis, recidivas, infecciones, insuficiencia ovárica.

3. Técnica de búsqueda: Se utilizó la opción CLINICAL QUERIES del Pub Med y a partir de aquí la Sección SEARCH BY CLINICAL STUDY CATEGORY, seleccionando THERAPY y NARROW SPECIFIC SEARCH, marcando «Lupus nephritis» AND «mycophenolate mofetil» o «cyclosporine A», o «tacrolimus» o «Rituximab» o «Plasmapheresis». Esta opción busca artículos marcados como Randomized controlled trials, ensayos controlados aleatorizados (ECA) en tipo de publicación (Publication Type) o en el título o en el resumen (abstract) La búsqueda se realizó, también, en paralelo en el Sistema Ovid, seleccionando las siguientes bases EBM Reviews-ACP Journal Club 1991-Marzo/Abril 2006 ; EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews; EMBASE 1998 to 2006; Medline 1961-Marzo 2006. .Dado el escaso número de ECA, encontrados, la búsqueda se extendió a estudios observacionales, prospectivos, en cohortes de más de 10 enfermos. Finalmente se realizó una revisión manual, revisando el índice de los trabajos más significativos.

4. Análisis de los Datos. Los resultados obtenidos fueron evaluados por dos revisores, confrontando con un tercero las discrepancias. Se evaluó la calidad de los estu-

dios, utilizando los criterios habituales (técnica de aleatorización, definición de la intervención y variables de resultado, seguimiento y pérdidas, análisis por intención de tratar). El cálculo del metanálisis se efectuó utilizando la herramienta Review Manager 4.0 de la Cochrane Colaboration.

d) RESULTADOS

1. Micofenolato de mofetilo

Se encontraron 7 resúmenes, 2 de ellos pertenecían al mismo trabajo y otro era el metanálisis de Flanc y cols^{6,7}. Por tanto se revisaron finalmente 5 artículos originales. En tres de ellos se abordan los aspectos iniciales del tratamiento es decir el tratamiento de inducción y en otros dos la evaluación del mismo a largo plazo.

a) Micofenolato de mofetilo (MMF) en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica

Un resumen de los ECC analizados puede observarse en la tabla 1. El primer trabajo, que analiza al MMF

como alternativa a la CF en el tratamiento de inducción de la NL es el de Chang y cols.¹⁷. En él, se aleatorizan 42 enfermos, 21 a la rama tratada con CF oral y prednisona y otros 21 en la rama que recibe Micofenolato de mofetilo (MMF) y prednisona, constituyendo la tasa de remisión al año la variable primaria de resultado. Ambos grupos obtienen semejantes tasas de remisión completa (81 vs 76%) y de recidivas (15 vs 11%), siendo más alta la tasa de infecciones (19 vs 33%) y de amenorrea (0 vs 23%) en los tratados con CF. Las dos muertes observadas corresponden a la rama de tratamiento con CF.

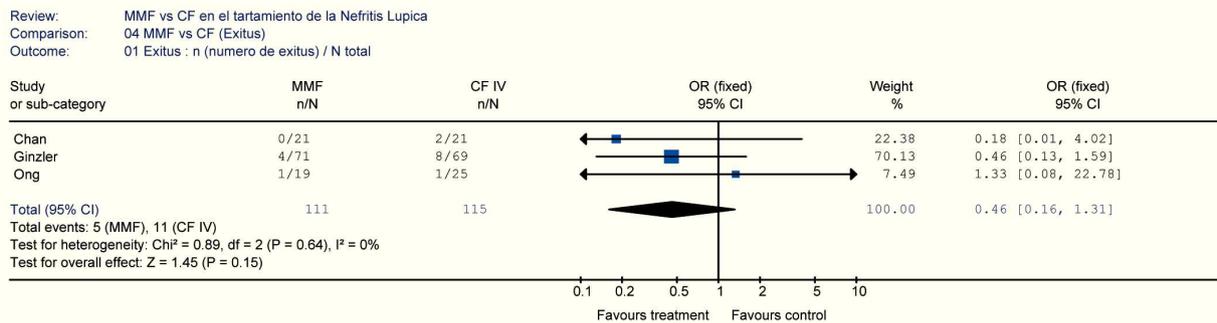
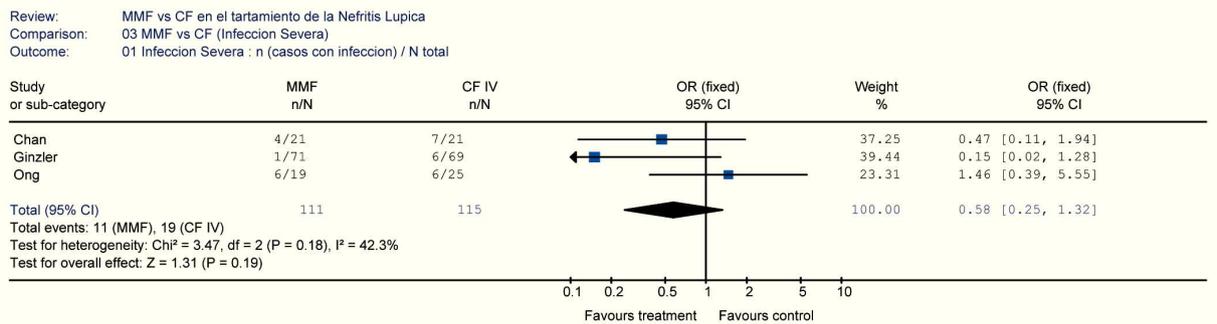
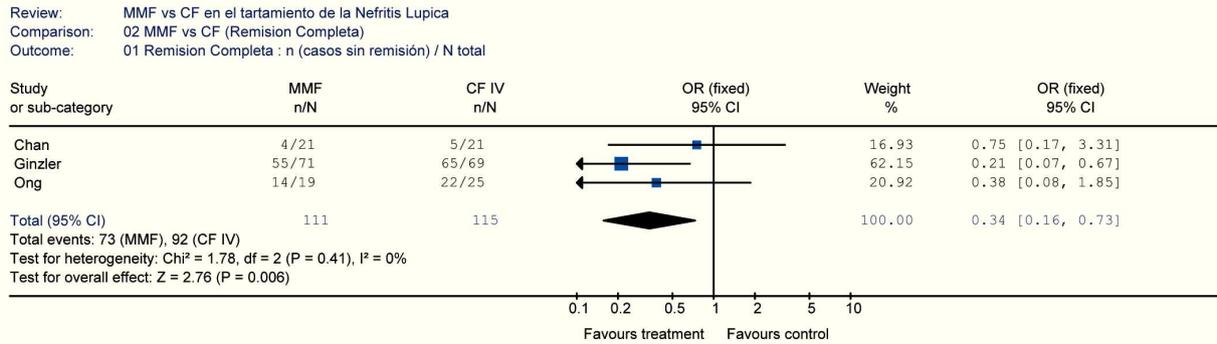
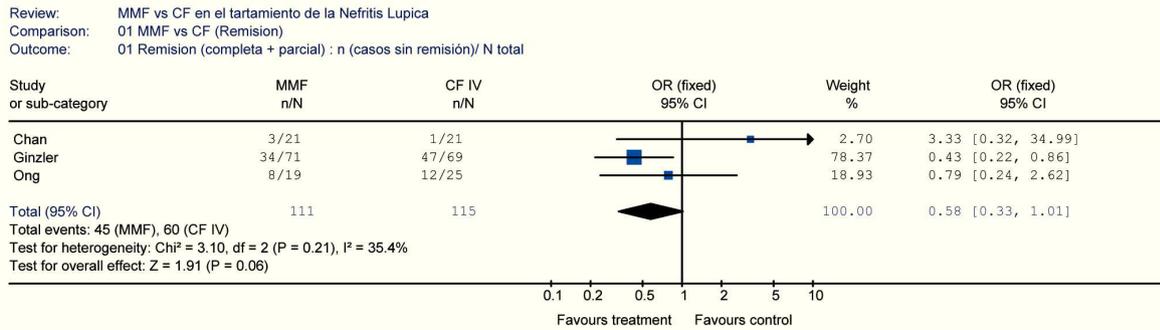
En el estudio de Ginzler¹⁸ se incluyen 140 enfermos, aleatorizados a recibir tratamiento de inducción con bolus de CF iv (7 bolus hasta el 6º mes) o MMF (en ambos casos asociados a prednisona). Al sexto mes, la tasa de remisión completa es mayor en el grupo que recibe MMF (22,5 vs 5,8%), siendo la tasa de recidivas semejante en ambos grupos, mientras que las infecciones y los fallecimientos son mayores en el grupo tratado con CF. Este trabajo, escrupulosamente diseñado, con un importante número de enfer-

Tabla 1. MMF en el tratamiento con inducción de la NL

Artículo	Situación basal	Intervención	Principales resultados	Observaciones
1) Chan 2000¹⁷ Prospectivo Aleatorizado Controlado en grupos paralelos Unicéntrico	42 Enfermos con NL clase IV con proteinuria >1 gr/día Exclusión de casos con CrP>3,4 mg/dl Cr sérica basal: 1,2 vs 1,2 mg/dl	I) Grupo MMF n=21 2 gr/día 6m; 1 gr 6 m II) Grupo CF oral, n=21 (2,5 mg/kg) 6 meses, seguido por AZA, otros 6 meses Ambos reciben prednisona (0,8 mg / kg/día) en dosis descendientes.	Remisión (completa+parcial): I) 18 (90%) ; II) 20 (95%) RAR: 5% (-11 A 20) Remisión completa: 16 (76%)vs 17 (81%) RAR: 5% (-20 a 30) Recidiva: 2 (11%) ; 3 (15%) Infección: 4 (19%); 7 (33%) Amenorrea 0 vs 3 (23%) IRCT o muerte: 0 vs 2(10%)	MMF-PRED es tan eficaz como CF- PRED en el tratamiento de inducción de la NL tipo IV, con mayor seguridad. Fortaleza: diseño Debilidad: pocos casos. Nivel evidencia 2b
2) Ginzler 2005¹⁸ Prospectivo Aleatorizado Controlado en grupos paralelos Multicéntrico	140 Enfermos con NL, clases III, V, V y criterios clínicos de actividad Excluidos: clases III y V si: proteinuria <2 gr/d Cr < 1 o >3 mg/dl o CCr<30 ml /min Cr sérica basal: 1,06 vs 1,08mg/dl	I) Grupo MMF (N=71) (1-3 gr/día) x 6 m. II) CF iv (n=69): (0,5-1 g/m ² /mes) x 6 m. Ambos recibieron PRED: 1 mg/ Kg/ día Variable Resultado: remisión al 6º mes.	Remisión (completa+parcial): I) 37 (54%); II) 22 (32%) RAR: 22% (-6 a 38) Remisión Completa: 16 (22,5%) vs 4 (5,8%) RAR: 17% (6 a 18) Abandonos: 10 vs 22% Recidiva (nefritis L): 8 vs 8 Insuficiencia renal: 4 vs 7 RR 0,56 (0,17-1.8). Muerte: 4 (5,6%) vs 8 (9%) RR 0,49 (0,15-1,540) Infecciones: 1 (1,4) ; 6 (8,7)	MMF-PRED es tan eficaz como CF- PRED en el tratamiento de inducción de la NL tipo IV, con mayor seguridad Fortaleza: diseño, nº casos Debilidad: Abandonos, tiempo de observación, malos resultados con CF. Nivel de evidencia:
3) Ong 2005⁽¹⁹⁾ Prospectivo Aleatorizado Controlado en grupos paralelos Unicéntrico	44 Enfermos con NL clase III y IV proteinuria > 1 gr/día. Excluidos: Cr 2,3 mg/dl Cr sérica basal: 1,06 vs 1,08mg/dl	I): MMF (n=19) (2 gr/día) - 6 meses II): CF iv (n= 25) (0 0.75-1 g/m ² /m) - 6 m. Ambos recibieron PRED 60 mg/día 1-1,5 meses- Variable de resultado 1ª: Remisión al 6º m	Remisión (completa+parcial): I) 11 (58%) ; I) 13 (52%) RAR: 6 (-24 a 35) Remisión Completa: I) 5 (26%); II) 3 (12%) RAR 14% (-9 a 38) Infección: 6 (31%); 6(24%) Variables inmunológicas y de función renal similares	MMF-PRED es tan eficaz como CF- PRED en el tratamiento de inducción de la NL tipo IV. Debilidad: Nº casos Nivel de evidencia:

CF = ciclofosfamida ; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato de mofetilo; PRED= prednisona; RAR = reducción absoluta del riesgo; RR = riesgo relativo.

Tabla 2. Metaanálisis: MMF vs CF iv en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica



mos y que muestra un resultado de superioridad del MMF en relación a la CF, presenta, sin embargo, varios inconvenientes metodológicos, que disminuyen su valor probatorio.

En primer lugar una alta tasa de pérdidas a la evolución, mayor en el grupo que recibe CF iv (10 vs 22% $p < 0,05$), lo que puede afectar al análisis de los resultados

por intención de tratar. En cualquier caso, en el análisis de los mismos por protocolo, se observa un resultado de superioridad del MMF en relación a la CF.

Otro problema es que se describe un índice de remisión completa extremadamente bajo en la rama tratada con CF (5,8%). Esto se ha atribuido, además de a la utilización de criterios muy estrictos en la definición de remi-

sión, a la valoración demasiado precoz (6^o mes), que impediría observar resultados favorables más tardíos o a la no utilización de dosis adecuadas de CF.

El estudio de Ong¹⁹, que también estudia el tratamiento de inducción de la NL, es muy similar en su diseño y resultados al trabajo de Ginzler¹⁸, si bien en este caso la tasa de remisiones es similar en ambos grupos (58 vs 52%).

En la tabla 2 se muestran los resultados de un pequeño metanálisis realizado por nosotros, analizando las variables remisión (completa o parcial) remisión completa, infección severa y muerte. Puede observarse que en 45 de los 111 tratados con MMF (40,6%) no se alcanza ninguna forma de remisión, mientras que esto sí sucede en 66 enfermos (59, 4%). Por otra parte, en los 115 tratados con CF no obtienen remisión 60 enfermos (52,1%) frente a 55 (47,9%) que sí lo consiguen. Es decir, los resultados favorecen al tratamiento con MMF, aunque el intervalo de confianza no descarta que puedan ser equivalentes. La variable remisión completa, favorecen claramente al MMF: 37 casos (33%) obtienen remisión completa frente a 24 (21,8%) en el grupo tratado con CF. En las otras variables analizadas (infección severa y muerte), aunque también favorables al tratamiento alternativo, el intervalo de confianza incluye el 1 y las diferencias no son significativas. No obstante, el pequeño tamaño de la muestra en dos de los ensayos y la heterogeneidad clínica que hemos comentado en el trabajo de Ginzler¹⁸, obliga a una cierta prudencia en la interpretación de estos resultados.

De todo lo expuesto, podemos concluir que el **MMF es una alternativa válida a la CF en el tratamiento de inducción de la NL proliferativa difusa, que se presenta sin insuficiencia renal o con un deterioro moderado de la misma**. El resultado es de superioridad en uno de los trabajos y de equivalencia en los otros, pero con un mejor perfil de seguridad que la CF. Los resultados de nuestro metanálisis apuntan también en el mismo sentido.

Sin embargo, **estas conclusiones no pueden extenderse a las formas severas de NL**. Los tres trabajos excluyen los casos que se presentan con insuficiencia renal avanzada y, por tanto, de sus resultados no puede inferirse que estos muestren un comportamiento similar al descrito. El tratamiento de inducción de las glomerulonefritis lúpicas severas, con fracaso renal agudo o insuficiencia renal rápidamente progresiva, con fármacos alternativos a la CF y corticoides, constituye un problema no resuelto, una zona de bajo nivel de conocimiento, que debería ser resuelta con más estudios clínicos.

Una alternativa razonable es iniciar precozmente el tratamiento de inducción con MMF en los casos que no presentan datos de severidad o agresividad clínica, reservando las pautas intensivas de tratamiento con bolus de metil-prednisolona y CF para los casos que debutan con formas de insuficiencia renal severa (aguda o rápidamente progresiva), cuyo comportamiento con MMF no ha sido estudiado. No obstante existen numerosos casos publicados y series no controladas²⁰⁻²⁴

Tabla 3. MMF y AZA en el tratamiento de mantenimiento de la NL

Artículo	Situación basal	Intervención	Principales resultados	Observaciones
<p>1) Contreras 2004²⁵</p> <p>Prospectivo Aleatorizado</p> <p>Controlado en grupos paralelos Unicéntrico</p>	<p>59 Enfermos con LES y NL clases III (12), IV (46) , V(1).</p> <p>Inducción (todos): CFiv (0,5-1 g/m²): 7 bolus IV (1/mes) y Aleatorizando al 6^o mes a:</p>	<p>I) CF iv / 3 meses (0,5-1 g/m²), n=20</p> <p>II) AZA (1-3 mg/kg), n = 19</p> <p>III MMF (1-3 gr/día), n = 20</p> <p>Todos reciben PRED 0,5 mg/kg/día</p> <p>Seguimiento 25, 29 y 30 meses</p>	<p>Remisión: I) 17 (84%) ; II) 16 (85%) III) 16 (80%)</p> <p>Recidiva: I) 8 (40%); II) 6 (31%) RAR 8% (-22 a 38); III) 3 (15%) RAR 25% (-12 a 52)</p> <p>IRCT: 3(15%); 1(5%); 1 (5%)</p> <p>RAR 10(-8 a 28)</p> <p>Muerte: 4(20%); 0 ; 1(5%)</p> <p>Infección: 77%, 29%, 32%</p> <p>Amenorrea 32%, 8%, 6%</p>	<p>Para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa difusa, MMF o AZA son más eficaces que la CF IV en bolus trimestrales y con menos efectos secundarios</p> <p>Fortaleza: diseño</p> <p>Debilidad: pocos casos.</p> <p>Nivel de evidencia:</p>
<p>1) Chan 2005²⁶</p> <p>Prospectivo Aleatorizado</p> <p>Controlado en grupos paralelos Unicéntrico</p>	<p>64 pacientes con NL clase IV y proteinuria > 1 gr/ 24 h y Albúmina serica <3,5gr/L. Excluidos enfermos con Creatinina P > 4,5 mg/dl, formas severas de LES extrarrenal e infección severa</p>	<p>I) MMF, n=33 2gr/día-6m; 1,5 gr-6 m + AZA /1-1,5 mg/K)-12 m</p> <p>II) CF oral n=31 (2,5 mg/kg) 6 meses, AZA, 8 m</p> <p>Ambos reciben PRED (0,8 mg / kg) Seguimiento: 5 años</p>	<p>Remisión completa: I) 24 (72,7%) ; II) 23 (74%)</p> <p>Remisión parcial: I) 8 (24,2%) ; II) 7 (22,5%)</p> <p>Recidiva: I) 11 (34%) ; II) 9 (30%)</p> <p>Deterioro de función renal: I) 4 (12,5%); II) 3 (10%)</p> <p>Doble creatinina P: I) 2 (6,3%) ; II) 3 (10%)</p> <p>IRCT o Muerte: I) 0; II) 4 (13%); RAR 13% (1 – 25). Mayor número de infecciones y amenorrea en el grupo CF.</p>	<p>MMF tiene una eficacia equivalente a CF iv, con un mejor perfil de seguridad.</p> <p>Fortaleza: diseño</p> <p>Debilidad: pocos casos.</p> <p>Nivel de evidencia:</p>

CF = ciclofosfamida ; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato de mofetilo; PRED= prednisona; RAR = reducción absoluta del riesgo; RR = riesgo relativo.

que parecen mostrar **que el MMF puede constituir, también, una buena intervención en casos severos de NL proliferativa difusa o casos refractarios o con frecuentes recidivas al utilizar CF, pero esta alternativa no ha sido estudiada con ECC y por tanto presenta un bajo nivel de evidencia (NE 4 ; C)**

Los problemas comentados, hacen que no pueda clasificarse esta intervención en el nivel más alto de la escala de evidencia, correspondiéndole **un nivel 2b, con un grado de recomendación B**, lo que hace necesario la realización de más estudios para aclarar definitivamente el problema propuesto.

b) Micofenolato de mofetilo en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica

Contreras et al, en el año 2004²⁵ y Chang et al, en el 2005²⁶, publican ECC que abordan el problema del MMF en el tratamiento de mantenimiento de la NL. Ver un resumen de los trabajos en la tabla 3.

En el primer trabajo²⁵, los enfermos se aleatorizados a tres ramas (después de recibir todos el mismo tratamiento de inducción con 7 bolus de CF iv, durante 6 meses): continuación de la CF iv como tratamiento de mantenimiento en bolus trimestrales, azatioprina (1,2 mg/kg) o MMF (1-3 g/día). Todos los enfermos reciben tratamiento indefinidamente (1-3 años: mediana de seguimiento 25, 29 y 30 meses). Los tres grupos obtienen altas tasas de remisión (84, 85 y 80%) pero las recidivas son significativamente inferiores en el grupo MMF (15%) y azatioprina (31%) que en los que se tratan con CF iv (40%). Estos últimos, presentan también tasas superiores de amenorrea, infección y muerte. No hay diferencias significativas entre azatioprina y MMF. Concluyen, por tanto, que el tratamiento de mantenimiento con MMF o azatioprina es más eficaz en el mantenimiento de la remisión que la CF, con un mejor perfil de seguridad con menos efectos secundarios.

El trabajo de Chang²⁶ es una ampliación del estudio de inducción que hemos descrito previamente, en el que analiza la eficacia del MMF frente a CF oral en el tratamiento de inducción de la NL. Ahora se incluyen más enfermos y el análisis se prolonga durante un periodo de mantenimiento de 2 años, con una mediana de seguimiento de 5 años. De nuevo se constatan un alto porcentaje de remisiones completas, con un número similar de recidivas (39 y 30%), pero con una mayor incidencia de

infecciones, amenorrea y alopecia en el grupo tratado con CF, en el que también se encuentran los dos únicos casos de muerte descritos en esta serie.

A nuestro juicio, los resultados de las dos series son claros, con un periodo suficiente de observación. Los principales inconvenientes es que ambas incluyen el estudio de un número pequeño de casos y que la comparación del MMF en el estudio de Chang²⁶ se establece con CF oral, que implica una alta dosis acumulativa, de difícil justificación en un estudio de mantenimiento.

Por otra parte, el estudio de Contreras²⁵ no resuelve las ventajas relativas de MMF o azatioprina, aspecto de gran trascendencia dada la gran diferencia de costo que implica el tratamiento con uno u otro fármaco.. El Grupo Europeo de Estudio de Lupus tiene en marcha un estudio (el ensayo MAINTAIN), que pretende resolver esta importante cuestión²⁷.

Al tratarse de dos ECA con evidente heterogeneidad clínica (entre otras razones, en uno la rama de mantenimiento con CF se realiza por vía oral y en el otro por vía venosa en bolus), en este caso, no nos ha parecido correcta la agregación de los trabajos para la realización de un metanálisis.

Por todo ello, consideramos que el Micofenolato de mofetilo es una medicación adecuada para el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica (NE1 b ; A).

El ECC de Contreras y cols²⁵ muestra, también, **mejores resultados en el tratamiento de mantenimiento con azatioprina que con CF (NE 1 b ; A), pero aún carecemos de un estudio que realice una análisis comparativo entre los dos fármacos (MMF vs AZA).**

No obstante, persisten muchos problemas no resueltos, como el comportamiento a seguir en la recidiva y el tiempo de mantenimiento del fármaco. En este sentido, la experiencia en trasplantados demuestra que el MMF puede mantenerse por un tiempo prolongado con un grado adecuado de seguridad.

2. Plasmaféresis en el tratamiento de inducción de las formas severas de NL

El tema de la plasmaféresis en el tratamiento de inducción de las formas severas de NL ha sido bien estudiado en el ECA publicado por Lewis y col²⁸, que resu-

Tabla 4. Plasmaféresis en el tratamiento de inducción de la NL severa

Artículo	Situación basal	Intervención	Principales resultados	Observaciones
1) Lewis 1992 (28) Prospectivo Aleatorizado Controlado en grupos paralelos Multicéntrico	86 Enfermos con LES y NL clase IV con IR severa Seguimiento: 136 semanas	I Tratamiento estándar CF iv + MP iv + Pred (N=46) II Tratamiento estándar + plasmaféresis (N=40) Plasmaféresis (3L) 3/semana x 4 semanas	No diferencia significativas I vs II: remisión: 14 (30%) vs 16 (40%) RAR 10 (-11 – 30) IRCT: 8 (17%) vs 10 (25%) RAR 8 (-10 – 25) Exitus: 6 (13%) vs 8 (20%) RAR 7 (-11 – 23)	La plasmaféresis no mejora los resultados del tratamiento con CF-Cortic. en casos de NL severa. Fortaleza: diseño Nivel de evidencia:

mimos en la tabla 4. Se trata de un estudio multicéntrico, bien diseñado y realizado donde se aleatorizan 86 enfermos con formas graves de nefritis lúpica a recibir o no tratamiento de inducción con plasmaferesis en adición al tratamiento estándar con bolus iv de CF y metilprednisolona, seguidos por prednisona oral. Los autores no encuentran diferencias significativas entre los dos grupos en relación a la tasa de recidiva, desarrollo de insuficiencia renal terminal o muertes. Algunos autores aconsejan la utilización de plasmaferesis en casos severos de NL, pero esta intervención —que podría justificarse en casos refractarios como tratamiento compasivo— no está avalada por ensayos clínicos consistentes. Puede **pues descartarse, que la plasmaféresis juegue un papel significativo en el tratamiento de inducción de la NL (NE 1 b ; A).**

3. Ciclosporina

A pesar del tiempo transcurrido desde su primera utilización, se han realizado muy pocos ECA que comparan el tratamiento de la NL con ciclosporina (CsA) frente al tratamiento convencional con Prednisona y CF. En la búsqueda realizada por nosotros, solo encontramos 5 ECC, de los cuales 3 está escritos en idioma chino y solo los conocemos en forma de resumen en inglés.

El trabajo más riguroso del que disponemos, es el publicado por Fu y cols²⁹, un ECA realizado en población pediátrica, que compara la evolución de 40 niños con nefropatía lúpica clase III (n = 9), IV (n = 24) o V (n = 7), que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con: ciclosporina 5 mg/kg/día (grupo experimental, n = 20) o ciclofosfamida, 2 mg/kg y prednisona, 2 mg/kg (grupo control, n = 20). Encuentran un descenso significativo y equivalente de la proteinuria en ambos grupos, con mantenimiento de la función renal medida por creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina. Lo más importante de este trabajo consiste en la objetivación del considerable ahorro de esteroides que se produce en el grupo de ciclosporina, lo que implica una mejora significativa del ritmo de crecimiento en los niños tratados en esta rama terapéutica.

Por otra parte, encuentran que el CH₅₀ no disminuye en el grupo tratado con CsA, por lo que consideran que la CsA sola puede no controlar la actividad sistémica de la enfermedad, como había sido puesto de manifiesto en la serie de Fuetren y cols³⁰, que estudió la evolución de 13 pacientes tratados con ciclosporina (dosis media 5 mg/kg) durante 12 meses. Observan una reducción del índice de actividad en 8/13 enfermos (62%), pero sin que disminuyan significativamente los niveles de ANA, anti-DNA o complemento. Aprecian datos de nefrotoxicidad por CsA en el 50% de los enfermos, que se controla al suspender la droga, e hipertensión arterial en el 46% de los casos. Al suspender la CsA se observan recidivas en el 62% de los enfermos. En la serie de Tokuda³¹ los niveles de ANA disminuyen en el 80% de los enfermos y los anti-DNA en el 50%.

Para analizar si la adición de pequeñas dosis de corticoides mejora el problema descrito anteriormente del mantenimiento de actividad lúpica al tratar con CsA, Dammacco y cols³², aleatorizan 18 enfermos a recibir CsA (dosis inicial 5 mg/kg, descendiendo paulatinamente) como único fármaco o asociada a prednisona (0,5-1 mg/kg reduciendo 5 mg/día cada 2 semanas cuando se consigue la remisión clínica). Encuentran un mayor índice de remisión y disminución del índice de actividad en los enfermos tratados con CsA y corticoides. No miden evolución proteinúrica.

Del ECA de Yin³³ solo disponemos un resumen en inglés. Los autores distribuyen al azar a 15 enfermas con nefropatía lúpica, a ser tratadas con CsA a dosis bajas o ciclofosfamida en bolus iv asociadas a esteroides. Encuentran una disminución similar de proteinuria en ambos grupos (más precoz en el grupo con CsA), concluyendo que la adición de CsA en el tratamiento puede disminuir la necesidad de esteroides y evitar el efecto tóxico de la Ciclofosfamida.

En consecuencia, puede concluirse que la **Ciclosporina asociada a esteroides es una alternativa útil en el tratamiento de mantenimiento de la NL (nivel de evidencia 2b, B), favoreciendo la remisión y manteniéndola mientras persiste el tratamiento, pero a costa de un importante cortejo de efectos secundarios**, especialmente la inducción de nefrotoxicidad crónica, incluso a dosis bajas e hipertensión³⁴⁻³⁸. Su principal papel ha consistido en favorecer el ahorro de esteroides, especialmente en niños, favoreciendo su crecimiento³², pero hoy esto puede ser conseguido utilizando otros inmunosupresores con un mejor perfil de seguridad.

Los trabajos observacionales, especialmente las series prospectivas, no son útiles para dilucidar el problema que estamos planteando: comparación de la CsA como alternativa a la CF en el tratamiento de la NL. Sin embargo, sí lo son para analizar resultados de los mismos en distintos contextos clínicos y valorar efectos secundarios. Hemos encontrado 6 estudios^{31,34-38} prospectivos no controlados que estudian 10 o más enfermos. Son series muy heterogéneas en su diseño (en unos casos tratan enfermos con nefropatía lúpica que presentaron una mala respuesta previa al tratamiento con corticoides y citostáticos, en otros casos son series de LES con o sin nefropatía o series pediátricas etc) y en el tiempo de evolución que analizan. Probablemente por esta razón, los resultados obtenidos son muy variables: remisión de la proteinuria (completa o incompleta) del 10%³¹ al 94%³⁴. Los niveles de filtrado glomerular medidos por creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina se mantienen, en general, estables durante el tratamiento con CsA, pero se describen episodios de nefrotoxicidad entre el 10 y el 30% y otros síntomas de toxicidad ciclosporínica como HTA, hiperplasia gingival etc. Además, el índice de recidiva al suspender el fármaco es alto (18-20%)³¹⁻³⁹. En resumen, la CsA ha sido una alternativa útil, en ciertos contextos clínicos, como fármaco de mantenimiento de la NL, aunque probablemente hoy haya sido superada por otros inmunosupresores.

4. Tacrolimus

Recientemente se ha publicado un pequeño estudio piloto no controlado, en el que se utiliza tacrolimus en el tratamiento de inducción de la NL. En él se estudian prospectivamente 9 casos, de los cuales se obtiene remisión completa en 6 (67%) y remisión parcial en 2 (22%) con 1 caso de resistencia completa (11%). Es decir resultados iniciales que pueden ser similares a los obtenidos con CF. Naturalmente se trata de **un estudio preliminar con un bajo nivel de evidencia (Nivel de Evidencia 4, C)**, que debe ampliarse con ECA.

5. Everolimus

No hay ninguna evidencia clínica. Solo se ha utilizado, con resultados alentadores, en formas de lupus experimental murino.

6. Rituximab

Existe una importante evidencia experimental acerca del papel central que juegan los linfocitos B en la patoge-

nia del LES. Esto explica el interés por conocer los resultados de utilizar en el LES rituximab, un anticuerpo monoclonal IgG1 anti CD₂₀, del que se tiene amplia experiencia como parte del armamentarium terapéutico del linfoma.

Rituximab se ha utilizado en formas severas de LES, incluidos unos 50 casos publicados (en forma de casos clínicos o pequeñas series) de formas refractarias de nefritis lúpica. El tratamiento utilizado ha sido heterogéneo, tanto en la dosis utilizada como su asociación a CF, corticoides u otros inmunosupresores y en el tiempo de mantenimiento. En conjunto, se ha obtenido un tasa de respuesta cercana al 80%, la mitad de estos casos como remisiones completas. La tasa de recidiva es superior al 50%, aunque se describen casos que persisten en remisión mas de un año después de aplicado el tratamiento. En las revisiones de Sifakis⁴⁰ y en la de Thatayatikom⁴¹ se describen detalladamente estos casos descritos. Sin embargo, carecemos de ECA que comparen la eficacia relativa de rituximab frente a CF en el tratamiento de inducción de la NL. Por tanto **el nivel de evidencia actualmente es muy bajo (Nivel 4, C)**, que quizá sean mejorados por alguno de los ECA abiertos, que investigan este tema.

Bibliografía

- Albert DA. Does corticosteroid therapy affect survival of patients with SLE? *Arthritis Rheum* 1979;22:945-53.
- Pollak VE, Dosekun AK. Evaluation of treatment in lupus nephritis: effects of prednisone. *Am J Kidney Dis* 1982;2 (Suppl 1):170-7.
- Levels of Evidence of the Center for Evidence Based Medicine.- Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
- DT Felson, J Anderson. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984;311:1528-1533.
- Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29(2):193-199.
- Flanc RS et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
- Flanc RS et al. Tratamiento de la nefritis lúpica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley).
- Illei GG et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.
- Korbet SM et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904-914.
- Chan TM et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-272.
- Yee CS et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis *Ann Rheum Dis* 2004 May;63: 525-529.
- Austin HA et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614.
- Boumpas et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis *Lancet* 1992;340:741-745.
- Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*; 2001;135:248-257.
- Gourley MF et al. Methyl - prednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996;125:549-557.
- Houssiau FA et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.
- Chan TM et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000 ;343:1156-1162.
- Ginzler EM et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-2228.
- Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005;10:504-510.
- Cross J et al. Renal Association Clinical Trials Subcommittee. Mycophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis *Nephron Clin Pract* 2005;100:c92-1.
- Pisoni CN et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005;32:1047-1052.
- Alvarez L et al: Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Nefrologia* 2002;22:24-32.
- Banos I et al. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis refractory to cyclophosphamide. *Med Clin* 2002;30;119:738-742.
- Navas-Parejo A et al. Response to mycophenolate mofetil in a case of lupus nephropathy resistant to cyclophosphamide IV and cyclosporin. *Nefrologia* 2001;21(5):516-517.

25. Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350:971-980.
26. Chan TM et al. Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *JASN* 2005;16:1076-1084.
27. Houssiau FA et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:3934-3940.
28. Lewis EJ et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Department of Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL. *N Engl J Med*. 1992;21;326:1373-1379.
29. Fu LW et al. Clinical efficacy of cyclosporin a neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria *British J Rheum* 37:217-221.
30. Feutren G et al. Effects of cyclosporine in severe systemic lupus erythematosus *J Pediatr* 1987;111:1063-1068.
31. Tokuda M et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 1994;37: 551-558.
32. Dammacco F et al. A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:67-73.
33. Yin PD, Yang XY. A clinical study on low dose cyclosporin A in the treatment of lupus nephritis. *Zhonghua nei ke za zhi* [Chinese journal of internal medicine]. 1994; 33: 684-686.
34. Fever H et al. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 1989;9 Suppl 1:57-60.
35. Manger K et al. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *J Rheumatol* 1996;35:669-675.
36. Tam LS et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM* 1998;91:573-580.
37. Dostal C et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 7 1998; 7:29-36.
38. Caccavo D et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1997;40:27-35.
39. Mok CC et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-817.
40. Sfrikakis PP et al. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future *Current Opinion in Rheumatology* 2005;17:550-557.
41. Thatayatikom A, White JW. Rituximab: A promising therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2006;5:18-24.

Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología: Guías clínicas

R. ALCÁZAR y C. QUEREDA por el Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología

La toma de decisiones en la práctica clínica implica integrar el conocimiento disponible sobre los diferentes problemas de salud con las fuerzas implicadas en el proceso asistencial, habitualmente en un escenario en el que se dispone de poco tiempo para esta toma de decisiones.

Esta integración no representa problema alguno en aquellos problemas de salud bien definidos y estudiados, en los que las respuestas están habitualmente bien establecidas. Sin embargo, en otras circunstancias la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas varían mucho de un facultativo a otro. Esta *variabilidad en la práctica clínica* se debe en la mayoría de los casos a la incertidumbre que rodea al proceso asistencial, bien por falta de evidencia sobre la utilidad de determinados procesos diagnósticos o terapéuticos, bien por falta de actualización sobre la evidencia disponible en un momento dado¹. Esta situación se complica si tenemos en cuenta el crecimiento exponencial de información científica que se ha producido en los últimos años y la mayor accesibilidad a esta información a través de los avances tecnológicos, lo que prácticamente imposibilita poder abarcar todos los nuevos conocimientos que van surgiendo sobre un problema concreto y su análisis de una forma efectiva y ágil para poder tomar la mejor decisión ante cada situación clínica².

Se necesita, por tanto, disponer de un sistema de información sencilla en su localización y comprensión, adecuada al problema, válida, precisa, aplicable al paciente concreto y accesible en el punto de atención al paciente³. Las guías de práctica clínica (GPC) son una de las respuestas que se han planteado a esta necesidad de facilitar el trabajo de recogida y síntesis de la evidencia científica con la opinión de los profesionales y su utilización ante problemas clínicos concretos.

La definición de las GPC más utilizada es la propuesta en 1990 por el «Committee to Advise the Public Health Service on Practice Guidelines del Institute of Medicine» de los EEUU, según la cual las GPC serían «directrices desarrolladas de forma sistemática que ayudarían a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones referentes a las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico determinado»⁴. El ob-

jetivo final es sentar recomendaciones flexibles que mejoren la calidad de las decisiones clínicas, disminuyendo la variabilidad profesional y mejorando el coste-efectividad del cuidado sanitario⁵. Esta última característica hace que las GPC sean de especial interés no solo para el clínico, sino para los gestores sanitarios que buscan en las GPC instrumentos que les ayuden a justificar el uso de personal y medios, así como mecanismo que permita optimizar los recursos y aumentar la eficiencia de la práctica clínica.

Hay varios tipos de GPC en función de la metodología desarrollada en su elaboración: basadas en la opinión de expertos; basadas en el consenso; basadas en la evidencia⁶. Estas últimas son las de mayor calidad y las que más cumplen los criterios de validez, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad, claridad, documentación y desarrollo a través de una búsqueda sistemática de la literatura⁷. Sin embargo, la mayoría de las GPCs publicadas no tienen estas características y muchas de sus recomendaciones siguen basándose en las opiniones de expertos. Por otra parte las GPC deben distinguirse de otras herramientas que ayudan a la toma de decisiones clínicas como son los protocolos y las vías clínicas⁶.

Sin embargo la GPCs tiene diversos problemas que están sin resolver, que son consecuencia de una inadecuada programación y desarrollo de las guías⁸ y que se detallan a continuación:

- Falta de rigor científico. Como se ha mencionado, las GPC basadas en la evidencia deben alejarse de las opiniones de expertos que sólo deben emplearse para rellenar aquellos aspectos en las que no hay evidencia suficiente para responder a algunas de las dudas que puedan plantearse en la práctica clínica.

- Falta de estructuración clínicamente útil. Las GPCs deben desarrollarse de forma secuencial y aportar en cada uno de sus apartados el grado de evidencia disponible, que señala la importancia de cada una de las recomendaciones, destacando los riesgos y beneficios de la intervención frente a la no intervención y si existen alternativas útiles o no, así como el coste beneficio, si es mensurable, de la recomendación y su fortaleza⁸.

– No constituyen reglas fijas, sino que sus proposiciones deben integrarse en las circunstancias de cada área sanitaria en concreto, lo que implica esfuerzos locales por adaptación al medio de cada GPC y de comunicación con los usuarios que pueden demandar determinadas actuaciones que la infraestructura sanitaria no puede abordar⁹.

– Falta de evaluación tanto de su implementación, como de su actualización. En toda GPC deberían establecerse los mecanismos que permitan conocer si se está utilizando en la práctica clínica, lo que se traduciría en una disminución de su variabilidad. También debe de establecerse un calendario periódico de revisión y actualización de la misma.

Por último la principal limitación de las GPC radica en el hecho de que un mal diseño puede llevar a que las recomendaciones sean erróneas, lo que eso conlleva de perjuicio para los pacientes y para los profesionales¹⁰.

GPCS y Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN

La importancia creciente de las GPCs tanto por su número como por su trascendencia en la modificación de hábitos de conducta hace que sea uno de los apartados en los que este grupo de trabajo de la S.E.N. va

a desarrollar su actividad. Los objetivos que nos planteamos en este sentido son los siguientes:

- Informar sobre las GPCs relacionadas con la Nefrología que hay disponibles, con una opinión crítica y metodológica de cada una de ellas.
- Facilitar el acceso a las GPCs nefrológicas disponibles.
- Generar conocimiento crítico sobre las GPCs, destacando cuáles son sus criterios de calidad y cómo efectuar una lectura crítica de las GPCs.
- Generar «autoridad» que permita que el Grupo de Trabajo pueda ser instrumento asesor en el desarrollo de nuevas GPCs de la S.E.N.

Las herramientas que a través del Grupo de Trabajo se están ya poniendo en marcha son de dos tipos y tendrán su máxima expresión en la Web específica de este grupo de trabajo y consisten en:

- Ofrecer herramientas metodológicas que permitan facilitar la elaboración de GPCs basadas en la evidencia en todos sus fases de estructuración, desarrollo y evaluación.
- Facilitar la formación que permita realizar una lectura crítica de las distintas GPCs disponibles.
- Recopilación de las distintas GPCs de la especialidad nefrológica que actualmente existen, ordenadas por temas y por institución responsable de las distintas guías. En la medida de lo posible se realizará un análisis crítico de las mismas. Un resumen de las principales GPCs se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Enlaces A de guías de práctica clínica de interés nefrológico

Guías	Institución	Enlace	Número de guías (abril 06)
K-DIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	http://www.kdigo.org	1
K-DOQI	National Kidney Foundation	www.kidney.org	12
EBPG	European Renal Association	http://www.ndt-educational.org/guidelines.asp	4
SEN	Sociedad Española de Nefrología	http://www.senefro.org	6
CARI	Australian and New Zealand Society of Nephrology (ANZSN)	http://www.cari.org.au/CARI_guidelines.php	15
CSN	Canadian Society of Nephrology	http://csnscn.ca/english/professional%20practice/guidelines/default.asp?s=1	4
UK-CKD	The Renal Association	http://www.renal.org/Standards/standards.html	5
Fisterra	Particulares	http://www.fisterra.com/guias2/no_explor/categorias.asp#Nefrologia	5
RECOPILATORIOS DE GPCS			
National Guideline Clearinghouse (USA)		http://www.guideline.gov	1899
National Electronic Library for Health (UK)		http://libraries.nelh.nhs.uk/guidelinesFinder	+ 1500

Bibliografía

1. Gómez de la Cámara A. Medicina basada en la evidencia. Implicaciones en atención primaria. En: Gómez de la Cámara A, ed. Manual de Medicina Basada en la Evidencia. Madrid: Carpio; 1998. p 15-24.
 2. McNeil BJ. Hidden Barriers to improvement in the quality of care. *N Eng J Med* 2001;345:1612-1619.
 3. García Gutiérrez J, Bravo Toledo R. Guías de Práctica Clínica en Internet. *Aten Primaria* 2001;28:74-79.
 4. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a new Agency*. Institute of Medicine. Washington, D. C.: National Academic Press; 1990, p 58.
 5. Grimshaw JM, Rusell IT. Achieving health care gain through clinical guidelines II: ensuring guidelines change medical practice. *Quality in Health Care* 1994;3:45-52.
 6. Casariego E, Briones E, Costa C. Qué son las guías de práctica clínica (GPC). *Guías Clínicas* 2005; 5 sup1:1.
 7. Institute of Medicine. *Guidelines for Clinical Practice: From development to use*. Washington DC: National Academy Pr; 1992.
 8. Schekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596.
 9. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating uidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-416.
 10. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-530.
-
-

Diálisis Peritoneal Basada en la Evidencia. (I) Fundamentos

G. DEL PESO, M. A. BAJO y R. SELGAS

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario la Paz. Madrid.

La provisión de diálisis peritoneal (DP) por un servicio de Nefrología debe incluir todas las modalidades de tratamiento de la enfermedad renal, incluyendo la hemodiálisis (HD) y el acceso al trasplante renal. Cualquier equipo médico utilizado en estas unidades debe cumplir con todos los requerimientos de seguridad, especificar que su uso está destinado a la DP, en caso de que así sea, y llevar la marca CE para indicar que cumple con las exigencias esenciales de la directiva sobre dispositivos médicos 93/42/EEC.

En el desarrollo de este artículo ha influido la publicación de las Guías Europeas de Buena Práctica de Diálisis Peritoneal, en las cuales los autores han participado¹. Estas guías recogen tanto el conocimiento que puede ser considerado Evidencia A como todo otro conocimiento que debe ser considerado en las categorías B y C. En lo que se refiere a conceptos científicamente logrados, queremos decir que hemos considerado para hacerlos equivalentes a la evidencia A aquellos demostrados mediante metodología científica bien aplicada en los tres niveles o modelos: el celular, el animal y el humano.

La iniciación de la diálisis peritoneal

No existe ningún estudio capaz de dar soporte cuestionable al momento apropiado y exacto del declinar de la función renal idóneo para iniciar DP, tanto para el grupo en general como para cualquiera en particular. El sentido común clínico (estimando situación de estado de volumen extracelular y equilibrio ácido-base, presión arterial, estado general, estado nutricional, y valores de filtrado glomerular inferiores a 6 ml/min) sigue marcando la pauta. Por las necesidades de maduración del catéter peritoneal, se recomienda

que éste sea colocado antes de sentar la indicación de diálisis^{2,3}.

Los sistemas para diálisis peritoneal

Los sistemas con doble bolsa deben ser preferidos por ser más eficientes en la prevención de peritonitis (Evidencia A). Si no estuvieran disponibles, los sistemas en Y son preferibles a los sencillos con pincho, porque también son más eficientes en la prevención de peritonitis (Evidencia A). Si un paciente tuviese que usar un sistema de pincho, sería recomendado que lo hiciera con dispositivos desinfectantes para lograr la misma eficiencia (Evidencia B)⁴⁻⁸.

Acceso peritoneal: El catéter

Tipo de catéter

Ningún catéter ha demostrado ser más eficaz en prevenir infecciones que los rectos de Tenckhoff clásicos⁹ (Evidencia A). Los catéteres de uno o dos dacron tienen similar supervivencia e incidencia de complicaciones¹⁰ (Evidencia A).

Utilización del catéter

Entre la inserción del catéter y el comienzo de la DP deben transcurrir al menos dos semanas. Una vez implantado, se puede realizar un lavado peritoneal con solución de diálisis, pero no es estrictamente necesario. No hay consenso en la periodicidad de los lavados peritoneales o en la solución a utilizar hasta el inicio de la diálisis.

Método de implantación y profilaxis preoperatoria

La profilaxis antibiótica previa a la colocación del catéter peritoneal, con vancomicina o una cefalosporina de

Correspondencia:

Dra. G. del Peso

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz

P.^º Castellana, 261. 28046 Madrid

E-mail: gpeso.hulp@salud.madrid.org

1ª o 2ª generación vía intravenosa, disminuye el riesgo de peritonitis¹¹ (Evidencia A).

Las diferentes técnicas de implantación de catéteres (quirúrgica, laparoscópica o percutánea) tienen resultados comparables¹² (Evidencia A). La técnica de Moncrief (entierro subcutáneo del catéter) no se asocia con menores complicaciones¹³.

Cuidados del orificio de salida

La prevención de las infecciones de orificio es su principal objetivo.

Los portadores nasales de *S.aureus* tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones por este germen. La profilaxis antibiótica contra *S.aureus* ha demostrado ser eficaz en reducir las infecciones por este microorganismo¹⁴ (Evidencia A), recomendándose el uso de pomada de mupirocina, bien intranasal¹⁵ o pericatéter. El uso prolongado de mupirocina puede inducir la aparición de resistencias.

La utilización diaria en el orificio de salida de crema de gentamicina reduce también las infecciones de orificio y peritonitis por gram negativos, con eficacia similar a la mupirocina en la prevención de infecciones por *S.aureus*¹⁶ (Evidencia A). No hay datos sobre resistencias con el uso de gentamicina. Por ello no hay consenso en qué casos utilizar cada una, debiéndose valorar en función de la relación coste/beneficio en cada centro.

Infecciones del orificio de salida y retirada de catéter

La clasificación de Twardowski debe ser utilizada de forma estandarizada para la valoración del orificio de salida del catéter¹⁷. La realización de una ecografía del túnel subcutáneo puede diagnosticar una infección oculta del túnel¹⁸.

La retirada del catéter por infección de orificio debe considerarse en los siguientes supuestos:

- peritonitis asociada causada por el mismo germen, excepto si es un estafilococo coagulasa negativo
- infecciones del orificio refractarias al tratamiento antibiótico
- o recidivantes, por el mismo germen

Complicaciones mecánicas

Los problemas de pared abdominal (hernias, escapes subcutáneos) requieren la transferencia transitoria a HD (cuatro semanas) o como alternativa la diálisis peritoneal automática (DPA) con bajo volumen y en decúbito.

Las obstrucciones del catéter deben tratarse con cambios posturales, laxantes o desobstrucción con heparina o uroquinasa. En desplazamientos de catéter, la maniobra alfa ha demostrado ser eficaz¹⁹.

Soluciones para diálisis peritoneal

Glucosa y productos de degradación de glucosa (PDGs)

El uso de altas concentraciones de glucosa en los líquidos de DP se ha relacionado con la aparición de efectos adversos a nivel sistémico (hiperglucemia, hipuperinsulinismo, obesidad, hiperlipemia)²⁰. Además, la glucosa es tóxica por se, afectando a la viabilidad y funcionalidad de las células peritoneales, favoreciendo la formación y acumulación de productos de la glicosilación avanzada (AGEs) y condicionando la aparición de alteraciones funcionales de la membrana peritoneal. Todos estos problemas condicionan la bioincompatibilidad de estas soluciones^{21,22,23}. El uso de soluciones bioincompatibles deteriora la membrana peritoneal a largo plazo. La glucosa, el pH ácido y los PDG (formados durante el proceso de esterilización) son considerados los principales agentes etiológicos del fallo de ultrafiltración (UF) tardío²⁴.

La introducción de los sistemas de doble cámara, ha permitido la utilización de soluciones bajas en PDG, disponibles actualmente con diferentes tampones (bicarbonato, lactato o mezcla de ambos). Estudios in vitro y en animales de experimentación han demostrado un menor daño estructural en la membrana peritoneal con las nuevas soluciones (disminución de depósitos de AGEs, menor fibrosis submesotelial) y un mayor grado de bioincompatibilidad de las mismas^{25,26}.

En estudios clínicos, el uso de líquidos bajos PDGs o sin glucosa mejora los marcadores de integridad mesotelial^{27,28,29,30} (aumento de CA-125, disminución de ácido hialurónico) (Evidencia A) e induce menos transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial³¹, si bien hay datos contradictorios con otros parámetros (aumento de procolágeno y fibronectina), que deben ser aclarados. Algunos estudios también han demostrado un aumento del transporte de solutos y una disminución de la UF durante el uso de estas soluciones^{30,32}. Los efectos beneficiosos a largo plazo del uso de estas soluciones no han sido aún demostrados.

Icodextrina

Las soluciones con icodextrina 7,5% tienen la capacidad de mantener la UF de forma sostenida durante tiempos de permanencia prolongados. Dos estudios randomizados han mostrado su capacidad para obtener una UF similar al de la glucosa al 3,86%³³ y superior al de glucosa 2,27%³⁴ en pacientes en DP continua ambulatoria (DPCA) (Evidencia A). Diversos estudios controlados han mostrado su utilidad para conseguir una UF superior a la obtenida con soluciones con glucosa durante el intercambio diurno en pacientes en DPA^{34,35,36,37,38} (Evidencia A).

Su eficacia es superior cuando hay un incremento de la superficie vascular como es el caso de pacientes

con fallo severo de UF³⁹ o durante los episodios de peritonitis⁴⁰. Estos pacientes con alto transporte peritoneal tienen mayor riesgo de sobrecarga de volumen. Dos estudios randomizados han demostrado la utilidad de las soluciones con icodextrina en estos pacientes, disminuyendo el peso seco, el agua extracelular y la hipertrofia ventricular izquierda^{41,42} (Evidencia A).

Las concentraciones séricas de maltosa están elevadas en los pacientes que utilizan soluciones con icodextrina³³ por lo que no se recomienda su uso más de una vez al día. Algunos de los efectos relacionados con su uso son la aparición de pseudohiponatremia⁴³, falso aumento de los niveles de glucosa cuando se usan métodos basados en la glucosa deshidrogenasa para su determinación⁴⁴ y disminución de los niveles de amilasa en sangre⁴⁵. También se han descrito reacciones cutáneas por hipersensibilidad a la icodextrina⁴⁶ y aparición de peritonitis con cultivo negativo⁴⁷.

Aminoácidos

Las soluciones disponibles contienen una mezcla de aminoácidos (AA) esenciales y no esenciales al 1,1% y su poder osmótico es semejante al de la glucosa al 1,36%. Sus efectos sobre el estado nutricional son controvertidos, aunque su eficacia parece incrementarse en el caso de pacientes desnutridos^{48,49}. Un estudio randomizado no ha observado cambios en los niveles de albúmina ni prealbúmina, aunque sí un incremento en los niveles de IGF-1 (insulin-like growth factor)⁵⁰. El uso de estas soluciones puede incrementar los niveles sanguíneos de urea y disminuir los de bicarbonato, especialmente cuando se utiliza más de una bolsa diaria⁵¹. Por ello, deben ser utilizadas junto con soluciones con alto contenido en lactato o bicarbonato. El uso combinado de soluciones con AA y bicarbonato tiene efectos anabólicos en pacientes en DPA⁵². Las guías europeas recomiendan considerar su uso en pacientes desnutridos y no utilizar más de una bolsa al día para evitar la aparición de síntomas urémicos o el desarrollo de acidosis metabólica⁵³ (Evidencia B).

Tampones y pH

La acidosis metabólica debe ser corregida para evitar los efectos catabólicos con ella relacionada⁵⁴. Un estudio randomizado en DPCA ha demostrado que la normalización de los niveles séricos de bicarbonato mejora el estado nutricional⁵⁵ (Evidencia A).

El lactato es el tampón más utilizado en DP, existiendo soluciones con concentraciones de 35 o 40 mmol/l. Con niveles de 35 mmol/l muchos pacientes presentan una ligera acidosis metabólica⁵⁶, reduciéndose este porcentaje cuando los niveles son de 40 mmol/l⁵⁷. El bicarbonato sódico es el tampón ideal ya que presenta un pH más fisiológico y no requiere procesos metabólicos intermedios. Actualmente existen soluciones que utilizan como tampón

bicarbonato o mezclas de bicarbonato y lactato y ambas requieren un sistema de doble cámara para su preparación. Un estudio randomizado utilizando soluciones con concentraciones de bicarbonato de 34 mmol/l ha observado una mejor corrección de la acidosis que con las de lactato 35 mmol/l⁵⁸. Las soluciones con mezclas de bicarbonato y lactato (25 y 15 mmol/l, respectivamente) corrigen mejor la acidosis que las que llevan concentraciones de lactato de 40 mmol/l^{59,60,61} (Evidencia A). Con ambos tipos de soluciones no se han observado efectos indeseables a nivel local ni sistémico y su empleo se ha relacionado con la disminución del dolor asociado con la infusión del líquido de diálisis⁶². No obstante, es necesario monitorizar los niveles de bicarbonato en estos pacientes y evitar el desarrollo de alcalosis metabólica por sus posibles efectos nocivos⁵³.

La combinación de lactato y pH bajo determina en parte la bioincompatibilidad de las soluciones utilizadas en DP. Alteraciones en la viabilidad y funcionalidad de las células peritoneales, así como efectos deletéreos sobre la membrana peritoneal a medio plazo han sido descritos⁶³. Una de las ventajas de las soluciones con bicarbonato es su mayor biocompatibilidad observada, como lo demuestran los datos sobre la mejoría de la viabilidad y funcionalidad de las células peritoneales^{64,65}.

Concentraciones de calcio y magnesio

El contenido en calcio de las soluciones de DP debe ser prescrito de forma individualizada. El uso de soluciones con concentraciones de calcio de 1,75 mmol/l es una fuente de calcio para los pacientes en DP. La utilización de quelantes cálcicos en estos pacientes se ha asociado con hipercalcemia⁶⁶ y riesgo de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos⁶⁷. Dos estudios randomizados han demostrado que el empleo de soluciones con bajo contenido en calcio (1-1,25 mmol/l) reduce el riesgo de hipercalcemia, permitiendo el uso de quelantes cálcicos^{68,69} (Evidencia A). Sin embargo, es importante vigilar el desarrollo de hipocalcemia⁷⁰. Además, un estudio prospectivo ha demostrado que el uso de soluciones con calcio 1,25 mmol/l puede inducir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario⁷¹. Este dato ha sido confirmado recientemente en un estudio randomizado utilizando ambas soluciones en el que se ha observado un incremento de los niveles de parathormona (PTH) sin modificaciones en la histomorfometría ósea tras un año de seguimiento en pacientes tratados con bajo calcio⁷².

Las soluciones de DP disponibles tienen un contenido de magnesio de 0,25-0,75 mmol/l. Concentraciones de 0,75 mmol/l pueden ocasionar hipermagnesemia, concentraciones de 0,25 mmol/l reducen los niveles plasmáticos de magnesio⁷³. La hipermagnesemia puede disminuir los niveles de PTH y favorecer el desarrollo de enfermedad ósea dinámica⁷⁴. Se recomienda el uso de soluciones con bajo contenido en magnesio en pacientes con hipoparatiroidismo (Evidencia B).

Función de la membrana peritoneal: medición y trastornos

El transporte peritoneal comprende el intercambio de agua y de solutos a través de la membrana peritoneal, mediante mecanismos convectivo (inducido por gradiente osmótico) y difusivo, respectivamente. Ambos son parámetros medibles y caracterizan funcionalmente la membrana en cada momento. Su alteración puede comprometer la situación clínica del paciente.

El principal objetivo de la DP a largo plazo es la preservación de la membrana peritoneal. El fallo del transporte de agua o capacidad de UF constituye, junto con las peritonitis, la causa más frecuente de salida de la técnica, por incapacidad de manejo del volumen.

Es conocido que la sobrecarga de volumen es un factor independiente de mortalidad en pacientes en DP⁷⁵. Existen estudios que afirman que el control de la tensión arterial es mejor en DP que en HD⁷⁶ y que la función renal residual se mantiene más tiempo en DP que en HD⁷⁷.

Evaluación de la membrana peritoneal

Debe incluir la evaluación del transporte de agua y pequeños solutos. El test de equilibrio peritoneal con solución al 3,86% aporta información sobre ambos⁷⁸. Para la evaluación del transporte difusivo de solutos el método ideal, aunque no obligado, es la estimación del coeficiente de transferencia de masas (MTC).

Diagnósticos y tipos de fallo de UF

Se ha consensuado la definición del fallo de UF como la UF neta menor a 400 cc tras cuatro horas de permanencia de una solución de 2000 ml de glucosa al 3,86/4,25%⁷⁹.

La función peritoneal en las fases de inicio de la DP es muy variable y no siempre cumple el paradigma de que a más transporte de solutos menor transporte de agua⁸⁰. Polimorfismos del gen IL-6 CC y GC se asocian a mayor permeabilidad peritoneal al inicio de la DP⁸¹. Durante el primer año el transporte peritoneal de pequeños solutos y de agua tiende hacia la normalización⁸².

El fallo de UF es la alteración del transporte peritoneal más frecuente, pudiendo asociarse a diferentes patrones de transporte de solutos:

– Bajo (D/P creatinina < 0,5): Es raro y se da en esclerosis peritoneal o en adherencias.

– Medio-bajo o medio-alto (D/P Cr 0,51-0,8): factores mecánicos, aumento de absorción linfática o disfunción de aquaporinas. La prevalencia real de las dos últimas no es conocida. No hay evidencias del aumento de absorción linfática con el tiempo en DP. No hay evidencias histológicas de que los canales tipo aquaporina disminu-

yan con el tiempo, lo que sugiere que sea su función la que está alterada.

– Alto (D/P Cr > 0,81): durante peritonitis o por fallo de UF tipo I. Este último es la causa más frecuente de fallo de UF y puede ser:

- Adquirido: El transporte de solutos y agua permanece estable en la mayoría de pacientes a largo plazo sin peritonitis, pero en un 20-30% se observa un aumento progresivo del transporte de solutos y un descenso de la ultrafiltración, generalmente a partir del 3-4º año⁸³.

- * Temprano (antes del 3º año en DP): No hay datos de función peritoneal iniciales que pronostiquen su posterior aparición.

- * Tardío (más de 3-4 años en DP): Asociado a peritonitis⁸⁴ y excesivo uso de soluciones con glucosa⁸⁵. Un 20-30% de pacientes con más de 3-4 años en DP lo desarrollan. La alteración del transporte de agua es un factor más que contribuye al fallo de UF tardío⁸⁶.

- Inherente: Afecta al 10-20% de pacientes⁸⁷. Indica el grupo con verdadera intolerancia a la DP si persiste al final del primer año. Se ha relacionado con mayor prevalencia de diabetes y mayor edad.

Etiopatogenia del fallo de UF

La exposición a soluciones bioincompatibles y las peritonitis son la causa principal del deterioro de la membrana peritoneal a largo plazo. La glucosa, los PDGs y el pH ácido son considerados principales agentes etiológicos del fallo de UF tardío²⁴. Las peritonitis aceleran el deterioro de la membrana peritoneal, sobre todo las graves (*S aureus*, *P aeruginosa* y hongos) y las que acumulan muchos días de inflamación local. En determinados pacientes (diabéticos o pacientes con peritonitis tardías tras largas estancias en DP), la pérdida de UF es más acentuada tras el episodio de peritonitis⁸⁸.

Correlación morfo-funcional

La biopsia peritoneal es la referencia pero es invasiva y por tanto ha sido practicada a modo de orientación y confirmación. La correlación entre las alteraciones morfológicas y las alteraciones de la función de la membrana peritoneal no están del todo bien definidas. En la DP a largo plazo las lesiones más frecuentes son la ausencia de mesotelio, fibrosis submesotelial, vasculopatía y aumento del área vascular peritoneal⁸⁹. La fibrosis del peritoneo aparece con el tiempo en todos los pacientes en DP. Existen evidencias de que la transición epitelio-mesenquimal (TEM) de la célula mesotelial (transformación de la célula mesotelial en fibroblasto) está presente en algunos pacientes en DP⁹⁰ (Evidencia A) y estudios animales han demostrado que constituye la lesión inicial del proceso de fibrosis peritoneal⁹¹. En la patogenia de la fibrosis peritoneal⁹² se han implicado múltiples moléculas, entre ellas TGF- β , VEGF, FGF y CTGF.

Correlación citológico-histológica

La citología del efluente peritoneal ha sido propuesta como representativa de la histología «funcional», pero no en estudios diseñados para ello⁹⁰.

Se debe progresar en esta línea de conocimiento, siempre basada en la adecuada obtención de la información: correlaciones intensas entre determinaciones realizadas en tejido, citología y efluente peritoneales. Estos serán los verdaderos marcadores de lesión o de reacción⁹³

Diagnóstico diferencial de la sobrecarga de volumen en DP

Es primordial el diagnóstico precoz. Ante un paciente en DP con sobrecarga de volumen la primera medida es descartar causas reversibles (incumplimiento, problemas mecánicos...). Posteriormente la realización de un test de función peritoneal es indispensable para el diagnóstico.

Tratamiento de sobrecarga crónica de volumen en DP

La monitorización periódica del balance de fluidos es obligada en todos los pacientes en DP⁹⁴, incluyendo el control del estado de hidratación, función renal residual (FRR), registro de la UF (al menos bimensual) y test de equilibrio peritoneal (al menos uno anual).

Se indicará restricción hidrosalina si se precisa. La furosemida puede contribuir al aumento del volumen urinario, aunque no a la preservación de la FRR⁹⁵. Se recomienda control estricto de glucemia en diabéticos.

En pacientes con fallo de UF tipo I:

- Numerosos estudios han demostrado la eficacia del uso de icodextrina en los intercambios de permanencia prolongada en el aumento de la UF y el control de volumen en pacientes con alto o medio-alto transporte de solutos^{41,42,96} (Evidencia A).

- Acortar los tiempos de permanencia, preferiblemente usando DPA.

- Descanso peritoneal (transferencia transitoria a HD) durante un mes. Puede recuperar la capacidad de UF⁹⁷, sobre todo si se realiza de forma precoz⁹⁸, además de disminuir el transporte de solutos. Estudios animales han demostrado que revierte los cambios anatómicos asociados al fallo de UF. No altera el transporte en pacientes sin fallo de UF.

El uso combinado de soluciones más biocompatibles ha demostrado mejoría en la preservación de la membrana peritoneal y constituye el futuro de la DP⁹⁹, aunque hay datos que sugieren un aumento del transporte de pequeños solutos con estas soluciones. Estudios *in vitro* y en animales de experimentación han demostrado menor daño estructural en la membrana peritoneal con las nuevas soluciones (disminución de

depósitos de AGEs, menor fibrosis submesotelial²⁶). La icodextrina y el bicarbonato estimulan la proliferación *ex vivo* de la célula mesotelial¹⁰⁰.

El uso de heparina intraperitoneal ha demostrado su eficacia en el funcionamiento de la membrana peritoneal¹⁰¹, por su efecto antiproliferativo y antiangiogénico, además de su capacidad de remover AGEs del peritoneo. Se recomienda su uso durante los descansos peritoneales, hemoperitoneos y durante peritonitis. La esclerosis peritoneal puede progresar a pesar de la suspensión de la DP. Por ello se recomienda también la heparinización peritoneal durante 6-12 meses tras la suspensión de DP por fallo de UF, y retirada de catéter posterior.

Peritonitis esclerosante

Comprende un amplio espectro de lesiones de fibrosis peritoneal, con distintos estadios evolutivos. La esclerosis peritoneal encapsulante es la fase final del proceso de lesión de la membrana peritoneal¹⁰² y es la complicación más seria en los pacientes en DP por su elevada mortalidad. La prevalencia real de esclerosis peritoneal solo podría conocerse disponiendo de biopsias peritoneales en todos los pacientes, activos o no, en DP. Su prevalencia es baja pero su incidencia aumenta con el tiempo en DP. Existen controversias sobre si es o no una entidad relacionada con la esclerosis o fibrosis simple, presente en casi todos los pacientes con el tiempo en DP.

Tanto las peritonitis como las soluciones bioincompatibles y el alto transporte peritoneal adquirido han sido relacionados con el riesgo de desarrollo de peritonitis esclerosante¹⁰³.

No hay actualmente ninguna herramienta de diagnóstico precoz, aunque la detección de estados pre-esclerosos es primordial para instaurar un tratamiento precoz. Su diagnóstico definitivo es histológico.

Tras el diagnóstico se requiere la transferencia a HD, si es posible con retirada tardía del catéter, tras heparinización peritoneal durante 6-12 meses.

No existe actualmente un tratamiento eficaz de la esclerosis peritoneal, aunque los inmunosupresores han evidenciado en casos aislados alguna mejoría. Existen datos esperanzadores con el tamoxifeno^{104,105}, antiestrógeno que parece disminuir la tasa de complicaciones y la mortalidad en estos pacientes. Estudios prospectivos randomizados son necesarios para evaluar su auténtica eficacia.

Diálisis peritoneal automática: modalidades e indicaciones

La DPA se caracteriza por el uso de una cicladora para su realización y se diferencia de la DPCA en la utilización de tiempos de permanencia más cortos y mayor número de intercambios. Las modalidades más empleadas son la DP continua cíclica (DPCC) o DPA con día húmedo, la DP

intermitente nocturna (DPIN) o DPA con día seco y la DP tidal (DPT) o en marea en la que se produce un vaciamiento parcial del volumen prescrito por intercambio y puede realizarse con cualquiera de las otras dos.

Indicaciones de la DPA

La elección entre DPA y DPCA debe estar basada en la preferencia del paciente y en su propio estilo de vida. Un estudio randomizado comparando la calidad de vida entre ambas técnicas mostró que la DPA proporciona significativamente más tiempo libre durante el día al paciente, pero los trastornos del sueño son más frecuentes. No obstante, al final del estudio había una gran preferencia subjetiva por la DPA¹⁰⁶.

La DPA está indicada en pacientes que necesitan disminuir la presión intraabdominal ya sea por problemas de pared o por sensación de distensión abdominal¹⁰⁷ (Evidencia B). En estos casos es recomendable disminuir el volumen diurno o prescribir el día seco e incrementar, si es necesario, el volumen nocturno para conseguir aclaramientos adecuados. No existen datos concluyentes sobre la mayor o menor incidencia de hernias en pacientes en DPA y DPCA^{108,109,110}.

Los pacientes con bajo transporte peritoneal se benefician de tiempos de permanencia más largos y consiguen mejores aclaramientos con DPCA. Los pacientes con alto transporte peritoneal se benefician de tiempos de permanencia cortos y en ellos está especialmente indicada la DPA para conseguir una UF suficiente¹¹¹. En estos casos la absorción de glucosa está aumentada por lo que existe una pérdida rápida del gradiente osmótico con el consiguiente descenso de la UF neta. La utilización de tiempos de permanencia cortos en estos pacientes conlleva un menor aclaramiento de creatinina y de otros solutos de mayor peso molecular, especialmente si se prescribe el día seco¹¹². Este hecho es especialmente relevante si se prescribe DPIN en pacientes sin FRR por lo que esta técnica no es recomendable en estos casos¹⁰⁷ (Evidencia B). El problema en esta situación puede ser el balance de líquido positivo obtenido durante el tiempo de permanencia largo si se utilizan soluciones con glucosa. Diversos estudios controlados han mostrado que la utilización de icodextrina durante este periodo consigue una UF superior a la obtenida cuando se utilizan soluciones con glucosa^{34,35,37,38,113} (Evidencia A).

La DPA es la técnica ideal para pacientes sin FRR, especialmente si son altos o medio-altos transportadores,

siendo la DPCC la modalidad de elección¹⁰⁷ (Evidencia B). En el caso que el paciente tenga una gran superficie corporal puede ser necesario prescripción un intercambio diurno adicional para conseguir aclaramientos adecuados^{114,115}. Un reciente estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, que incluye 177 pacientes anúricos, ha demostrado que estos pacientes pueden ser tratados satisfactoriamente con DPA y que la supervivencia en estos casos se asocia con la UF basal y no con el aclaramiento de creatinina ni la permeabilidad de la membrana peritoneal¹¹⁶.

Modalidades de DPA

La DPCC es la modalidad de elección en pacientes en DPA. La DPT está indicada en pacientes con dolor relacionado con la infusión o el drenaje del líquido de diálisis o en aquellos que presenten drenajes lentos o incompletos durante la posición supina para evitar la aparición de alarmas que interfieran con el descanso nocturno¹⁰⁷ (Evidencia B). En estas situaciones basta prescribir un volumen tidal del 80-90%. Diversos estudios han mostrado que la DPT no consigue incrementar los aclaramientos peritoneales y conlleva un mayor coste debido a la utilización de mayores cantidades de líquido de diálisis^{117,118}.

La DPIN debe ser utilizada sólo de forma excepcional. Los posibles candidatos serían pacientes con pequeña superficie corporal, alto transporte peritoneal con aclaramiento adecuado de solutos y con FRR¹⁰⁷ (Evidencia B).

Prescripción de DPA

La prescripción de la DPA debe realizarse de forma individualizada y estar basada en las características funcionales de la membrana peritoneal, la superficie corporal y la FRR. El volumen total de líquido utilizado debe adecuarse a estas peculiaridades¹¹⁹. Se deben realizar estudios para evaluar el transporte peritoneal, siendo el test de equilibrio peritoneal el más utilizado¹²⁰. La monitorización periódica de estos parámetros en pacientes en DPA es fundamental para prescribir una correcta dosis de diálisis. El uso de programas informáticos de simulación puede ayudar a prescribir el tratamiento con DPA¹²¹, aunque es necesario medir regularmente el aclaramiento de solutos y la UF mediante la recogida del efluente peritoneal de 24 horas para evitar la prescripción de diálisis inadecuada¹²².

Bibliografía

1. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (suppl 9).
2. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, Bossuyt PMM. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival *Lancet* 2001;358:1046-1050.

3. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125-2132.
4. Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, Scalapogna A, Broccoli R, Graziani G, Brasa S, Ponticelli C. Prospective controlled trial of a Y-connector and disinfectant to prevent peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1983;2:642-644.

5. Churchill DN, Taylor DW, Vas SI (for Canadian CAPD Clinical Trials Group). Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): a multi-center randomized clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 1989;9:159-163.
6. Owen JE, Walker RG, Lemon J, Brett L, Mitrou D, Becker G. Randomized study of peritonitis with conventional versus O-set techniques in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992;12:216-220.
7. Cheng IK, Chan CY, Cheng SW, Poon JF, Ji YL, Lo WK, Chan DT. A randomized prospective study of the cost-effectiveness of the conventional spike, O-set, and UVXD techniques in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Petit Dial Int* 1994;14:255-260.
8. Monteon F, Correa-Rotter R, Paniagua R, Amato D, Hurtado ME, Medina JL, Salcedo RM, Garcia E, Matos M, Kaji J, Vazquez R, Ramos A, Schettino MA, Moran J. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: A randomized controlled trial. The Mexican Nephrology Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1998;54:2123-2128.
9. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2735-2746.
10. Eklund B, Honkanen E, Kyllonen L, Salmela K, Kala AR. Peritoneal dialysis access: prospective randomized comparison of single-cuff and double-cuff straight Tenckhoff catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2664-2666.
11. Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J, Patel D, Mitchell L, Tatro S. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1014-1019.
12. Gadallah MF, Pervez A, el-Shahawy MA, Sorrells D, Zibari G, McDonald J, Work J. Peritoneoscopic versus surgical placement of peritoneal dialysis catheters: a prospective randomized study on outcome. *Am J Kidney Dis* 1999;33:118-122.
13. Danielsson A, Blohme L, Tranaeus A, Hylander B. A prospective randomized study of the effect of a subcutaneously "buried" peritoneal dialysis catheter technique versus standard technique on the incidence of peritonitis and exit-site infection. *Perit Dial Int* 2002;22:211-219.
14. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1629-1638.
15. Perez-Fontan M, Garcia-Falcon T, Rosales M, Rodriguez-Carmona A, Adeva M, Rodriguez-Lozano I, Moncalian J. Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am J Kidney Dis* 1993;22:708-712.
16. Bernardini J, Bender F, Florio T, Sloand J, Palmmontalbano L, Fried L, Piraino B. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:539-545.
17. Gokal R, Ash SR, Helfrich GB, Holmes CJ, Joffe P, Nichols WK, Oreopoulos DG, Riella MC, Slingeneyer A, Twardowski ZJ. Peritoneal catheters and exit-site practices: toward optimum peritoneal access. *Perit Dial Int* 1993;13:29-39.
18. Kwan TH, Tong MK, Siu YP, Leung KT, Luk SH, Cheung YK. Ultrasonography in the management of exit site infections in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9:348-352.
19. Hevia C, Bajo MA, Aguilera A, del Peso G, Jiménez C, Celadilla O, Selgas R. Alpha replacement method for displaced peritoneal catheter: a simple and effective maneuver. *Adv Perit Dial* 2001;17:138-141.
20. Delarue J, Maingourd C, Couet C, Vidal S, Bagros P, Lamière F. Effects of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory patients versus healthy subjects. *Perit Dial Int* 1998;18:505-511.
21. Alobaidi HM, Coles GA, Davies M, Lloyd D. Host defense in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The effect of the dialysate on phagocyte function. *Nephrol Dial Transplant* 1986;1:16-21.
22. Bronswijk H van, Verbrugh HA, Heezius HCJM, Meulen J van der, Oe PL, Verhoef J. Dialysis fluids and local host resistance in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:368-373.
23. Topley N, Alobaidi HM, Davies M, Coles GA, Williams JD, Lloyd D. The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int* 1988;34:404-411.
24. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1046-1051.
25. Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Jorres A, Lage C, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, Grzegorzewska A, Ksiazek A, Liberek T, Lichodziejewska-Niemierko M, Majdan M, Rutkowski B, Stompor T, Sulowicz W. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:917-924.
26. Witowski J, Jorres A. Effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: clinical consequences. *Perit Dial Int* 2005;25 (suppl 3):S31-S34.
27. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001;59:348-357.
28. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A, Williams JD, Coles GA, Topley N; Bicarbonate/Lactate Study Group. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59:1529-1538.
29. Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, Plum J. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2101-2106.
30. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; Euro Balance Trial Group. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-418.
31. Do JY, Kim YL, Park JW, Cho KH, Kim TW, Yoon KW, Kim CD, Park SH, Han JH, Song IH. The effect of low glucose degradation product dialysis solution on epithelial-to-mesenchymal transition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25 (suppl 3):S22-S25.
32. Montenegro J, Saracho R, Martínez I, Muñoz R, Ocharan J, Valladares E. Long-term experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2006;26:89-94.
33. Mistry CD, Gokal R, Peers EM, and the MIDAS study group. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994;46:496-503.
34. Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR, and Icodextrin Study Group. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1055-1065.
35. Posthuma N, Wee PM ter, Verbrugh HA, Oe PL, Peers EM, Sayers J. Icodextrin instead or glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:550-553.
36. Woodrow G, Stables G, Oldroyd B, Gibson J, Turney JH, Brownjohn AM. Comparison of icodextrin and glucose solutions for the daytime dwell in automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1530-1535.
37. Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, Peeters J, Freida P, Struijk DG, Krediet RT, Grabensee B, Tranaeus A, Filho JC. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis – a controlled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2002;39:862-871.
38. Bajo MA, Selgas R, del Peso G, Castro MJ, Hevia C, Gil C, Costero C, Olea T, Jiménez C. Uso de icodextrina en el intercambio diurno en pacientes en diálisis peritoneal automática. Comparación con soluciones con glucosa. *Nefrología XXII*:348-355, 2002.

39. Wilkie ME, Plunt MJ, Edwards L, Brown CB. Icodextrin 7-5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 1997;17:84-87.
40. Posthuma N, ter Weel PM, Donker AJ, Peers EM, Oe PL, Verbrugh HA. Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2341-2344.
41. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimbürger O, Simonsen O, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2338-2344.
42. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, Gerlag PG, Hoorntje SJ, Wolters J, van der Sande FM, Leunissen KM. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int*. 2003;63:1556-1563.
43. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996;50:979-986.
44. Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Mesrez F, Germanos H, Dratwa M. A previously undescribed side effect of icodextrin. Overestimation of glycaemia by glucose analyser. *Perit Dial Int* 1998;18:603-609.
45. Schoenicke G, Grabensee B, Plum J. Dialysis with icodextrin interferes with measurement of serum amylase activity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1988-1992.
46. Wilkie ME, Brown CB. Polyglucose solution in CAPD. *Perit Dial Int* 1997;17 (suppl 2):S47-S50.
47. Tintillier M, Pochet JM, Christophe JL, Scheiff JM, Goffin E. Transient sterile chemical peritonitis with icodextrin: clinical, presentation prevalence and literature review *Perit Dial Int* 2002;22:534-537.
48. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B, Lim V, Brunori G, Leiserowitz M, Bier DM. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995;47:1148-1157.
49. Faller B, Aparicio M, Faict D, De Vos C, de Precigout V, Larroumet N, Guiberteau R, Jones M, Peluso F. Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1432-1437.
50. Jones M, Hagen T, Boyle CA, Vonesh E, Hamburger R, Charytan C, Sandroni S, Bernard D, Piraino B, Schreiber M, Gehr T, Fein P, Friedlander M, Burkart J, Ross D, Zimmerman S, Swartz R, Knight T, Kraus A Jr, McDonald L, Hartnett M, Weaver M, Martis L, Moran J. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 1998;32:761-769.
51. Arfeen S, Goodship THJ, Kirkwood A, Ward MK. The nutritional/metabolic effects of 8 weeks of continuous ambulatory peritoneal dialysis with 1.1% amino acid solution. *Clin Nephrol* 1990;33:192-199.
52. Tjong HL, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, van Dijk LJ, van der Wiel AM, van Egmond AM, Fieren MW, Swart R. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1486-1493.
53. Peritoneal dialysis guidelines. Peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (suppl 9):ix16-ix20.
54. Raich D, Channon SM, Scrimgeour CM, Daley SE, Wilkinson R, Goodship THJ. Correction of acidosis in humans with chronic renal failure decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993;265:E230-E235.
55. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H, Baker F, Johnstone J, James G, Troughton J, Bircher G, Walls J. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997;52:1089-1095.
56. Feriani M. Buffers: Bicarbonate, lactate and pyruvate. *Kidney Int* 1996;50 (suppl 156):S75-S80.
57. Kasimatis E, Maksich D, Jassal V, Bargman JM, Oreopoulos DG. Predictive factors of low HCO₃⁻ levels in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2005;63:290-296.
58. Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J, and the Bicarbonate CAPD Cooperative Group. A randomized multicenter long-term clinical study comparing a bicarbonate buffered CAPD solution with the standard lactate buffered CAPD solution. *Kidney Int* 1998;54:1731-1738.
59. Coles GA, Gokal R, Ogg C, Jani F, O'Donoghue DT, Cancarini GC, Maiorca R, Tranaeus A, Faict D, de Vos C. A randomized controlled trial of a bicarbonate and a bicarbonate/lactate containing dialysis solution in CAPD. *Perit Dial Int* 1997;17, 48-51.
60. Tranaeus A, for The Bicarbonate/Lactate study group. A long-term study of a bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution - clinical benefits. *Perit Dial Int*, 2000;20:516-523.
61. Miguel A, Bajo MA, Sánchez-Tomero JA, Fernández F, González M, del Peso G, Fernandez-Perpén A, García R, Frias I, Tranaeus A, Faict D, Hopwood A. Acidosis correction with a new 25 mmol/l bicarbonate/15 mmol/l lactate peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2001;21:546-553.
62. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, Wrege U, Grontoft KC, Larsson R, Berglund J, Tranaeus AP, Faict D. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998;53:1061-1067.
63. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD. (Eds.) *Textbook of Peritoneal dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000:565-584.
64. Plum J, Schoenicke G, Grabensee BG. Osmotic agents and buffer in peritoneal dialysis solution: monocyte cytokine release and in vitro cytotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1997;30:413-422.
65. Jörres A, Bender TO, Finn A, Witowski J, Fröhlich S, Gahl GM, Frei U, Keck H, Passlick-Deetjen J. Biocompatibility and buffers: effects of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int* 1998;54:2184-2193.
66. Davenport A, Goel S, MacKenzie JC. Audit of the use of calcium carbonate as phosphate binder in 100 patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:632-635.
67. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Druke TB, Horl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-731.
68. Johnson DW, Rigby RJ, McIntyre HB, Brown A, Freeman J. A randomized trial comparing 1.25 mmol/l calcium dialysate to 1.75 mmol/l calcium dialysate in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:88-93.
69. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E, collaborators of the peritoneal dialysis multicenter study group. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 1995;25:452-460.
70. Armstrong A, Beer J, Noonan K, Cunningham J. Reduced calcium dialysate in CAPD patients: efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1223-1238.
71. Buijsen CGM, Struijk DG, Huijgen AJ, Boeschoten EW, Wilink JM. Can low-calcium peritoneal dialysis solution safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 1996;16:497-504.
72. Sanchez C, Lopez-Barea F, Sánchez Cabezudo MJ, Bajo A, Mate A, Martinez E, Selgas R, for the Collaborators of the Multicenter Study Group. Low vs. standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1587-1593.
73. Nolph KD, Prowant B, Serkes KD, Morgan L, Baker B, Charytan C, Gham K, Hamburger R, Husserl F, Kleit S, McGuinness J, Moore H, Warren T. Multicentric evaluation of a new peritoneal dialysis solution with a high lactate and low magnesium concentration. *Perit Dial Bull* 1983;3:63-65.

74. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19:455-461.
75. Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, Bos WJ, Krediet RT. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int* 1999;55:1476-1485.
76. Saldanha LF, Weiler EWW, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. *AM J Kid Dis* 1993;21:184-188.
77. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B, Farrell PC. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991;37:598-604.
78. Pride ET, Gustafson J, Graham A, Spainhour L, Mauck V, Brown P, Burkart JM. Comparison of a 2.5% and a 4.25% dextrose peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 2002;22:365-370.
79. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, de Waart R, Hiralall J, Krediet RT. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995;48:866-875.
80. Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, del Peso G, Valdes J, Castro MJ, Sanchez S, Fernandez-Reyes MJ, Hevia C, Gil F, Aguilera A, Ortiz J, Alegre L, Alvarez V, Sanchez-Tomero JA. Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD; Questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* 2005;25:68-76.
81. Gillerot G, Goffin E, Michel C, Evenepoel P, Biesen WV, Tintillier M, Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Robert A, Devuyst O. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005;67:2477-2487.
82. Del Peso G, Fernandez-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirugeda A, Sanchez-Tomero JA, Selgas R. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1201-1206.
83. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, Del Peso G, De Alvaro F. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994;23:64-73.
84. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:498-506.
85. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodriguez-Carmona A, Vychytil A, Macnamara E, Ekstrand A, Tranaeus A, Filho JC; EAPOS Group. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription *Kidney Int*. 2005;67:1609-1615.
86. Smit W, van den Berg N, Schouten N, Aikens E, Struijk DG, Krediet RT. Free-water transport in fast transport status: a comparison between CAPD peritonitis and long-term PD. *Kidney Int*. 2004;65:298-303.
87. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Diaz C, Aguilera A, Hevia C. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*. 1998;5:168-178.
88. Selgas R, Paiva A, Bajo MA, Cirugeda A, Aguilera A, Diaz C, Hevia C. Consequences of peritonitis episodes appearing late during peritoneal dialysis (PD) in patients able to continue PD. *Adv Perit Dial* 1998;14:168-172.
89. Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT; Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003;64 (suppl 88c):S43-S49.
90. Yañez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, Alvarez V, Castro MA, del Peso G, Cirugeda A, Gamallo C, Sanchez-Madrid F, Lopez-Cabrera M. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med*. 2003;348:403-413.
91. Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, Kelly MM. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:425-436.
92. Oh KH, Margetts PJ. Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs*. 2005;28:129-134.
93. Breborowicz M, Pyda M, Polubinska A, Oreopoulos D. Limitations of CA-125 as an index of peritoneal mesothelial cell mass. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c46-51.
94. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoortjé SJ, van der Wall Bake AW, van der Sande FM, Leunissen KM. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:797-803.
95. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:1128-1133.
96. Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T, Nash K, Sorkin M, Mujais S. Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:546-554.
97. De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F, Bajo MA, Fernandez-Reyes MJ, Romero JR, Jimenez C, Miranda B, Selgas R. Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial* 1993;9:56-61.
98. Rodrigues A, Cabrita A, Maia P, Guimaraes S. Peritoneal rest may successfully recover ultrafiltration in patients who develop peritoneal hyperpermeability with time on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2002;18:78-80.
99. Le Poole CY, Welten AG, Weijmer MC, Valentijn RM, van Ittersum FJ, ter Wee PM. Initiating capd with a regimen low in glucose and glucose degradation products, with icodextrin and amino acids (NEPP) is safe and efficacious. *Perit Dial Int* 2005;25 (suppl 3):S64-S68.
100. Bajo MA, del Peso G, Castro MA, Cirugeda A, Castro MJ, Olea T, Costero O, Sanchez-Tomero JA, Diaz C, Selgas R. Pathogenic significance of hypertrophic mesothelial cells in peritoneal effluent and ex vivo culture. *Adv Perit Dial* 2004;20:43-46.
101. Sjolund JA, Smith Pedersen R, Jespersen J, Gram J. Intraperitoneal heparin reduces peritoneal permeability and increases ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1264-1268.
102. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20 (suppl 4):S43-S55.
103. Yamamoto R, Nakayama M, Hasegawa T, Miwako N, Yamamoto H, Yokoyami K, Ikeda M, Kato N, Hayakawa H, Takahashi H, Otsuka Y, Kawaguchi Y, Hosoya T. High-transport membrane is a risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis developing after long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment. *Adv Perit Dial* 2002;18:131-134.
104. Del Peso G, Bajo MA, Gil F, Aguilera A, Ros S, Costero O, Castro MJ, Selgas R. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial* 2003;19:32-35.
105. Summers AM, Clancy MJ, Syed F, Harwood N, Brenchley PE, Augustine T, Riad H, Hutchison AJ, Taylor P, Pearson R, Gokal Single-center experience of encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis for end-stage renal failure. *Kidney Int*. 2005;68:2381-2388.
106. Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P, Klem S, Almtoft B, Danielsen H, Meincke M, Friedberg M, Feldt-Rasmussen B: A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int* 1999;19:526-533.
107. Peritoneal dialysis guidelines. Automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (suppl 9):ix21-ix23.
108. Del Peso G, Bajo MA, Costero O, Hevia C, Gil F, Diaz C, Aguilera A, Selgas R. Risk factors for abdominal wall complications in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23:249-254.

- 109.** O'Connor JP, Rigby RJ, Hardie IR: Abdominal hernias complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1986;6:271-274.
- 110.** Hussain SI, Bernardini J, Piraino B: The risk of hernia with large exchange volumes. *Adv Perit Dial* 1998;14:105-107.
- 111.** Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R: Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20 (suppl 4):S5-S21.
- 112.** Nolph KD, Twardowski ZJ, Keshaviah PR. Weekly clearances of urea and creatinine on CAPD and NIPD. *Perit Dial Int* 1992;12:298-303.
- 113.** Woodrow G, Stables G, Oldroyd B, Gibson J, Turney JH, Brownjohn AM: Comparison of icodextrin and glucose solutions for the daytime dwell in automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1530-1535.
- 114.** Blake P, Burkart JM, Churchill DN, Daugirdas J, Depner T, Hamburger RJ, Hull AR, Korbet SM, Moran J, Nolph KD. Recommended clinical practices for maximizing peritoneal dialysis clearances. *Perit Dial Int* 1996;16:448-456.
- 115.** Juergensen PH, Murphy AL, Kliger AS, Finkelstein FO. Increasing the dialysate volume and frequency in a fixed period of time in CPD patients: the effect on Kpt/V and creatinine clearance. *Perit Dial Int* 2002;22:693-697.
- 116.** Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M and EAPOS group. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2948-2957.
- 117.** Rodríguez AM, Díaz NV, Cubillo LP, Plana JT, Riscos MA, Delgado RM, Herrera CM, Ribes EA, Molina FT, Heras MM, González AT, Canton CG, Fernández AR, Laborda EB, Zurita MN, Giron FF, Santana PS: Automated peritoneal dialysis: a Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2335-2340.
- 118.** Vychytil A, Lilaj T, Schneider B, Hörl WH, Haag-Weber M: Tidal peritoneal dialysis for home-treated patients: should it be preferred? *Am J Kidney Dis* 1999;33:334-343.
- 119.** Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC: Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4:1820-1826.
- 120.** Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-147.
- 121.** Vonesh EF, Burkart J, McMurray SD, Williams PF. Peritoneal dialysis kinetic modeling: validation in a multicenter clinical study. *Perit Dial Int* 1996;16:471-481.
- 122.** Burkart JM, Jordan JR, Rocco MV: Assessment of dialysis dose by measured clearance versus extrapolated data. *Perit Dial Int* 1993;13:184-188.
-

Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal

D. HERNÁNDEZ¹, J. PASCUAL², V. ABRAIRA³, V. LORENZO¹ Y C. QUEREDA²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. ²Servicio de Nefrología. ³Unidad de Bioestadística clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Aunque en la escala jerárquica de la evidencia los registros ocupan posiciones inferiores (fig. 1), los datos que proporcionan pueden ser muy útiles a la hora de su implementación en la práctica clínica diaria^{1,2}. Como parte de los estudios observacionales (EO), los registros aportan datos clínicos y epidemiológicos esenciales para conocer el estado de salud de la población, la calidad de los servicios sanitarios y el coste de los cuidados que estamos proporcionando³⁻⁶. Esta información nos puede ayudar a profundizar en los indicadores de salud y morbilidad que, a su vez, orientan a los agentes sanitarios para establecer prioridades y estrategias específicas en diferentes entidades clínicas. Al mismo tiempo, pueden incrementar el nivel de evidencia complementándose con los ensayos clínicos (EC) que en ocasiones carecen de un tamaño muestral suficiente, principalmente en el campo del trasplante renal (TX), para aportar conclusiones contundentes. Con estas premisas, es fundamental que los registros se diseñen con objetivos claros y precisos, y que evalúen sus resultados con rigor comparándolos con otros registros de similares características. Todo ello contribuirá a que los registros no sean meras bases de datos inaccesibles e ininteligibles, sino que generen información de interés general en el ámbito médico.

La necesidad de EO y registros en el campo del trasplante renal

En general, los EC constituyen el «patrón oro» de la evidencia a la hora de tomar decisiones clínicas en la prác-

tica médica habitual⁷. Sin embargo, algunas razones justifican la necesidad de llevar a cabo grandes EO y registros en el campo del TX para complementarlos con los EC.

Dada la optimización de las tasas de supervivencia del injerto tras el primer año del TX (alrededor del 90%), los EC pueden carecer del poder estadístico suficiente para detectar sutiles, pero importantes diferencias entre las distintas intervenciones terapéuticas que repercutan en la actividad asistencial. En los EC se emplean variables finales (*end-point*) intermedias («surrogate») como la tasa de rechazos agudos o la función renal, obviando como objetivo primario la supervivencia del injerto a corto y medio plazo. Asimismo, los EC se llevan a cabo en pacientes muy *seleccionados* bajo criterios de inclusión muy estrictos que pueden alejarnos de la realidad⁸. A título de ejemplo, los EC con modernos inmunosupresores (anticuerpos monoclonales antiCD-25 ó fármacos anti-mTOR) demuestran con un alto nivel de evidencia que disminuyen significativamente la tasa de rechazos agudos en pacientes muy seleccionados frente al grupo control. Sin embargo, no se ha observado aún que estos fármacos sean capaces de prolongar significativamente la supervivencia del injerto, posiblemente por la falta de potencia estadística de los mismos.

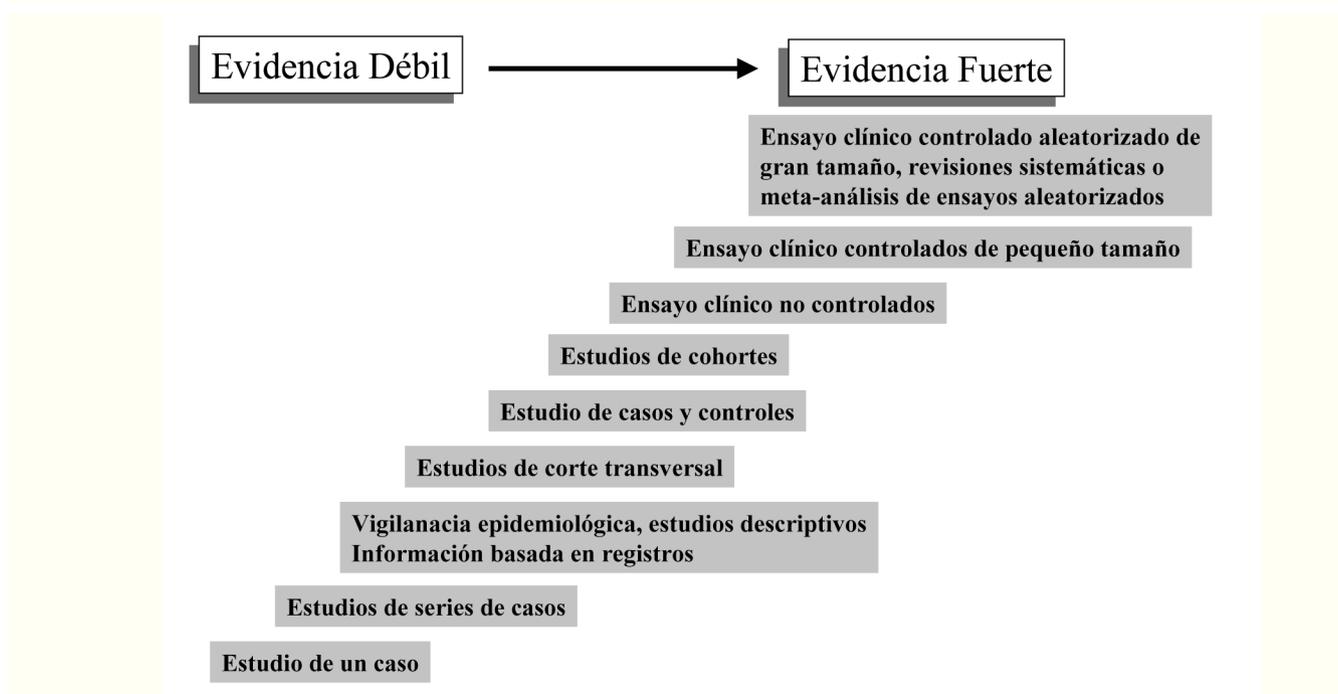
Asimismo, existe una gran variabilidad en el manejo clínico de los pacientes portadores de un injerto renal. La falta de consenso en las decisiones diagnósticas y terapéuticas de estos enfermos se debe, en buena parte, a un importante cuerpo de evidencia en algunas áreas del TX como la inmunosupresión inicial o la de mantenimiento, frente a otras como la nefropatía crónica del injerto o la enfermedad cardiovascular, que obviamente carecen de este respaldo científico.

Por otra parte, los EO son capaces de analizar el pronóstico de miles de pacientes proporcionando una visión real de los factores comórbidos que pudieran afectar el pronóstico. La comorbilidad de cualquier entidad clínica, incluida el TX, puede modificar el curso de la propia enfermedad y estratificar el riesgo de muerte. En la actualidad los EO y los grandes registros constituyen los pilares en la elaboración de los diferentes índices de comorbili-

Correspondencia:

Domingo Hernández
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n.
38320 La Laguna (Tenerife)
E-mail: domingohernandez@gmail.com

Figura 1. Escala de los diversos tipos de investigación clínica acorde a su fortaleza



dad⁹. El importante número de pacientes y condiciones comorbidas que incluyen durante un largo seguimiento representan las bases de tal afirmación.

Finalmente, la información que aportan los EO y los grandes registros internacionales es, en general, más accesible a través de su difusión en la red informática para su posterior aplicación en el campo del TX. Por el contrario, la disponibilidad de toda la información de los EC queda restringida, en general, a los propios líderes del EC, las instituciones sanitarias o la industria farmacéutica.

Con estos argumentos se infiere que los EC y los EO (registros, bases de datos, etc.) deben complementarse en el campo del TX para el óptimo manejo clínico de estos pacientes.

Tipos de EO

Básicamente, la investigación clínica se divide en dos grandes capítulos, dependiendo de que los investigadores realicen o no una determinada intervención: la investigación experimental y la investigación observacional¹⁰ (fig. 2). Centrándonos en los EO, el primer planteamiento debe considerar si se utiliza o no un grupo comparativo o control. Si así fuera, el estudio se denomina *analítico*. Por el contrario, si carece de grupo control se define como *descriptivo* con la particularidad de que éstos no permiten estudios de asociación.

El siguiente paso es determinar la dirección de los EO analíticos. Si el estudio propone el análisis del parámetro a medir (por ejemplo, la creatinina sérica) y el pronóstico

(por ejemplo, rechazo agudo) en el mismo tiempo, se denomina estudio *cross-sectional* (transversal). La comparación de la creatinina sérica entre los pacientes con y sin rechazo agudo sería un claro ejemplo de un estudio transversal. Este tipo de estudios proporciona una visión puntual de la población enferma y sana en el mismo tiempo. Esto permite detectar la presencia o ausencia de enfermedad y de una determinada exposición, proporcionando datos de prevalencia. Sin embargo, no aclaran la relación temporal entre el pronóstico y la exposición.

Si el estudio comienza con una exposición (por ejemplo, el tratamiento sustitutivo de la función renal: diálisis o trasplante renal) y se continúa el seguimiento durante años hasta alcanzar el pronóstico (muerte del paciente o del injerto) se denominan estudio de cohortes. Dependiendo de la temporalidad de los hechos pueden dividirse a su vez en: 1) estudio de cohortes prospectivo (temporalidad anterógrada): se empieza a observar una determinada exposición hasta que ocurra el evento; 2) estudios de cohortes retrospectivos o históricos: la secuencia de acontecimientos es la misma (exposición \pm evento), pero la exposición y el evento que observamos han ocurrido previamente; y 3) estudios mixtos que comparten un componente retrospectivo y otro prospectivo o concurrente (fig. 3). Este último tipo de estudio es útil en el caso de exposiciones cuyo efecto se produce tras largos periodos de tiempo. Con los estudios de cohortes se pueden calcular las tasas de incidencia, riesgo relativo y riesgos atribuibles. Sin embargo, para el análisis de eventos infrecuentes, este tipo de estudios puede durar años, con el consiguiente consumo de tiempo y recursos para su ejecución. En la tabla 1 se presentan algunas de las ventajas y limitaciones de los estudios de cohortes.

Figura 3. Temporalidad de los estudios de cohortes

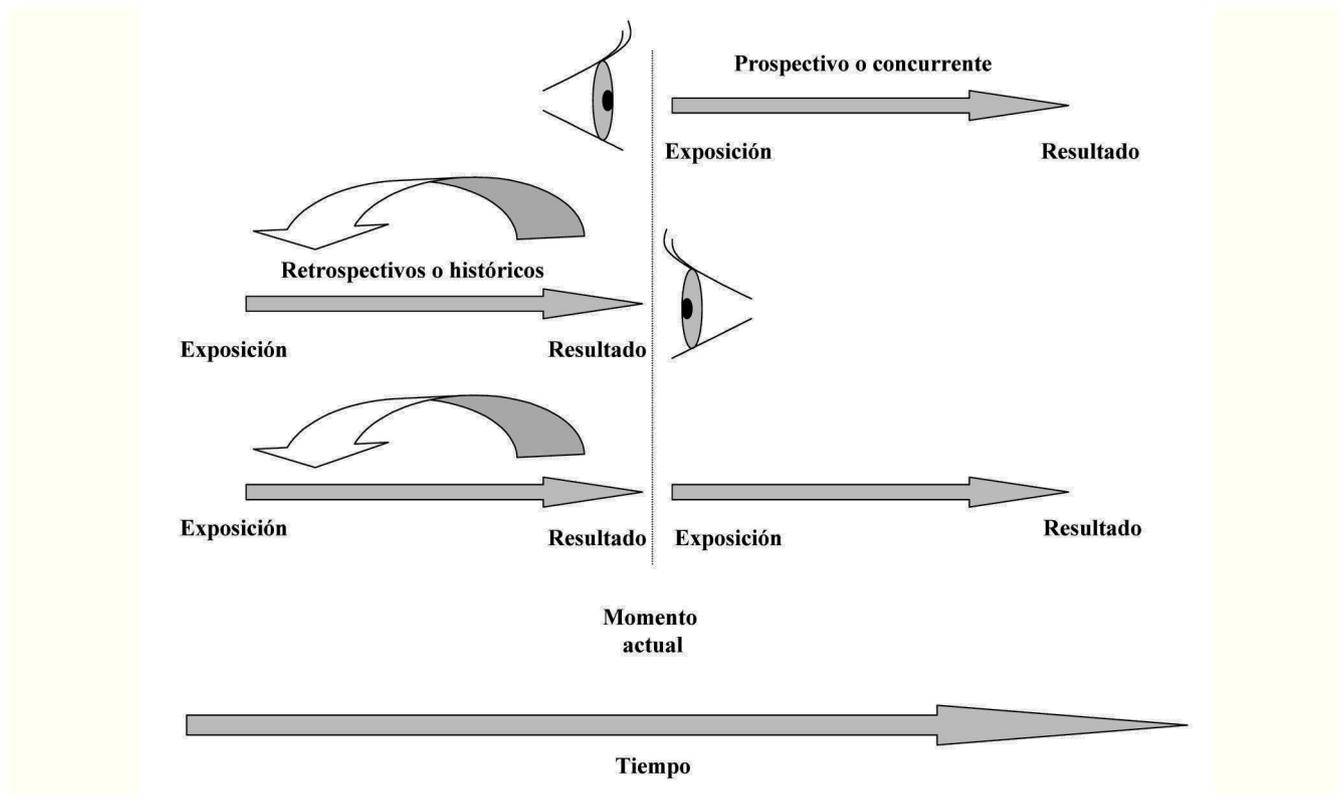


Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los estudios de cohortes

Estudio de cohortes	Estudio de casos-controles
En general de elevado coste	Relativamente de bajo coste
Tiempo de espera larga hasta resultados	Resultados rápidos
Población grande	Población relativamente pequeña
Útil para enfermedades frecuentes	Factible para enfermedades raras
Útil para exposiciones infrecuentes	No es útil para exposiciones infrecuentes
Posibilidad de pérdidas de seguimiento	Recopilación de toda la información
Pueden estudiar más de un pronóstico	En general, sólo exploran un pronóstico
Menos sensible a los sesgos	Sensible a los sesgos y factores de confusión
Se pueden calcular riesgo relativo y tasas de incidencia	Para calcular odds ratio

de EO no han sido confirmados posteriormente por EC. Estas premisas dejan entrever que los EO son muy vulnerables a factores de confusión («confounding factors»), principalmente por la visión retrospectiva inherente al propio EO. Afortunadamente, existen rigurosas herramientas estadísticas (análisis de regresión) que minimizan esta situación y proyectan a los EO y los grandes registros a niveles más altos en la escala jerárquica de la evidencia.

En los EC los criterios de inclusión y la randomización se aplican previamente a la obtención de los datos. Por el contrario, en los EO los criterios de inclusión se aplican con posterioridad. El tamaño de la muestra y la duración de los EC es notoriamente menor que en los EO, los cuales analizan miles de pacientes durante muchos años

de seguimiento (generalmente ≥ 10 años). Otra potencial ventaja de los EO es que carecen del efecto *drop out* o pérdida de información de los pacientes que ocurre durante el desarrollo de los EC. Esto puede dar lugar a sesgos, sobrestimaciones o infravaloraciones del efecto del tratamiento en dichos EC. Por último, en los EC se analizan variables finales predefinidas en tiempos específicamente determinados, mientras que en los EO se emplean potentes análisis de regresión (análisis de Cox o regresión logística) que detectan el efecto independiente de muchas variables pronósticas asociadas a un determinado pronóstico (supervivencia del paciente, injerto, etc.). En cualquier caso, los investigadores necesitan conocer qué factores no pueden ser explicados por estas

Tabla 3. Diferencias más importantes entre los EC y los EO

	Ensayos clínicos	Estudios observaciones/Registros
Objetivo	Medir la eficacia en condiciones controladas	Medir la efectividad. Condiciones de vida real
Población de estudio	Muy seleccionados	Población habitual. Condiciones de vida real
Criterios de inclusión. Randomización	Previos a la obtención de los datos	Posteriores a la obtención de los datos
Tamaño de la muestra	50-200 por grupo de tratamiento	Miles de pacientes en cada grupo
Duración	Generalmente 6-12 meses. A veces con estudio extensión	En general ≥ 10 años
Obtención de datos	Global y riguroso	Menos datos por paciente. Enviados por otros centros
Datos de costes	En general, puede ser recogido	Sólo disponible en algunos casos
Tipo de análisis	Análisis de variables finales (<i>end-points</i>) pre-definidas en tiempos concretos	Análisis de regresión que miden el efecto independiente de variables pronósticas
Accesibilidad	Generalmente sólo disponibles para los líderes de los EC	Más fácilmente disponibles

potentes herramientas. Con todo, los EO y registros recaban información muy valiosa de una ingente cantidad de pacientes, pero frecuentemente no especifican ni pormenorizan los detalles de tal información. De estos argumentos se deduce que EO y EC deben complementarse y aunar sus conclusiones para escalar niveles de evidencia y lograr el máximo rendimiento en la aplicación de sus resultados en pacientes con TX.

Calidad y validación de los registros

Los registros constituyen buenas herramientas para el análisis del pronóstico y las complicaciones en la población trasplantada. Obviamente, esto puede conducir a una optimización del cuidado de estos pacientes, a la vez que puede tener un impacto positivo sobre las políticas de trasplantes de diferentes regiones y países. En esta línea, existen diferentes registros nacionales e internacionales que recogen información de uno o más órganos^{5,6,11-17} con un denominador común a todos ellos: conseguir la calidad de los datos recogidos. En la tabla 4 se muestra información general sobre algunos de los registros de referencia con mayor impacto sanitario.

En general, la calidad de los registros depende de la inclusión de un grupo de pacientes representativo y de la veracidad de los datos recogidos. Esto implica que los datos sean completos, precisos y fiables^{18,19}. Idealmente, las bases de datos deberían incluir la totalidad de la población expuesta, pero en general esto no es factible. En cualquier caso, sería deseable, al menos, que los pacientes candidatos a ingresar en el registro fueran en realidad incluidos en la base de datos diseñadas para tal fin.

Pero, ¿cómo se puede asegurar la calidad de los registros? Para que un registro sea útil y válido debe reflejar la realidad de lo que ocurre en un determinado ámbito médico²⁰. Para alcanzar este propósito el primer paso consiste en la realización de un buen diseño del mismo con unos

objetivos claros y concretos: saber exactamente qué se registrará y para qué. En segundo lugar, es importante la creación de una base de datos, limitada en su tamaño, pero completa en cuanto a las variables que se quieran analizar. Asimismo, la recogida de datos debe llevarse a cabo en un entorno informático apropiado para facilitar el proceso de codificación y minimizar los errores de transcripción. Posteriormente, se deben activar los mecanismos de control de la calidad de los datos mediante la monitorización y el seguimiento estrecho de la recogida de estos datos. Básicamente, existen dos métodos para asegurar la calidad de los datos. El primero y más simple es analizar la calidad de los datos dentro de la misma base de datos (validez interna). Con ello, inicialmente detectaremos los valores perdidos (valores *missing*) y los valores incongruentes que son más preocupantes que los primeros. En efecto, los valores no congruentes pueden afectar más los resultados de un estudio epidemiológico que los valores perdidos. En otras palabras, en las grandes bases de datos es preferible tener un 5% de valores perdidos que 1,5% de valores incongruentes, de ahí la importancia de identificarlos. El segundo método para garantizar y validar la calidad de los datos radica en reproducir exactamente la recogida de datos de una parte de la muestra inicial y compararla con la muestra original (validez externa). El grado de acuerdo o concordancia entre las variables categóricas de las dos muestras será determinado por el índice *kappa*. De esta manera, un índice de *kappa* que se acerque a la unidad indicará una gran similitud entre las muestras y avalará, por tanto, la calidad de los datos.

A pesar de estas medidas, puede ocurrir que aún se cometan errores. Por ello, se hacen necesarias en ocasiones las auditorías de la veracidad de los registros, que comparan los datos contenidos en las propias bases de datos con los datos de las historias clínicas de los pacientes (auditorías externas). En este sentido, un estudio sobre el control de calidad del Registro Europeo de Trasplante Hepático en el que se auditó de modo aleatorio las bases de datos de 21 centros europeos (12 pa-

íses), comprobó que los datos en su gran mayoría eran fiables (1,5% de datos incongruentes y 5% de valores *missing*), así como los resultados científicos derivados de los mismos¹⁹. Los autores concluyeron en este trabajo que este método puede servir como modelo para auditar los registros y garantizar su calidad, lo cual puede ser extrapolable a registros de gran impacto sanitario como el Registro Americano de Trasplante (UNOS) o el Registro Colaborativo Europeo de Trasplantes, entre otros.

Herramientas estadísticas apropiadas para el análisis de registros y EO

Al margen de especificar una clara hipótesis de trabajo, la elección de modelos estadísticos apropiados es otro paso crucial para el análisis de los registros y el estudio de la supervivencia en el TX. Contrariamente a los EC, los EO y los registros son muy vulnerables a factores de confusión que pueden debilitar la contundencia de sus resultados. La asignación aleatoria que se produce en los EC pretende evitar la confusión introducida por el denominado sesgo de selección o de susceptibilidad. Existen tres métodos para controlar el sesgo de selección en los EO: estratificación-estandarización, los modelos de regresión y el índice de propensión. Estas herramientas tienen en común que sólo pueden controlar la confusión provocada por características observadas, a diferencia de la aleatorización que controla por las observadas y no observadas. En cualquier caso, con estas medidas se minimiza el efec-

to de las variables de confusión en la interpretación de los resultados de los registros y EO.

Básicamente, la estratificación consiste en realizar comparaciones en estratos homogéneos con respecto al factor cuyo efecto queremos eliminar. A título de ejemplo, para eliminar el efecto de la diabetes en una población dada podemos dividir la muestra en dos estratos: pacientes diabéticos y no diabéticos. El principal inconveniente de la estratificación es que resulta difícil de realizar cuando se necesita ajustar para muchas variables de confusión.

Otra forma de mejorar la comparación de los datos de supervivencia consiste en la aplicación de técnicas de estandarización, las cuales se emplean en multitud de registros de enfermos renales, incluido el TX²¹. Consisten en estimar la supervivencia para una determinada población que sea una mezcla predeterminada de los diferentes estratos de dicha población. Se puede calcular directamente estimando el promedio ponderado de la supervivencia en los diferentes estratos o usando el modelo de regresión de Cox.

La aplicación de las curvas de Kaplan-Meier (análisis univariado) deben ser la primera aproximación para el análisis de la supervivencia en pacientes con TX antes del empleo de los modelos de regresión. Con ello se pretende conocer la influencia individual de cada una de las variables que potencialmente pueden afectar la supervivencia. Sin embargo, cuando se comparan curvas de supervivencia no se puede cuantificar la diferencia ni se puede controlar para otras variables de confusión. El análisis multivariante (modelos de regresión) permite solucionar ambos obstáculos: cuantifica el efecto y controla para otros facto-

Tabla 4. Información sobre algunas de las bases de datos o registros de trasplantes con gran impacto sanitario

Registro/Base de datos	Información de órganos	Contenido y recogida de datos	Dirección electrónica
UNOS Scientific Registry Transplant Database (USA)	Riñón, hígado, páncreas, órganos torácicos y otros órganos sólidos	Basal, 6 meses y cada año hasta muerte o pérdida del injerto	www.unos.org
USRDS (USA)	Información sobre tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal	Datos demográficos, clínicos y económicos	www.usrds.org
Collaborative Transplant Study. (Coordinado por la Universidad de Heidelberg)	Riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón	Basal, 3, 6 y 12 meses post-trasplante. Posterrmente anualmente	www.ctstransplant.org
Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)	Insuficiencia renal crónica terminal trasplante de riñón	Basal y cada 6 meses	www.anzdata.org
European Liver Transplant Registry	Hígado	Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos	www.eltr.org
ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation	Órganos torácicos	Comparte datos con la UNOS, Eurotransplant y UK Transplant	www.isHLT.org/regist.htm
NAPRTCS The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study	Riñón	Datos del trasplante y el crecimiento	http://spitfire.emmes.com/study/pe

res de confusión²². En esencia, los modelos de regresión describen la relación entre dos variables, de manera que se pueda predecir el valor de una variable a partir de un valor conocida de otra ($y=a_0+a_1x$). Básicamente, el análisis multivariante consiste en la aplicación de la regresión lineal, la regresión logística y el modelo de Cox. En la tabla 5 se muestran los tipos de análisis de regresión y sus características más notorias. El modelo de Cox, denominado también de riesgos proporcionales, tiene en cuenta el tiempo que tarda en aparecer el evento, el cual es una variable dicotómica (presencia o ausencia de enfermedad u otro factor pronóstico), en función de covariables continuas o dicotómicas. En otras palabras, el modelo de Cox permite calcular el riesgo relativo del pronóstico en cuestión (variables dependiente), en función de posibles factores explicativas o de confusión (variables independientes) asumiendo que, a medida que transcurre el tiempo, el riesgo de los dos grupos que se están comparando varía de una forma proporcional el uno con el otro.

Los modelos de regresión, incluido el de Cox, pueden emplearse con dos objetivos: 1) *Predictivo*, en el que el interés del investigador es predecir lo mejor posible la variable dependiente (muerte, fallo del injerto, etc) en función de un conjunto de variables independientes (rechazos, función renal, etc) relacionadas mediante una ecuación matemática (es el propio modelo en sí mismo); y 2) *Estimativo*, en el que el interés radica en estimar la asociación de una o más variables independientes con la variable dependiente. En un análisis predictivo el mejor modelo es el que produce predicciones más fiables para una nueva observación. En un análisis estimativo el mejor modelo es el que produce estimaciones más precisas (intervalo de confianza más estrecho) para el coeficiente de la variable de interés. En ambos casos, se prefiere el modelo más sencillo posible (a esta forma de seleccionar modelos se le denomina *parsimonia*). Esto quiere decir que, en un modelo estimativo se puede excluir una variable «significativa», si no es una variable de confusión (el coeficiente de dicha variable no cambia) para la variable de interés. En general, la mayoría de las publicaciones de EO en el campo del TX muestran modelos estimativos para conocer el impacto de factores de riesgo sobre un pronóstico concreto (muerte, supervivencia del injerto, etc.).

Hay que tener en cuenta dos aspectos importantes en los modelos estimativos que pueden alterar los resultados: la confusión y la interacción. Existe confusión cuando la relación entre la variable de estudio y la supervivencia (pronóstico) difiere según se considere o no otra variable. A esta variable se le denomina variable de confusión para

la asociación. Contrastar la existencia de confusión requiere comparar los coeficientes de regresión en modelos diferentes, y si hay diferencias, existe confusión en cuyo caso la mejor estimación es la ajustada. En términos prácticos, lo habitual es considerar que hay confusión cuando la exponencial del coeficiente (*hazard ratio*) cambia en más del 10% tras la introducción de otra variable en el modelo. Existe interacción cuando la relación entre la variable y la supervivencia varía según los diferentes niveles de otras variables. Contrastar la existencia de interacción entre dos variables ($X_1 * X_2$) significa testar si el coeficiente b_3 de la interacción es cero (no hay interacción) o distinto de cero (existe interacción). En el caso de que exista interacción, los exponentes de los coeficientes b_1 y b_2 (*hazard ratio* de las variables X_1 y X_2) no significan nada y la asociación de las variables X_1 y X_2 con la supervivencia esta determinada por la expresión anterior (interacción). Las interacciones siempre deben investigarse con sentido biológico. Por último, en los modelos de regresión debe explorarse inicialmente la interacción y posteriormente la confusión.

De una manera práctica, los pasos a realizar en un análisis de Cox son:

a) Especificación del modelo máximo

El criterio para decidir qué variables formarán el modelo máximo lo establece el propio investigador, teniendo en cuenta que se deben incluir como máximo una variable por cada 10 eventos.

b) Especificación de un criterio de comparación de modelos y definición de una estrategia.

Los distintos modelos se comparan frecuentemente con el logaritmo del cociente de la verosimilitud (con el *logaritmo likelihood ratio*, modelos difieren «omnibus» según SPSS). Si los dos modelos difieren en una variable, los contrastes con este logaritmo (lcv) y el de Wald son equivalentes. Asimismo, en un análisis estimativo el criterio para incluir o excluir variables distintas a la de interés es por los cambios en los coeficientes y no por los cambios en la significación.

El siguiente paso consiste en establecer la estrategia de modelización o formas de desarrollar el modelo de regresión. Brevemente, estas estrategias se deben aplicar en función del tipo de estudios que queramos desarrollar y

Tabla 5. Tipos de análisis de regresión

Tipos de Análisis de Regresión	Variable dependiente (pronóstico o respuesta)	Variables independientes (predictores o variables explicativas)
Regresión lineal	Continua	Continuas y categóricas
Regresión logística	Categórica	Continuas y categóricas
Regresión de riesgos proporcionales de Cox	Tiempo al evento	Continuas y categóricas

consisten en: 1) Estrategia *Backward* o «hacia detrás» (la más recomendada para estudios predictivos). Se ajusta introduciendo el máximo número de variables que interese analizar y se van quitando de una en una en función de el menor grado de significación estadístico (mayor P ó menor lcv) ó en función de que sean o no «contendientes» (objetivo estimativo); 2) Estrategia *Forward* o «hacia delante». Se parte de una única variable (la mejor en términos de lcv ó de menor P) y se van introduciendo todas las demás variables hasta conseguir el modelo definitivo. La inclusión de variables se hace en función, también de que queramos un modelo predictivo o estimativo. Con esta estrategia pueden quedar variables «no significativas en el modelo»; y 3) Estrategia *Stepwise* o «paso a paso». Es una modificación de la anterior para evitar que una estrategia «hacia delante» quede con variables no significativas. Cada vez que se incluye una variable, se calculan los lcv s de todas las incluidas hasta ese momento como si fueran las últimas y variable con menor lcv no significativa, si la hubiera, se elimina.

En este momento el investigador debe elegir los factores de corrección apropiados (covariables) y considerar posibles interacciones entre las variables más relevantes. Cuando se contrasta una interacción en los modelos estimativos debe aplicarse el *principio jerárquico*. Esto significa que el modelo debe incluir todos los términos de orden inferior a la interacción. Una vez analizadas las interacciones debe buscarse la confusión en los modelos estimativos, mediante la variación (>10%) del exponencial del coeficiente, como se comentó previamente.

De esta manera las distintas estrategias pueden dar lugar a distintos modelos finales. Con todo es peligroso aplicar las estrategias automáticamente, pero la estrategia «hacia atrás» es la más recomendada ya que es la genera menos contrastes.

Puede ser útil también la transformación de ciertas variables continuas, que no guardan una clara relación con el modelo proporcional de riesgos, en variables categóricas de más fácil manejo en el contexto de estos modelos multivariantes. Asimismo, la inclusión de variables con alto grado de colinealidad (variables en función de otras o que están relacionadas entre si) puede, también, sobrestimar el modelo innecesariamente. Por el contrario, la omisión de variables relevantes en dicho modelo puede conducir a la aparición de sesgos.

Otros aspectos generales que hay que tener en cuenta en los modelos de regresión son los valores perdidos (*missing*). Estos también suponen un obstáculo en el análisis de los resultados de los registros de TX. De una manera simplista, pero engañosa, estos valores pueden ser ignorados. Sin embargo, esto puede conducir a la pérdida de poder estadístico, y lo que es peor, puede contribuir a introducir sesgos en los resultados. La categorización de una variable que incluya estos valores *missing* o su imputación en el análisis estadístico, pueden ser algunas de las medidas correctoras para estos valores perdidos.

c) Evaluación de la idoneidad del modelo. Diagnósticos de la regresión

Un modelo es adecuado si representa la supervivencia de los pacientes en una base de datos de un modo coherente. En otras palabras, un modelo idóneo debería predecir que un grupo de pacientes con un pronóstico malo tenga en realidad ese mal pronóstico.

Por otra parte, la asunción de proporcionalidad de los riesgos que define el modelo de Cox no siempre se cumple y, por ello, convendría estudiarlo antes de aplicarlo. Esto puede ocurrir en variables independientes que cambian a lo largo de la evolución como por ejemplo la función del injerto renal o los niveles de HbA1c, entre otras.

Para verificar el comportamiento de los modelos se utilizan técnicas que se denominan diagnósticos de la regresión que incluyen: 1) evaluación de las asunciones; 2) bondad de ajuste; y 3) validación del modelo

1) Evaluación de las asunciones.

La asunción de proporcionalidad del modelo se puede evaluar gráfica o estadísticamente. La primera consiste en evaluar visualmente si la representación del riesgo es proporcional en variables dicotómicas, utilizando la supervivencia observada con las curva de Kaplan-Meier o empleando la escala logarítmica del riesgo en función del tiempo (log minus log) en el análisis univariado del Cox (funciones que permite realizar el SPSS). Si los riesgos son proporcionales las gráficas son paralelas. En caso contrario, no se guarda la asunción de proporcionalidad.

Otra prueba gráfica son las incluidas en el análisis de residuos. Los residuos son diferencias entre «cantidades» observadas y predichas por el modelo. Existen tres tipo de residuos que el SPSS puede calcular: residuos parciales, residuos de Cox-Snell y martingala. El programa estadístico SPSS calcula los dos primeros. Martingala se puede construir en el SPSS sólo mediante la siguiente sintaxis:

```
DO IF (injerto =0).
  Compute martinga =1-haz_1.
ELSE.
  Compute martinga= -haz_1.
END IF.
EXECUTE.
```

En general, si se cumple la asunción, las gráficas de los residuos presentan una distribución dentro de una banda horizontal.

La evaluación estadística de la proporcionalidad puede usarse para variables categóricas como continuas y consiste en incluir en el modelo una variable de interacción con el tiempo. Si esta nueva variable fuera significativa, indicaría que el riesgo varía en función del tiempo y, por lo tanto, no se cumple la asunción de proporcionalidad. En este caso, podría dejarse esta variable en el modelo, aun que esto complica la interpretación de los resultados, ya

que los hazard ratio son distintos para cada tiempo. Finalmente, cuando no se cumpla la asunción puede emplearse la variable como criterio de estratificación.

b) Bondad de ajuste.

Hay métodos que pueden evaluar lo bien que ajustan los datos del modelo. Uno muy general consiste en el test de Hosmer-Lemeshow. Consiste en crear un índice pronóstico (IP) a partir del modelo para cada paciente. Este IP lo puede calcular el SPSS mediante la orden «guardar» en la regresión de Cox, marcando posteriormente la casilla X*B. El SPSS creará una nueva variable cuantitativa que asignará un IP para cada paciente. Más tarde, se divide la muestra en n-ciles (terciles, percentiles, etc) y se introducen en el modelo como variable categórica. Si el modelo mejora significativamente, en términos del logaritmo de la verosimilitud, indicaría que la bondad de ajuste es mala y deberíamos mejorar el modelo.

c) Validación del modelo

La fiabilidad o validez del modelo es otro aspecto importante del análisis de regresión de Cox. Tenemos que preguntarnos si el modelo se comporta de manera similar en otras muestras de la misma población estudiada o en otras poblaciones. Una forma de validarlo es distribuir aleatoriamente la población de estudio en dos muestras: una población de trabajo (población modelo) con la que se desarrolla el modelo y una población de validación con la que se comprueba el modelo (población *testing* o de validación)²⁰. El grado en que la supervivencia predicha por el modelo en el grupo de validación coincide con la estimada puede evaluarse mediante la comparación de las curvas de Kaplan-Meier (calibración). Otra forma es estimar la concordancia entre la supervivencia estimada por el modelo y la observada mediante algún índice de concordancia (curvas ROC, test de concordancia de Harrel, etc).

En la tabla 6 se resumen algunas de los pasos que debemos seguir para la utilización de covariables predictoras en los modelos de regresión

Regresión logística

La regresión logística es otro modelo de regresión para estudiar si la variable dependiente (evento o pronóstico) está en relación con uno o múltiples factores (variables independientes), sin tener en cuenta el tiempo en que tarda en aparecer el evento²³. Como en el modelo de Cox, las variables dependientes son dicotómicas mientras que las variables independientes pueden ser cualitativas o cuantitativas pudiendo introducir simultáneamente en el modelo 1 variable por cada 8-10 eventos. El paquete estadístico SPSS también permite diferentes estrategias de modelización mediante el empleo de la regresión logística binomial.

En los EO los grupos comparados son con frecuencia diferentes entre sí, producto de la falta de aleatorización de los mismos. Individuos con especiales características biológicas pudieran tener más posibilidades de una determinada

exposición o tratamiento que los pacientes del grupo comparativo. Estas características son los denominados factores de confusión (o «confundentes») que pueden afectar el pronóstico final y producir sesgos en los resultados. Un método interesante de paliar esta situación lo constituye la aplicación del índice o medida de propensión (*propensity score*)²⁴. Conceptualmente, es la probabilidad condicional de que un individuo reciba un determinado tratamiento o se exponga a un específico factor de riesgo, en función de las variables confundentes. Para el cálculo de un índice de propensión se utiliza la regresión logística, en la que se incluyen los factores confundentes como variables independientes y como variable dependiente la exposición (el empleo de un determinado tratamiento, la asignación a una determinada técnica dialítica, etc.). Con ello, se obtiene una función de todas las variables independientes que estima la probabilidad (propensión) que tienen los pacientes de ser asignados a un tipo de tratamiento, estratificando posteriormente por los valores de esta función. El SPSS nos proporciona un valor (coeficiente beta) que representa la influencia de cada variable independiente sobre la variable dependiente, mediante la opción de *guardar* en la regresión logística y pulsando «DfBetas». De esta manera cada paciente tendrá, por tanto, un índice de propensión resultante de la suma de los coeficientes b de los diferentes factores que influyen sobre la variable dependiente (exposición determinada). En este momento las probabilidades estimadas (variable con la suma del *índice*) se dividen en n-ciles (terciles o quintiles) para estratificar el riesgo. Finalmente, para estimar el impacto de la exposición sobre el pronóstico usando el índice de propensión, se debe construir un modelo de regresión logística donde la variable dependiente es ahora el pronóstico y las variables independientes son la exposición determinada y las categorías del índice de propensión. El *propensity score* constituye, en definitiva, una eficiente manera de condensar la información de muchos factores confundentes en una sola variable.

En conclusión, existen potentes herramientas estadísticas que mitigan los posibles factores confundentes de los EO. Sin embargo, como toda técnica matemática, su uso inadecuado o el desconocimiento de los principios básicos de su aplicación conduce a resultados que, aunque significativos, se alejan de la realidad de la práctica clínica. En el mejor de los casos, los investigadores deberían también de ser conscientes de las limitaciones de los EO y ser cautos a la hora de establecer conclusiones más allá de los límites del propio modelo de estudio.

Comorbilidad y sus instrumentos de medida

La comorbilidad es el conjunto de condiciones médicas distintas a la enfermedad en estudio que, conjuntamente, conlleva una mayor morbi-mortalidad. Obviamente, cuanto mayor es la comorbilidad más se incrementa la mortalidad, lo cual aumenta el consumo de recursos económicos y sanitarios. De ahí, la importancia de profundizar en su conocimiento.

La más simple aproximación al estudio de la comorbilidad es clasificar a los pacientes en base a la presencia o ausencia de una o varias entidades, potencialmente comórbidas (diabetes, enfermedad cardiovascular, etc.). Otra manera de aproximarse a la comorbilidad es conocer la suma de condiciones comórbidas coexistentes en un mismo individuo. Sin embargo, la manera más precisa de expresarla es a través de los índices de comorbilidad (IC), los cuales agrupan en diferentes grados o escalas los factores de riesgo de una entidad clínica²⁵. Con ello, podremos conocer el impacto acumulativo de diferentes factores de riesgo o condiciones comórbidas sobre la mortalidad.

El estudio de la comorbilidad puede representar una herramienta muy útil para controlar factores confundentes en los estudios epidemiológicos que emplean importantes bases de datos²⁶. Por tanto, los EO y los grandes registros representan los pilares de los diferentes IC. Básicamente, esto lo consiguen por el importante número de pacientes que incluyen durante un largo periodo de seguimiento (en general más de 10 años). De ello se infiere que los IC son predictores de supervivencia o estados de salud que nos pueden ayudar como marcadores pronósticos en estudios longitudinales de diferentes entidades. Este conocimiento también servirá para diseñar estrategias terapéuticas específicas en aras de disminuir la mortalidad.

En general, el rendimiento predictivo de los IC que se apoyan en los registros o grandes bases de datos depende de varios factores, que incluyen: 1) las condiciones clínicas incluidas en el IC y sus pesos estadísticos relativos; 2) la distribución de las condiciones comórbidas en la población de estudio; 3) la variable final primaria (*end-point*) del estudio; y 4) la precisión de los datos recogidos²⁷. Existen múltiples IC en diferentes áreas de la medicina que cumplen estos criterios. El Índice de Charlson²⁸, el Índice de Enfermedades coexistentes (ICED)²⁹, el Índice de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA Index)³⁰, o el de la Patología Mamaria³¹ son algunos de los ejemplos más representativos. En

todos, el denominador común consiste en estratificar el riesgo para predecir la mortalidad.

Los enfermos renales no podían ser una excepción. La primera aproximación hacia la búsqueda de un IC sistemático en estos pacientes data de 1982³², donde utilizando como factores comórbidos como la diabetes, el fallo ventricular izquierdo y la edad, elaboraron un valioso IC mediante un modelo matemático. Desde entonces se han aplicado diversos IC en la población urémica con resultados alentadores. Algunos se basan en los IC de la población general (Índice de Charlson o el ICED), y otros son de nueva creación como el índice de Khan, el índice de Davies o el de van Manen, entre otros³³⁻³⁶. Todos predicen el riesgo de muerte con un alto índice de concordancia y todos han sido validados en diferentes poblaciones, en distintos periodos de tiempo o se han aplicado de una forma aleatorizada en la misma población. Más aún, en estos IC se ha incluido la edad y otras condiciones comórbidas categorizadas en diferentes escalas de riesgo.

A pesar de que estos IC son buenos predictores de mortalidad en pacientes en diálisis, pocos estudios han investigado su utilidad en la población con TX. Aunque estos pacientes tienen un mejor pronóstico que la población en diálisis, la mortalidad cardiovascular es significativamente mayor con respecto a la población general de similar edad y sexo. Esta peor supervivencia se debe a la suma de factores clásicos de riesgo vascular y factores inherentes al propio TX. Y es que, en pocas entidades clínicas se agregan tantos factores de riesgo como en el TX.

Recientemente, desarrollamos y validamos un índice pronóstico para predecir la mortalidad después de la hospitalización en pacientes con TX de cadáver, utilizando 8 variables clínicas del periodo peri-operatorio³⁷. Estos factores incluyeron: edad del receptor, tiempo en diálisis >48 meses, la presencia pre-TX de enfermedad cardiovascular, calcificaciones vasculares, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, y la aparición post-TX de necrosis tubular aguda y una función renal al alta deteriorada (Creatinina >2.5 mg/dl). Para minimizar el sesgo de la sobrestimación del IC, se aleatorizó la muestra en dos subpoblaciones (población modelo y estudio), determinándose en la población modelo el peso específico (coeficiente β) de cada factor de riesgo sobre la supervivencia (análisis de Cox). Con esta información se estratificó la población de estudio en tres niveles de riesgo (alto, medio y bajo) y se determinaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de estas escalas de riesgo de tal manera que, a medida que aumentaba el riesgo disminuía significativamente la supervivencia en ambas poblaciones (población modelo y estudio). Finalmente, la discriminación del modelo final (validación) del nuevo índice pronóstico fue mejor en la población modelo (curva ROC=0.69) que en la población de estudio (curva ROC=0.65). Con las reservas de sus limitaciones, la confirmación de estos resultados en otras poblaciones y con mayor número de pacientes puede representar un método fiable, para facilitar un abordaje terapéutico individualizado en aras de mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Un estudio posterior, utilizando la base de datos del Registro Canadiense mostró que el Índice de Charlson modifi-

Tabla 6. Normas para el empleo de covariables predictoras en modelos de regresión

1. Seleccionar covariables cuya relación con el evento o pronóstico tenga sentido clínico o biológico.
2. El número máximo de covariables en el modelo debe ser la décima parte del número de eventos (1 covariable por cada 10 eventos).
3. Cuando se desarrolle un modelo estimativo debe considerarse en primer lugar la interacción y luego la confusión.
4. Evitar que las variables engloben a otras para que no produzca colinealidad. Esto se manifiesta con inestabilidad del modelo. En estos casos hay que eliminar la variable que engloba a las otras.
5. Comprobar que las variables introducidas en el modelo cumplan la asunción de proporcionalidad. La manera más simple consiste en utilizar la representación gráfica (curva de Kaplan-Meier o log-minus-log): Si las curvas permanecen paralelas, o al menos si no se cruzan, se puede asumir la proporcionalidad. Para variables continuas es mejor aplicar la gráfica de los residuos o la martingala.
6. En el caso de incluir en el modelo variables de interacción con el tiempo (variables tiempo-dependiente) para comprobar la asunción de proporcionalidad, se debe asegurar de que no sean consecuencias en lugar de causas del evento en estudio.

cado mostraba el mejor modelo predictivo de mortalidad tras el TX, al compararlo con otros índices pronósticos como el Índice de Davies o el Índice de Khan³⁸. Este mismo grupo también elaboró tablas de supervivencia a partir de las condiciones comorbidad de estos pacientes, lo cual confirma la utilidad de los registros en este tipo de predicciones³⁹.

En conclusión, los registros y EO son útiles en el campo del TX, aportan un importante nivel de evidencia

y representan una acertada inversión de tiempo cuando se acogen a las normas de calidad establecidas y emplean potentes herramientas estadísticas para su análisis. Sin duda, esto los proyecta a un nivel más elevado en la escala jerárquica de la evidencia. Sin olvidarnos de sus limitaciones, los registros y EO pueden complementarse con EC para optimizar el manejo clínico de los pacientes con TX.

Bibliografía

1. Michels KB, Braunwald E. Estimating treatment effects from observational data. *JAMA* 2002;287:3130-3132.
2. Hornberger J, Wronne E. When to base clinical policies on observational versus randomized trial data. *Ann Intern Med* 1997;127:697-703
3. Amenabar JJ. Registros de diálisis y trasplante, una asignatura pendiente en España. *Nefrología* 19;200-202,1999.
4. Amenabar JJ. Registros sanitarios, una necesidad actual. *Nefrología* 22:104-105,2002.
5. Locatelli F, Tentori F, Del Vecchio L, Pontoriero G. Application of dialysis and transplant registries to clinical practice: the Lombardy Registry. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 3: iii2-4,2004.
6. Lorenzo V, Sanchez E, Vega N, Hernandez D. Renal replacement therapy in the Canary Islands: Demographic and survival analysis. *J Nephrol* 19:97-103,2006.
7. Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the «4S» evolution of services for finding current best evidence. *Evid Based Nurs* 8:4-6,2005.
8. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche H-U. Overview of large database analysis in renal transplantation. *Am J Transplant* 3:1052-1056,2003.
9. Klabunde CN, Warren JL, Legler JM. Assessing comorbidity using claims data. *Med Care* 40 (Suppl.):IV26-IV35,2002.
10. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 359:57-61,2002.
11. Magaz A, Rivas A, Cleries M, Garcia MJ, Vazquez C, Alonso R, Amenabar JJ; Grupo Canario de Dialisis y Trasplante. Organization of the autonomous registries of renal patients in replacement treatment in Spain. *Nefrología* 20 Suppl 5:17-22,2000.
12. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Gronhagen-Riska C, Kramar R, Leivestad T, Simpson K, Briggs JD; ERA-EDTA registry. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 16:1120-9,2001.
13. Hanto DW. Reliability of voluntary and compulsory databases and registries in the United States. *Transplantation* 75:2162-2164,2003.
14. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003. *Clin Transpl*: 1-12,2003.
15. Opelz G; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 365:1570-6,2005.
16. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, Collins JF; Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. ESRD in Australia and New Zealand at the end of the millennium: a report from the ANZDATA registry. *Am J Kidney Dis* 40:1122-31,2002.
17. de Charro F. National registries in Europe: present and future. *Nefrología* 20 (supl. 5):9-12,2000.
18. Van der Meulen JHP, Jaco M, Copley L. Assessing the quality of the data in a transplant registry: the European liver transplant registry. *Transplantation* 75:2164-2167,2003.
19. Karam V, Gunson B, Roggen F, Grande L, Wannoff W, Janssen M, Guckelberger O, Delvart V, Bismuth H, Höckerstedt K, Rogiers X, Adam R. Quality control of the European liver transplant registry: results of audit visits to the contributing centers. *Transplantation* 75:2167-2173,2003.
20. Zurriaga O, Bosch A, Garcia-Blasco MJ, Cleries M, Martinez-Benito MA, Vela E. Methodological aspects of the registries for renal patients in replacement therapy. *Nefrología* 20 (Suppl 5):23-31,2000.
21. Abraira V, Quereda C. Curvas de vida y supervivencia en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal: diálisis y trasplante renal. En: Biblioteca de trasplantes siglo XXI (Coordinador: Arias M). Métodos estadísticos en el trasplante renal. Drug Farma, Madrid 2004, pp 67-133.
22. Fernández M, Abraira V, Quereda C, Ortuño J. Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. *Nefrología* 16:383-390,1996.
23. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol* 158:280-7,2003.
24. Winkelmayer WC, Kurth T. Propensity scores: help or hype? *Nephrol Dial Transplant* 19:1671-3,2004.
25. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 29:891-898,2000.
26. DeLong ER, Nelson CL, Wong JB, Pryor DB, Peterson ED, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Pauker SG. Using observational data to estimate prognosis: an example using a coronary artery disease registry. *Stat Med* 20: 2505-32, 2001.
27. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RL. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol* 154:854-864, 2001.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40:373-383,1987.
29. Miskulin DC, Athienites NV, Yan G, Martin AA, Ornt DB, Kusek JW, Meyer KB, Levey AS; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney Int* 60:1498-510,2001.
30. Cohen MM, Duncan PG. Physical status score and trends in anesthetic complications. *J Clin Epidemiol* 41:83-90,1988.
31. Lash TL, Thwin SS, Horton NJ, Guadagnoli E, Silliman RA. Multiple informants: a new method to assess breast cancer patient's comorbidity. *Am J Epidemiol* 157:249-257,2003.
32. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B. Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann Intern Med* 96:417-423,1982.
33. Khan IH, Catto GRD, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 341:415-418,1993.
34. Beddhu S, Zeidel ML, Saul M, Seddon P, Samore MH, Stoddard GJ, Bruns FJ. The effects of comorbid conditions on the outcomes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 112:696-701,2002.
35. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17:1085-92,2002.
36. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bosuyt PMM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 40:82-89,2002.
37. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, Gonzalez-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 79:337-43,2005.
38. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 46:136-42,2005.
39. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int* 18:1248-57, 2005.