

¿Es la plasmaféresis más eficaz que los pulsos de 6-metilprednisolona en el tratamiento de los enfermos con vasculitis que presentan afección renal grave?



D. R. Jayne, G. Gaskin, N. Rasmussen, D. Abramowicz, F. Ferrario, L. Guillevin, E. Mirapeix, C. O. Savage, R. A. Sinico, C. A. Stegeman, K. W. Westman, F. J. Van der Woude, R. A. De Lind van Wijngaarden, C. D. Pusey; European Vasculitis Study Group

Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8

Análisis crítico: A. Segarra

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

-  **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico aleatorio multicéntrico con seguimiento de 12 meses.
 -  **Asignación:** Aleatoria, centralizada, sin intervención de los investigadores.
 -  **Enmascaramiento:** Ausencia de enmascaramiento durante el seguimiento.
 -  **Ámbito:** Estudio multicéntrico promovido por el Grupo Europeo de Estudio de Vasculitis (EUVAS) que incluye enfermos con vasculitis sistémica y afección renal grave.
 -  **Pacientes:** Se incluyó a 137 enfermos con edad comprendida entre 18 y 80 años y diagnóstico de Granulomatosis de Wegener (GW) o Micropoliangietis (MPA) según criterios de Chapel Hill, con evidencia de glomerulonefritis necrosante asociada o no a proliferación extracapilar en la biopsia renal y creatinina sérica > 5,8 mg/dL (500 mmol/L). Se excluye a los enfermos que presentaban una insuficiencia renal previa conocida, a los que precisan hemodiálisis más de 2 semanas antes de entrar en el estudio y a los que presentan hemorragia pulmonar que requiere ventilación mecánica en el transcurso de las 24 primeras horas de ingreso.
 -  **Intervención:** Los enfermos son randomizados a uno de dos grupos de tratamiento: A) El grupo tratado con pulsos de 6-metilprednisolona (N: 67) recibe 1 dosis mensual de 1 gramo vía iv, durante tres meses consecutivos; B) El grupo tratado con recambio plasmático (N: 70) recibe tratamiento con 7 sesiones en el transcurso de 14 días con un volumen de recambio de 60 ml/kg/sesión y reposición con albúmina. El régimen de prescripción de las sesiones (diario o alterno) se deja a juicio de cada centro. Ambos grupos reciben prednisona oral a dosis inicial de 1 mg/kg/día con posterior reducción hasta supresión en 5 a 2 meses y ciclofosfamida vo a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día (2 mg/kg/día para > 60 años) que se reduce a 1,5 mg/kg/día a los 3 meses y se sustituye por azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día a partir del 6º mes.
 -  **Variables de resultado:** La variable primaria de resultado es la recuperación renal a los 3 meses, definida como supervivencia del paciente, independencia de diálisis y creatinina < 5,8 mg/dL. Como variables secundarias, se considera la supervivencia del paciente a los 12 meses, aparición de insuficiencia renal que requiere tratamiento con diálisis, creatinina sérica a los 12 meses en los enfermos que recuperan función renal y los efectos adversos.
 -  **Tamaño muestral:** Diseñado con presunción previa de una probabilidad de respuesta del 50% en el grupo tratado con esteroides, permite evaluar un incremento en el número de respuestas > 20% en el grupo tratado con plasmaféresis. Hay estimación correcta de corrección del tamaño por pérdidas.
- Promoción:** Grupo Europeo para Estudio de Vasculitis.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Ambos grupos de estudio son homogéneos en cuanto a distribución por edad, sexo, función renal, necesidad de diálisis al inicio del estudio y lesiones histológicas renales.

Variable principal	Grupo PF (n = 70)	Grupo MP (n = 67)
Variable principal a 3 meses*	22 (31,4%)	34 (50,7%)
RAR (%) (IC 95%)	19,3 (3,1 a 35,5)	
RRR (%) (IC 95%)	62 (41 a 94)	
NNT (IC 95%)	6 (3 a 32)	

* Variable principal a los 3 meses calculada por análisis por intención de tratar considerando la muerte como ausencia de recuperación de función renal tal y como está definido en el estudio. Teniendo en cuenta la definición de la variable principal, el nº de eventos (enfermos fallecidos o en diálisis) ocurridos en cada uno de los grupos es de 22 y 34 respectivamente.

Variables Secundarias

Reducción significativa de riesgo de requerir tratamiento sustitutivo renal a los 12 meses en enfermos tratados con plasmaféresis RAR 24% (IC 95%: 6,1% a 41%). No diferencias en incidencia de complicaciones ni en supervivencia entre ambos grupos. Función renal a los 12 meses en supervivientes, similar en ambos grupos.

Efectos Secundarios

Supervivencia de los enfermos a los 3 meses (84% MP; 84% PF) y 12 meses (76% MP y 73% PF), similar en ambos grupos. Incidencia de efectos adversos graves (48% MP y 50% PF) similar en ambos grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En enfermos con vasculitis sistémica que sufren insuficiencia renal grave, en comparación con los pulsos de 6-metilprednisolona, el tratamiento con plasmaféresis se asocia a mayor frecuencia de recuperación de la función renal. No hay diferencias significativas en supervivencia ni en la aparición de efectos adversos entre ambos grupos.

CLASIFICACIÓN

Insuficiencia renal aguda. Vasculitis sistémicas. Ensayo clínico aleatorio. Plasmaféresis. Megadosis de 6-metilprednisolona. 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 ensayo clínico multicéntrico, con diseño apropiado y tamaño muestral suficiente para el análisis de la variable de desenlace primaria. No hay pérdidas de seguimiento no justificadas. Desde un punto de vista metodológico, hay que destacar algunos aspectos que son de interés pero no influyen en la interpretación de los resultados.

1. En primer lugar, no se trata de un estudio ciego en cuanto a la administración del tratamiento lo que supone que los médicos responsables del control de los enfermos en todo momento fueron conocedores del grupo al que pertenecían los enfermos. En consecuencia, tal y como se comenta en el análisis de los resultados, podría haber intervenciones ajenas a la variable de estudio que afectaran de manera desigual a ambos grupos de enfermos.

2. En segundo lugar, aunque la comparación entre plasmaféresis y megadosis de 6-metilprednisolona es metodológicamente correcta, resulta algo apartada de la realidad clínica ya que en los enfermos con vasculitis graves, las megadosis de esteroides han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de distintas complicaciones, son fáciles de administrar y de coste bajo. Desde el punto de vista de plantear el problema clínico real, parecería más apropiado valorar el posible papel de la plasmaféresis añadido al tratamiento máximo (incluyendo bolus de esteroides) y no en lugar de los mismos. Por otra parte, la pauta de plasmaféresis se definió de forma genérica pero no estrictamente protocolizada por lo que es posible que hubiera variabilidad en la aplicación de dicho tratamiento.

3. En tercer lugar, al tratarse de un ensayo aleatorio en el que se definen de forma explícita los criterios de selección, los protocolos de tratamiento utilizados y los tipos y frecuencia de los controles realizados, llama la atención la ausencia de criterios absolutos para el inicio, mantenimiento y supresión de diálisis. La ausencia de estos criterios hace posible que haya variabilidad entre los distintos centros participantes en el momento de indicar y mantener la técnica de tratamiento renal sustitutivo. Los centros con conducta intervencionista pueden decidir iniciar diálisis

con cifras de creatinina o filtrado más bajos que los centros conservadores. En relación a este aspecto, es importante destacar que las dosis elevadas de esteroides causan efectos antianabólicos y, en consecuencia, aumentos mayores en las concentraciones de BUN o urea plasmática que pueden hacer tender a sobrevalorar la gravedad de la insuficiencia renal y, por tanto pueden influir en la indicación de tratamiento sustitutivo renal. Esta posible variabilidad, sin embargo, no se traduce en diferencias significativas en la proporción de enfermos que precisan diálisis al inicio del estudio (71,6% grupo MP, 67% grupo PF). Aunque *a priori* la variabilidad en la indicación de diálisis parecería tener poca influencia en el análisis de los resultados ya que la medida de desenlace se realiza a los 3 meses, por diferentes motivos (efectos hemodinámicos, influencia del tipo de diálisis en la recuperación de la función renal) no puede descartarse que la probabilidad de mantenerse en diálisis a los tres meses sea completamente independiente del hecho de haberla iniciado durante la fase aguda. Por ello, parece especialmente importante destacar un dato que los autores obvian en la discusión como es el hecho de que entre los enfermos que precisan diálisis, la probabilidad de recuperar función renal es también significativamente superior en el grupo PF que en el grupo MP (47,9% vs 23,4% p: 0,0022).

4. Por último, aunque el resultado final no varía, los cálculos de los indicadores de riesgo pueden variar algo en función del criterio de análisis. Dado que los autores en el método estadístico especifican que realizan análisis por intención de tratar (AIT) adscribiendo las muertes a falta de recuperación de la función renal, en teoría deberían ser incluidos todos los enfermos que recibieron tratamiento, independientemente de la evolución posterior (70 en el grupo PF y 67 en el grupo MP). Si se excluyen las muertes durante los primeros 3 meses, y el análisis de recuperación de la función renal se realiza en los supervivientes de cada grupo (59 PF y 56 MP), las diferencias entre ambos grupos se mantienen pero los números varían. (ver nota metodológica).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Los resultados del estudio indican claramente en enfermos con vasculitis sistémicas con afección renal grave, el tratamiento con plasmaféresis, en relación a megadosis de 6-metilprednisolona, mejora el pronóstico de la función renal a corto plazo (12 meses) pero no reduce la incidencia de complicaciones ni la mortalidad. Aunque esto supone una evidencia clara que apoya el tratamiento con plasmaféresis, no puede concluirse que en estos casos deba prescindirse del tratamiento con megadosis de 6-metilprednisolona.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. IMPORTANCIA DEL TIPO DE ANÁLISIS. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR O ANÁLISIS POR PROTOCOLO (A. Segarra)

Los ensayos clínicos pueden ser evaluados mediante un método de intención de tratar en el que todos los sujetos aleatorizados son analizados de acuerdo con la asignación original al grupo de tratamiento y todos los eventos son considerados dentro del tratamiento asignado. Este tipo de análisis mantiene la comparabilidad entre grupos tras la intervención. Si en lugar de incluir en el análisis a todos los enfermos aleatorizados, se excluye a los que no han recibido dosis completas o a los que han fallecido antes de hora, se puede cometer un sesgo ya que la estructura de los grupos de intervención romperá la inicialmente creada por el proceso de aleatorización. Este método de análisis de los datos proporciona datos más reales de la efectividad de un tratamiento y es más propio de estudios pragmáticos. En contraposición, el análisis por protocolo o de «casos viables», sólo incluye a los enfermos que cumplieron las condiciones del tratamiento, y no presentaron violaciones mayores de protocolo y, por tanto, proporciona una mejor medida de la eficacia del tratamiento administrado. Dado que en el estudio actual se especifica que el análisis se realiza por intención de tratar, teóricamente debe-

ría incluir a todos los individuos inicialmente aleatorizados a cada grupo. Posteriormente, durante los 3 primeros meses de seguimiento, fallecen 11 enfermos en cada grupo. Esto, supone que a los 3 meses el número de pacientes vivos e independientes de diálisis es de 33/67 (49%) en el grupo MP y de 48/70 (69%) en el grupo PF y por tanto, que la PF se asocia a una reducción absoluta de riesgo de 19,3% (3,1%-35,5%) para el *end point* primario a los 3 meses. Los autores, para calcular la reducción de riesgo de insuficiencia renal avanzada a los 3 meses, excluyen a los pacientes que fallecen y analizan los datos sobre un total de 56 enfermos en el grupo MP y de 59 enfermos en el grupo PF. En estos supervivientes contabilizan 23 casos de insuficiencia renal avanzada en MP y 11 en PF. Esta medida proporciona únicamente una medida de la reducción de riesgo de IR avanzada para los pacientes que sobreviven pero no para todos los que fueron tratados.

REFERENCIAS

1. Lezciano-Ponce y cols. Ensayos clínicos aleatorizados, variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública* 2004; 46: 559-84.