

¿Es menor el fracaso en la inducción de remisión para el micofenolato de mofetilo en comparación con la ciclofosfamida en la nefritis lúpica?



M. Walsh, M. James, D. Jayne, M. Tonelli, B. J. Manns, B. R. Hemmelgarn

Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968-75

Análisis crítico: C. Galeano y C. Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Contexto: El tratamiento de nefritis lúpica (NL) con ciclofosfamida (CF) tiene efectos secundarios importantes.

Objetivo: Determinar el riesgo relativo (RR) de fracaso en la inducción de remisión para micofenolato de mofetil (MMF) con respecto al CF en la NL.

Fuentes de datos: MEDLINE (desde 1966 hasta marzo de 2006), EMBASE (desde 1980 hasta marzo de 2006), y CENTRAL (Registro central de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane, desde 1996 hasta marzo de 2006). Revisión manual de las listas de referencias bibliográficas de todos los artículos de investigación y retrospectivos y contacto con expertos en el campo. Se eligieron los trabajos con independencia de que estuvieran o no publicados y del idioma.

Selección de estudios: a) *Tipo de estudios incluidos:* estudios prospectivos con diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECC), enmascarados o no y ensayos clínicos no aleatorizados. b) *Tipo de intervención:* estudios que comparan un grupo control de pacientes con NL tratados con CF y esteroides como fármacos de inducción con un grupo experimental en el que se realiza inducción con MMF y esteroides. c) *Participantes:* enfermos adultos (> 18 años) con NL diagnosticada por biopsia de los grupos III, IV y V de la clasificación de la OMS. d) *Variables de resultado:* la variable primaria fue el fallo en la inducción de remisión total o parcial, en base al descenso de proteinuria, la función renal comparada con la basal y el análisis de orina tal y como se define en los artículos originales; la variable secundaria fue el RR para la variable compuesta de muerte o insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). e) *Tipo de estudios excluidos:* los practicados en niños y los trabajos en los que se utilizaba el MMF en la fase de mantenimiento y no en la inducción.

Extracción de datos: Los artículos fueron seleccionados y evaluados independientemente por los autores, usando un formato definido previamente. Las diferencias se resolvieron por consenso.

Evaluación de la calidad: Se realizó utilizando los siguientes criterios: método de aleatorización, ocultación de la asignación, enmascaramiento, utilización de placebo, notificación de las pérdidas en el seguimiento, análisis por intención de tratar y diferencias importantes en las características basales entre grupos. Los ensayos no controlados fueron excluidos del meta-análisis.

Promoción: Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se identificaron 1.158 citas, 1.117 de las cuales se excluyeron inicialmente. De las 41 restantes, solamente 4 eran ECC y 2 ensayos no aleatorizados fueron seleccionados para la revisión sistemática. El meta-análisis incluía solo los 4 ECC. En 3 de estos trabajos no se detectaron diferencias significativas en el riesgo relativo de fallo de inducción de remisión y en el restante se detectó una reducción en el grupo de pacientes que recibieron MMF.

En la tabla, se muestra el riesgo relativo de alcanzar las variables de resultado definidas.

Variable/ Riesgo relativo (RR)	MMF vs CF	IC 95%	Valor de P
RR fallo remisión	0,70	0,54-0,90	0,004
RR muerte o IRCT	0,35	0,10-1,22	0,10
RR muerte o IRCT seguimiento ampliado	0,44	0,23-0,87	0,02
RR infección	0,64	0,39-1,06	0,085

El meta-análisis se realizó utilizando el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, sin que hubiera grandes diferencias entre el resultado de ambos. La inclusión de los ensayos clínicos no controlados en el análisis de sensibilidad no alteró los resultados del análisis estadístico. Cuando se analizó la variable combinada muerte o IRCT al final del periodo de estudio predeterminado, no se observó reducción del riesgo para los pacientes tratados con MMF; sin embargo, cuando se realizó el análisis utilizando el seguimiento ampliado del estudio, se evidenció una reducción del riesgo en los tratados con MMF.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

MMF reduce el riesgo de fallo de inducción de remisión comparado con ciclofosfamida en la nefritis lúpica y puede reducir el riesgo de muerte o insuficiencia renal crónica terminal.

CLASIFICACIÓN

Nefritis lúpica. Tratamiento de inducción. Ciclofosfamida. Micofenolato de mofetilo. Revisión sistemática. Meta-análisis. Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: B.

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

COMENTARIOS

La revisión se lleva a cabo acerca de un tema claramente definido, la utilización de MMF en el tratamiento de inducción de la NL. Los autores justifican la necesidad de revisar el tema ya que se trata de una enfermedad que conlleva riesgo de IRC y mortalidad. Además, el tratamiento de inducción durante los últimos 20 años se ha basado en esteroides y CF, con mejoría clínica pero con importante riesgo de toxicidad. Por otro lado, el MMF se ha introducido en el tratamiento de esta enfermedad, pero los ECC disponibles hasta la fecha no son concluyentes, ya que las muestras son pequeñas y ninguno de ellos tiene potencia suficiente para detectar diferencias en las variables más importantes como la insuficiencia renal crónica. Cita la única revisión sistemática publicada en la colaboración Cochrane en 2004¹ sobre el tratamiento de la NL hasta el momento actual. Más recientemente, un estudio español, obtiene resultados semejantes².

En el trabajo se expone claramente el objetivo específico de la revisión y se explican de forma detallada los criterios de búsqueda, el procedimiento de selección de trabajos, los criterios de inclusión y los criterios de exclusión. De esta forma, se realizó una selección exhaustiva de los trabajos que abordaban la cuestión planteada y se incluyeron 6 trabajos, 4 de ellos ECC, que fueron incluidos en el meta-análisis, y 2 ensayos no aleatorizados. De los 4 ECC, solo uno hizo el análisis por intención de tratar, si bien es cierto que en dos de ellos no se perdieron pacientes en el seguimiento y en el restante se perdió únicamente un paciente en cada brazo de tratamiento.

Los propios autores advierten que los resultados del meta-análisis realizado son limitados y vienen dados por las propias limitaciones de los estudios analizados. De esta forma no son resultados generalizables al no incluir pacientes con insuficiencia renal severa y ser muy pocos los casos de glomerulonefritis membranosa lúpica incluidos. También hay que tener en cuenta que las diferencias en las vías de administración de CF y las diferentes dosis de MMF pueden jugar un papel importante en la variabilidad de los rangos absolutos de fracaso de tratamiento en los ensayos.

Otro aspecto destacable es que en el trabajo de Flores³ no se especifican dosis de CF ni MMF, lo que, evidentemente, es un dato muy negativo de la calidad del trabajo.

A pesar de que dos de los ensayos fueron realizados en población asiática, uno en hispanos y el cuarto en población de diferentes razas pero con predominio de la raza negra, al haber falta de heterogeneidad al analizar el RR para el fracaso del tratamiento entre ellos, los resultados pueden ser generalizados a todas las razas. Aunque los resultados fueron estadísticamente significativos, todos los resultados, y particularmente el combinado muerte o insuficiencia renal crónica terminal, están basados en un número relativamente pequeño de eventos y pueden estar sujetos a un error aleatorio.

Un hecho que no han mencionado los autores es la agrupación de los tipos III, IV y V según la clasificación de la OMS de NL en todos los trabajos como una misma entidad clínica, asumiendo que los resultados son generalizables con independencia del tipo histológico de nefritis, lo que es contrario a la realidad clínica.

REFERENCIAS

1. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197-208.
2. Quereda C, García-López F, Álvarez-Rangel LE, Galeano C, Pascual J. Alternativas al tratamiento con ciclofosfamida en la nefritis lúpica. *Nefrología* 2006; 26: 43-52.
3. Flores-Suárez LE, Villa AR. Open randomized trial comparing mycophenolate mofetil versus intravenous cyclophosphamide as induction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: PO257.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento de inducción con MMF en la nefritis lúpica, es al menos tan eficaz como la CF. No obstante, los ECC realizados hasta el momento incluyen pocos pacientes, engloban los tipos III, IV y V de NL y no incluyen a los pacientes con un grado importante de insuficiencia renal, lo que limita claramente su nivel de evidencia.