

¿Es más eficaz el tratamiento con micofenolato de mofetilo que el tratamiento conservador en la glomerulonefritis membranosa primaria?

Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:699-705.

Análisis crítico: **Alfons Segarra Medrano**

Servicio de Nefrología. Hospital Valle Hebrón. Barcelona

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorio, con seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatoria, centralizada, sin intervención de los investigadores.

■ Enmascaramiento

- Ausencia de enmascaramiento durante el seguimiento.

■ Ámbito

- Se incluyó a pacientes con glomerulonefritis membranosa primaria demostrada por biopsia y creatinina sérica <2,26 mg/dl, con síndrome nefrótico. Se excluyó cualquier forma secundaria, pacientes con más de 6 meses de evolución tras el diagnóstico o previamente tratados.

■ Pacientes

- 36 enfermos aleatorizados al grupo 1, micofenolato de mofetilo (n = 19) y al grupo 2, control (n = 17). No hubo intervalo de tiempo de observación entre el diagnóstico y la inclusión en el estudio; hubo 10 retiradas previas al inicio del estudio antes de la asignación (4 negativas y 6 por otras razones); 4 enfermos del grupo micofenolato no completaron el periodo de tratamiento. La presión arterial diana se definió *a priori*. Se utili-

zaron sistemáticamente inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de receptor de angiotensina (ARA II) y estatinas (95% de enfermos).

■ Intervenciones

- Grupo 1: micofenolato de mofetilo en dosis iniciales de 250 mg/día, que se incrementaron progresivamente hasta 2 g/día y se mantuvo durante 12 meses.
- Grupo 2: tratamiento conservador.

■ Variables de resultado

Cociente proteinuria/creatinina, remisión total o parcial de la proteinuria a los 12 meses. Análisis de resultados realizado en función de intención de tratar.

■ Tamaño muestral

- Asunción previa de un descenso en la razón proteinuria/creatinina del 50% en el grupo de micofenolato con respecto al grupo control, basada en los resultados de un estudio observacional previo realizado por otros autores.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran financiación parcial por Laboratorios Roche, aunque especifican que Roche no intervino en el diseño, realización del estudio ni en el análisis de los datos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Ambos grupos de estudio son homogéneos en cuanto a distribución por edad, sexo, función renal, proteinuria basal y tratamiento basal.

Variable principal

Reducción total o parcial de proteinuria	Grupo 1 (n = 19)	Grupo 2 (n = 17)
	1 + 6 (36,8%)	2 + 5 (41,2%)
RAR ^a (%) (IC ^b 95%)	4,3% (-27,6% a 36,2%)	
RRR ^c (%) (IC 95%)	11% (-103% a 61%)	
NNT ^d (IC 95%)	NNTB ^e 24 (NNTB 3 a ∞ a NNTH ^f 4)*	

^aRAR: reducción relativa del riesgo; ^bIC: intervalo de confianza; ^cRRR: reducción relativa del riesgo; ^dNNT: número necesario para tratar; ^eNNTB: número necesario para tratar para producir beneficio; ^fNNTH: número necesario para tratar para producir perjuicio.

Variables secundarias

Función renal estable en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos a lo largo de todo el periodo de seguimiento de 12 meses.

Efectos secundarios

20% de efectos adversos clínicamente relevantes en enfermos tratados con MMF.

*Véase nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con micofenolato de mofetilo durante 12 meses no induce mayor número de remisiones que el tratamiento conservador y se asocia a efectos adversos graves en el 20% de los enfermos.

■ COMENTARIOS

Ensayo clínico aleatorio con proceso de asignación centralizado y seguimiento no ciego de ambos grupos de tratamiento. Hay varios aspectos metodológicos que deben ser destacados, ya que determinan la validez de las conclusiones.

En primer lugar, previamente a la asignación a ambos grupos de tratamiento no hubo un periodo de observación sin tratamiento y, de hecho, en los criterios de exclusión se especifica que se excluyó a los enfermos con diagnóstico superior a 6 meses. El hecho de que no haya intervalo libre de tiempo entre diagnóstico e inclusión tiene implicación en las conclusiones. La proporción de respuestas observada en el grupo micofenolato es idéntica a la observada en el grupo control, y en ambos casos es la esperada con tratamiento conservador en función de la evidencia disponible. Si se descuenta el 30% de remisiones espontáneas esperable en el grupo de enfermos tratados con micofenolato, el número de remisiones atribuible al tratamiento durante los primeros 12 meses es nulo. Esto implica que, en los primeros meses de evolución posbiopsia, el tratamiento con micofenolato de mofetilo no es superior al tratamiento conservador. Sin embargo, estos resultados deben ser analizados con detalle. Si se considera que la mayor parte de los enfermos con síndrome nefrótico autolimitado entran en remisión en el transcurso del primer año tras el diagnóstico, es evidente que un estudio en el que se realiza tratamiento sin periodo de observación previo está incluyendo a enfermos que pueden presentar remisión espontánea y a enfermos que no. Tal y como se ha planteado el diseño del estudio (inclusión inmediata y seguimiento de 12 meses), los datos observados sólo pueden ser referidos al periodo de evolución inicial del proceso y no pueden hacerse extensivos a los enfermos que, tras un periodo de seguimiento sin tratamiento prolongado, persisten con síndrome nefrótico. Es decir, el hecho de que en el presente estudio el tratamiento con micofenolato no sea superior al tratamiento conservador durante el primer año no implica que esta conclusión sea extrapolable al grupo de enfermos que son en realidad la fuente del problema en cuanto a toma de decisiones, es decir, aquellos que tras 12 meses de seguimiento exclusivamente con tratamiento conservador persisten con síndrome nefrótico.

El segundo punto de interés se refiere al método de evaluación de la función renal. Los autores utilizan la ecuación MDRD-4, pero no indican qué método emplearon para medir la creatinina sérica. Ese aspecto es muy importante, ya que en ambos grupos de enfermos la función renal es normal y los aclaramientos de creatinina estimados son >60 ml/min. Considerando las recomendaciones para la comunicación de los valores del FG medido mediante ecuaciones MDRD-4, para los métodos colorimétricos estándar no compensados, los valores >60 ml/min no deben ser considerados de forma cuantitativa y deben sustituirse por >60 ml/min. Por ello, a menos que los autores especifiquen explícitamente que utilizaron un método IDMS compensado o un método enzimático para medir la creatinina, las conclusiones sobre la evolución de la función renal en el tiempo deben ser interpretadas con mucha cautela.

En tercer lugar, teniendo en cuenta que en la mayor parte de los estudios realizados con grupo control en tratamiento conservador, la probabilidad de remisión espontánea es, como mínimo del 30%, es poco comprensible que el planteamiento del tamaño de la muestra se haya hecho a partir de la reducción en las diferencias en la ratio proteinuria/creatinina. En lugar de este planteamiento, se podría haber realizado una hipótesis (en este caso de superioridad) en cuanto a la capacidad de micofenolato para inducir remisiones totales o parciales del síndrome nefrótico, que parece un objetivo de mayor relevancia clínica y acorde con las expectativas de los clínicos. Con este planteamiento, y teniendo en cuenta una probabilidad de remisión espontánea del 30% en el grupo control, dependiendo de la hipótesis realizada, el tamaño de la muestra sería distinto. pero siempre superior al estimado e incluido en el presente estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El ensayo clínico indica que el tratamiento con micofenolato de mofetilo iniciado inmediatamente tras el diagnóstico no induce mayor número de remisiones que el esperable con tratamiento conservador, pero no permite llegar a ninguna conclusión sobre la posible eficacia de micofenolato en el 60-70% de enfermos en los que persiste el síndrome nefrótico al final del primer año. Esta proporción coincide con la descrita en la mayor parte de los estudios y comprende el grupo de enfermos en los que es preciso tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

Los resultados del presente ensayo clínico indican que en los enfermos con nefropatía membranosa, el tratamiento inmunosupresor inmediato no aumenta el número de remisiones y, por ello, añaden más datos al cuerpo de la evidencia disponible y reflejado en las recomendaciones de las guías. Es decir, que los enfermos con formas moderadas deben ser tratados inicialmente con tratamiento conservador a la espera del curso clínico espontáneo y de la identificación del 30-40% de enfermos que pueden remitir de forma espontánea.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefropatía membranosa.

Palabras clave: Nefrología clínica. Glomerulonefritis membranosa. Terapéutica. Ensayo controlado aleatorizado. Micofenolato de mofetilo.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

■ NOTA CLÍNICA

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Alfons Segarra

En todos los estudios en los que se analiza el curso clínico espontáneo de la glomerulonefritis membranosa primaria se describe una probabilidad de remisión sin tratamiento que oscila entre el 30 y el 40%. Este porcentaje de remisiones espontáneas debe ser tenido en cuenta siempre que en un estudio se incluye a enfermos inmediatamente tras el diagnóstico, sin periodo de observación previo, ya que las características clínicas y o la patogenia de la enfermedad en los enfermos que entran en remisión espontánea (y que por definición tiene un pronóstico muy benigno) no tienen por qué ser comparables a las de los enfermos que presentan síndrome nefrótico persistente. Esto significa que en los estudios en los que se incluye a enfermos sin periodo de observación previo, en realidad se está incluyendo un grupo de nefropatías membranosas heterogéneo, lo que aumenta la dificultad al interpretar los resultados. En consecuencia, las conclusiones a las que se llegue a partir del estudio de los enfermos con alta probabilidad de remisión espontánea no deben ser nunca extrapoladas a enfermos con síndrome nefrótico persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:324-32.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:85-9.

■ NOTA METODOLÓGICA

UTILIDAD DE LAS ECUACIONES MDRD-4 PARA LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Alfons Segarra

La utilidad de las ecuaciones MDRD-4 para la estimación del filtrado glomerular sigue siendo tema de debate. En general, las recomendaciones hechas por diferentes sociedades, incluyendo la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Química Clínica, dejan bien claro que el método de medición de la creatinina es de importancia básica debido a que los métodos colorimétricos estándar, además de la creatinina, miden otros cromógenos. La contribución de estos cromógenos al valor total de la creatinina es tanto mayor cuanto menor es la creatinina; por ello, para valores de creatinina normal, los métodos cromogénicos estándar sobrevaloran la creatinina real y, en consecuencia, reducen el filtrado. Ésta es la razón por la que se desaconseja la utilización de ecuaciones en individuos con función renal normal. Este problema puede resolverse uti-

lizando un método enzimático directo (que sólo mide la creatinina) o utilizando un método colorimétrico compensado IDMS, que corrige en parte el efecto de la sobrevaloración y permite dar resultados MDRD-4 relativamente fiables hasta valores de FG de 90 ml/min. Por ello, es muy importante que en los estudios en los que se utilice MDRD-4 para estimar FG se especifique qué método y qué ecuación se utilizaron para medir la creatinina.

Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco A, Orte LM. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-62.