

¿Es el mofetil micofenolato tan eficaz como la ciclofosfamida y más seguro en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa?

Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):944-52.

Análisis crítico: **Cristina Galeano Álvarez, Carlos Quereda Rodríguez-Navarro**
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

■ Delimitación del tema en estudio

La cuestión planteada por el estudio está definida por su diseño en cuanto a población en estudio, la intervención, los términos de la comparación y las variables resultado analizadas.

■ Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba micofenolato de mofetil (MMF) y ciclosporina (CF) como tratamiento, tanto de inducción como de mantenimiento, de la nefropatía lúpica (NL) proliferativa. En ambos grupos, además, los pacientes debían recibir la misma dosis de esteroides y los trabajos debían recoger al menos una de las siguientes variables: mortalidad, insuficiencia renal crónica terminal, remisión parcial o completa a los 6 meses y efectos adversos. Se excluyeron aquellos trabajos cuyos resúmenes no estaban escritos en inglés y los que recogían casos de pacientes con NL membranosa pura.

■ Fuentes de datos

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos informatizadas PubMed, EMBASE y Cochrane. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de resúmenes presentados en conferencias internacionales en los últimos 10 años en el ámbito de la reumatología.

■ Extracción de datos

El análisis de los trabajos fue realizado por cuatro revisores de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso y, en caso neces-

rio, era el revisor principal el que tomaba la decisión final.

La extracción de datos se realizó también de forma independiente.

■ Evaluación de la calidad

La calidad de los trabajos fue evaluada mediante la escala de Jadad (véase «Nota metodológica»). Asimismo, se evaluó si la ocultación de la asignación durante la aleatorización fue adecuada.

■ Tratamiento de los resultados

Las características, los resultados y la puntuación obtenida por cada estudio en la escala de calidad se exponen de forma clara y detallada en diferentes tablas y diagramas, si bien es cierto que no se mencionan las dosis recibidas de los diferentes fármacos. Los autores efectuaron un metanálisis de los 10 trabajos seleccionados, y dado que en relación con la variable de remisión renal hubo heterogeneidad evidente entre los estudios, se efectuó una metarregresión (véase «Nota metodológica»).

■ Promoción

No se trata de un trabajo patrocinado. En relación con el conflicto de intereses, uno de los autores fue miembro del Laboratorio Aspreva entre los años 2004 y 2006, y recibió una subvención sin restricciones por este laboratorio para la investigación. Este laboratorio participó en el patrocinio de un trabajo de investigación con MMF en lupus eritematoso sistémico (LES). Los restantes autores declaran no presentar conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se identificaron un total de 438 artículos, de los que se rechazaron inicialmente 419 al tratarse de trabajos experimentales y otros tipos de estudios diferentes a los ensayos clínicos controlados (ECC). Se seleccionaron 10 estudios, tres de los cuales habían sido publicados en forma de resumen. Participaron 847 pacientes: 411 fueron aleatorizados a recibir MMF y 417 a recibir CF. En la fase de mantenimiento, 19 pacientes recibieron AZA, 74 continuaron con MMF y 20 continuaron con CF trimestral, en tres de los trabajos.

Se incluyeron 8 ECC para la agregación de los resultados referentes a la remisión en fase de inducción, ya que uno de los trabajos fue un estudio de mantenimiento en el que no se comparaban MMF y CF en la fase de inducción y en otro trabajo no se comunicaron los resultados de remisión.

En la siguiente tabla se exponen el riesgo relativo (RR) de alcanzar la variable principal y las variables secundarias en los grupos de tratamiento descritos.

Variab/es/Riesgo relativo (RR)	MMF frente a CF	IC 95%	p	ECC incluidos
RR inducción remisión total/parcial	1,052	0,950-1,166	0,329	8
RR muerte	0,709	0,373-1,347	0,294	8
RR IRCT	0,453	0,183-1,121	0,087	4
RR amenorrea	0,212	0,094-0,479	0,000	6
RR leucopenia	0,473	0,269-0,832	0,009	8
RR herpes	0,7	0,391-1,251	0,229	8
RR diarrea	2,078	0,982-4,397	0,056	5
RR neumonía	0,565	0,235-1,360	0,203	5

Los resultados de todas las variables analizadas, a excepción del riesgo de leucopenia y de diarrea, continuaron siendo constantes en los análisis de sensibilidad basados en: a) la exclusión de estudios que eran una observación ampliada de una cohorte original; b) la vía de administración de CF, y c) la calidad de los estudios. Cuando solamente se agruparon los ECC de alta calidad, la incidencia de leucopenia resultaba irrelevante y el RR de diarrea empeoró de forma significativa en los pacientes tratados con MMF. Además, el riesgo de muerte en pacientes que tomaban MMF era mucho menor cuando se incluían únicamente en el análisis los ECC de alta calidad y los trabajos con CF oral, aunque el tamaño del efecto combinado continuaba siendo estadísticamente no significativo. En el segundo análisis de sensibilidad, en el que se comparaba el tamaño del efecto en términos de RR y de incremento del RR, todos los resultados concordaban excepto por la mayor heterogeneidad del tamaño del efecto de diarrea, herpes y neumonía. La diferencia en el tratamiento y en el tiempo de observación entre estos trabajos podría explicar parcialmente este aumento de heterogeneidad, cuando se analizaba el incremento del RR. En la metarregresión efectuada para determinar el tamaño del efecto de la heterogeneidad de la remisión renal se observó que la proporción de pacientes de razas diferentes a la asiática y a la caucásica contribuían significativamente a esta heterogeneidad.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

MMF posee una eficacia similar a la de CF en términos de remisión renal y supervivencia, aunque con un perfil más seguro en el tratamiento de la NL proliferativa. Existe una respuesta diferente de la NL hacia los tratamientos inmunosupresores condicionada por la raza.

■ COMENTARIOS

Se trata de un trabajo sobre un tema de gran interés, ya que la NL es el factor pronóstico más importante en los pacientes con LES, con riesgo de insuficiencia renal crónica y de mortalidad. El MMF comenzó a utilizarse a finales de la década de 1990 en el tratamiento de las formas proliferativas de NL, y a pesar de que en algunos ensayos se obtuvieron resultados prometedores¹, existe controversia acerca de si este fármaco tiene una superioridad real en el tratamiento de inducción en términos de remisión y disminución de la mortalidad respecto a CF. En cualquier caso, el riesgo de toxicidad en los protocolos terapéuticos basados en CF es importante, y en este sentido MMF se perfila como una alternativa más segura.

Los autores describen claramente la estrategia de búsqueda de los estudios, tanto en las bases de datos electrónicas de la bibliografía médica habitual (PubMed, EMBASE y el registro de ensayos clínicos controlados del Registro Central Cochrane),

como en los principales congresos internacionales, aunque únicamente en el ámbito de la reumatología. De esta manera se analizaron 438 trabajos, realizándose una selección exhaustiva de los 10 trabajos que cumplían los criterios de inclusión.

Pese a que los resultados de los estudios individuales se expusieron en una tabla, no se especificaron algunos datos que pueden ser fundamentales, como la función renal basal de los pacientes o cuántos de ellos presentaban ya insuficiencia renal y la dosis de los fármacos administrada. Tampoco se distingue entre los tipos histológicos, nefropatía proliferativa focal, difusa o formas mixtas de ambas con nefropatía membranosa. Tampoco se señala el grado de actividad ni cronicidad, lo que ya advierten los autores. Se efectuó un análisis adecuado de la calidad de los estudios mediante el empleo de una escala de puntuación propuesta por Jadad. Asimismo, los autores realizaron también una evaluación del ocultamiento de la asignación, ya que esto no está contemplado en dicha escala. No se especifica si se realizó alguna técnica de enmascaramiento en relación con los identificadores del artículo al realizar la selección.

Los resultados del metanálisis concuerdan con los resultados publicados previamente en otros trabajos similares en los que se comparaban MMF y CF¹, con el resultado de una eficacia similar entre ambos fármacos en relación con la inducción de remisión. Tampoco se demuestra una superioridad de MMF respecto a CF en términos de supervivencia y de evolución hacia la insuficiencia renal terminal.

Resulta novedosa la realización de la metarregresión para determinar la heterogeneidad del tamaño de los efectos. De esta forma, se pone de manifiesto que las razas diferentes a la caucásica y asiática contribuyen a la heterogeneidad en la remisión en los distintos trabajos². En la medida en que la definición biológica de raza está en cuestión y en muchas ocasiones se confunde con la pobreza o la clase social, no queda claro qué factores condicionan la respuesta al tratamiento. Ya el estudio ALMS observó efectos distintos según la raza³. Este estudio fue patrocinado por Aspreva, el laboratorio al que estuvo vinculado profesionalmente uno de los autores del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wals M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968-75.
2. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244-54.
3. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:128.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

MMF es tan eficaz como CF en el tratamiento de inducción de la NL, con un mejor perfil de seguridad, aunque el nivel de evidencia es limitado. Estas limitaciones vienen dadas por el escaso número de ensayos clínicos, por la importante heterogeneidad de los trabajos y por la consideración de la NL como una entidad única, sin distinción entre los subtipos histológicos y los factores de mal pronóstico renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefropatía lúpica.

Palabras clave: Nefropatía lúpica. Micofenolato de mofetil. Ciclofosfamida.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

NOTA METODOLÓGICA**ESCALA DE JADAD PARA LA VALORACIÓN DE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO CONTROLADO Y ALEATORIZADO**

Jadad AR, Moore RA, Carrol D

1. ¿El estudio fue descrito como aleatorizado? Sí/No
2. ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? Sí/No
3. ¿El estudio se describe como doble ciego? Sí/No
4. ¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado? Sí/No
5. ¿Hubo una descripción de las pérdidas y las retiradas? Sí/No

La puntuación máxima que puede alcanzar un ensayo es 5 puntos. Un ensayo es de calidad insuficiente si su puntuación es inferior a tres.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

Metarregresión

El término *metarregresión* describe el análisis en el que las características de los estudios o de los sujetos incluidos en cada estudio se usan como variables explicativas en un modelo de regresión multivariante, en el que la variable dependiente es el efecto medido o alguna medida de la desviación del efecto de cada estudio respecto del efecto global. Aquí la unidad de observación es cada estudio o cada subgrupo de estudios, y a la hora de estimar los coeficientes de la ecuación de regresión se emplean métodos que ponderan la intervención de cada estudio en esta estimación, de acuerdo con su precisión (proporcional al tamaño del estudio, inversamente proporcional a la variabilidad del estudio).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Molinero L. Meta-análisis. <http://www.seh-lilha.org/pdf/metaanalysis.pdf>

NOTA CLÍNICA**CLASIFICACIÓN DE LA NL DE LA OMS (modificada en 1995; Churg et al.)**

OMS

Clase I: Glomérulos normales

- a. Ningún hallazgo (con todas las técnicas)
- b. Normal por histología, pero depósitos por IF o ME

Clase II: Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía)

- a. Ensanchamiento mesangial y/o leve hiper celularidad (+)
- b. Hiper celularidad moderada (++)

Clase III: Glomerulonefritis focal y segmentaria

- a. Lesiones necrosantes activas
- b. Lesiones activas y esclerosantes
- c. Lesiones esclerosantes

Clase IV: Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial grave, endocapilar o mesangiocapilar y/o extensos depósitos subendoteliales)

- a. Sin lesiones segmentarias
- b. Con lesiones necrosantes activas
- c. Con lesiones activas y esclerosantes
- d. Con lesiones esclerosantes

Clase V: Glomerulonefritis membranosa difusa

- a. Glomerulonefritis membranosa pura
- b. Asociada con lesiones de clase II
- c. Asociada con lesiones de clase III
- d. Asociada con lesiones de clase IV

Clase VI: Glomerulonefritis esclerosante avanzada