

## ¿Reduce el tamoxifeno la mortalidad asociada a esclerosis peritoneal encapsulante?

Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, et al. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPE Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:691-7.

Análisis crítico: **Marta Osorio, Gloria del Peso, M. Auxiliadora Bajo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11281

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, observacional, de cohortes y multicéntrico, para la variable mortalidad/supervivencia de pacientes con esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) tratados con tamoxifeno, como parte del estudio multicéntrico holandés de incidencia de EPE.

El seguimiento desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de julio de 2007 como parte de un estudio multicéntrico en pacientes con EPE severa, se efectuó hasta el evento muerte o hasta el final del estudio. No interrumpido.

### ■ Ámbito



Estudio realizado en Holanda, que tiene una tasa alta de prevalencia de tratamiento con diálisis peritoneal (DP), en hasta un 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, superior a la tasa española.

### ■ Pacientes



Seguimiento de 63 pacientes con diagnóstico de EPE.

**Criterios de inclusión-exclusión:** se incluyó a todo paciente diagnosticado de EPE severa, cumpliendo los criterios del Comité de la Sociedad In-

ternacional de Diálisis Peritoneal (ISPD): cuadro de obstrucción intestinal persistentemente sintomático o requerimiento de enterolisis, inmunosupresión o nutrición parenteral total (NPT).

Confirmación clínica (por 2 nefrólogos) y radiológica (tomografía axial computarizada [TAC]) en todos los pacientes.

### ■ Enmascaramiento



No enmascarado en la evaluación de las variables de resultado.

### ■ Intervenciones

Tamoxifeno en 24 de 63 pacientes (38%) diagnosticados de EPE severa.

### ■ Variables de resultado

Supervivencia (principal); también se estudió la influencia de factores predisponentes de EPE en la respuesta a tamoxifeno.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

No existe ninguna promoción o conflicto de intereses declarados.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

- La prevalencia de EPE en el período de estudio fue de 2,7%. El período medio de seguimiento desde el diagnóstico de EPE hasta el fallecimiento fue de  $27,3 \pm$  (desviación estándar) 20,6 meses. El tiempo acumulado en diálisis fue de  $77,4 \pm 38,1$  meses, con una media de  $4,1 \pm 3,8$  peritonitis. El 74,6% de los pacientes (47/63) estaban trasplantados, con un número medio de trasplantes de  $1,6 \pm 0,9$ . El tiempo de presentación de EPE después del trasplante fue de  $50,8 \pm 69,8$  meses: en un 44,7% se presentó en los 2 primeros años postrasplante y en un 38,3% se presentó con injerto funcionando. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en todas las variables mencionadas.
- Ninguno de los pacientes fue tratado con enterolisis y no hubo diferencias en cuanto al número de pacientes que recibieron prednisona o NPT.
- El tratamiento con tamoxifeno fue iniciado por el nefrólogo habitual, y la dosis osciló entre 10 y 40 mg/día durante al menos 4 semanas.

### Variables principales

- Mortalidad/supervivencia de EPE severa, tratada o no con tamoxifeno: la mortalidad fue significativamente menor en los pacientes tratados (45,8 vs. 74,4%,  $p = 0,03$ ) y existe una tendencia de mejoría de supervivencia de los pacientes tratados, con un *hazard ratio* (HR) de 0,54 ( $p = 0,08$ ), que se confirma en el análisis multivariante ajustado a edad, año de

diagnóstico, injerto funcionante en el momento del diagnóstico, centro de DP y uso concomitante de prednisona o NPT (HR: 0,39,  $p = 0,056$ ).

- Con los datos del estudio se puede calcular el número necesario de pacientes a tratar para evitar un suceso (NNT): 3.

#### Variables secundarias

- Tratamientos concomitantes de EPE: de los 24 pacientes tratados con tamoxifeno, 11 recibieron tratamiento con prednisona y 14 con NPT (9 y 21 respectivamente en el grupo control), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas. Ningún paciente fue tratado con enterolisis.
- Posibles factores de confusión: no hubo diferencias significativas en ninguno de los aspectos demográficos ni clínicos clásicamente relacionables de forma potencial con el desarrollo de EPE o su evolución posterior (edad, tiempo acumulado en DP, peritonitis, tratamiento sustitutivo posterior), ni tampoco se ha objetivado diferencia alguna en cuanto a la respuesta a tamoxifeno.

#### Efectos secundarios

- El carácter retrospectivo no permite una evaluación adecuada de los efectos adversos; no obstante, no se especifica la aparición de ninguno en el artículo.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con tamoxifeno en pacientes con EPE se asoció a una reducción significativa de la mortalidad, independientemente de otros tratamientos concomitantes. El tamoxifeno podría ser una herramienta terapéutica prometedora en el tratamiento de esta enfermedad de elevada mortalidad.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La EPE supone una complicación grave asociada al tratamiento con DP de elevada morbimortalidad. Su abordaje terapéutico no está definido aún y la baja incidencia y prevalencia de esta entidad dificulta el estudio de eficacia de los tratamientos propuestos. Los resultados esperanzadores de estudios japoneses del tratamiento con enterolisis parecen modificar el curso de esta enfermedad, pero no existen estudios controlados y aleatorizados de tamaño muestral suficiente que avalen los tratamientos médicos actuales. El efecto beneficioso del tratamiento con esteroides, basado en el abordaje de la fase inicial inflamatoria de la EPE, no ha sido aún corroborado en estudios de gran tamaño, así como los casos aislados de otros inmunosupresores (azatioprina, micofenolato o sirolimus), de potencial efecto antifibrótico. Existe además alta frecuencia de diagnóstico de EPE en pacientes con injerto funcionante que reciben esta medicación, corroborada en este estudio.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de receptores estrogénicos usado desde la década de los ochenta en EPE, con resultados esperanzadores en términos de supervivencia y disminución de complicaciones, pero sin suficientes estudios para su validación. Su utilización presenta suficiente aval científico ante la demostración del proceso de transición epitelio-mesenquimal, que se produce en la membrana peritoneal como el primer paso de la transformación fibrótica dependiente de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y de neoangiogénesis mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>1</sup>. Se ha evidenciado con tamoxifeno un descenso de TGF- $\beta$ , en enfermedades profibróticas (fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Dupuytren)<sup>2</sup> y de VEGF y la neoangiogénesis secundaria en tumores sólidos<sup>3</sup>.

El estudio actual presenta un adecuado tamaño muestral (63 pacientes), dada la prevalencia de EPE. Las características clínicas y demográficas clásicamente relacionadas con el potencial desarrollo o evolución de EPE (edad, tiempo acumulado en DP, peritonitis, tratamiento sustitutivo posterior) son estrictamente comparables.

La reducción significativa de mortalidad, junto con la tendencia de mejoría de supervivencia que roza la significación estadística, supone la validación de una terapia prometedora de la complicación más grave de pacientes en DP.

El hecho de que no sea un ensayo con distribución aleatoria, el carácter retrospectivo del estudio y el potencial sesgo de «confusión por indicación» (con mayor proporción de pacientes en hemodiálisis en el grupo de no tratados), que pudieran implicar la decisión de tratamiento en función de la gravedad del paciente, son las principales limitaciones de este estudio. Tampoco se definen las dosis medias del tamoxifeno ni se evalúan sistemáticamente los efectos adversos.

La justificación del estudio y los antecedentes referidos al tema se exponen con claridad, así como la definición de variable de estudio, comparación y resultados. La fortaleza de evidencia de los resultados de este estudio reside en su tamaño muestral, su período contemporáneo en cuanto a criterios de inclusión y práctica en DP, el carácter multicéntrico del estudio y la estricta definición de los casos incluidos (mediante criterios ISPD, validados por dos nefrólogos). La asociación causal referida al tratamiento presentado cumple los criterios de Hill en cuanto a cronología, consistencia, coherencia de asociación, verosimilitud biológica y analogía de la asociación postulada respecto a literatura previa. Además, la inclusión sólo de casos graves (obstrucción intestinal y confirmación por TAC), junto con la evaluación de pacientes tratados según la práctica clínica habitual, en tamaño muestral adecuado, comparables en las principales variables demográficas, clínicas y de tratamientos concomitantes con aplicación de análisis multivariante, parece reducir el potencial sesgo «confusión por indicación», sin que se detecten sesgos en la vigilancia. Existe precisión en la expresión de resultados y se presentan los datos necesarios para el cálculo del NNT, obteniéndose significación estadística.

La trascendencia clínica de la EPE, a pesar de su baja incidencia y prevalencia en pacientes en DP, requiere de estudios amplios con suficiente tamaño muestral como el que nos ocupa, que validen las opciones terapéuticas conocidas hasta la fecha. El ámbito del estudio, el número de pacientes incluidos y la evaluación retrospectiva de la práctica clínica habitual hacen que los resultados puedan ser extrapolables a otras poblaciones. Se demuestra así la intervención del tratamiento con tamoxifeno sobre la supervivencia de esta grave entidad, para la que no existía validación en estudios de alto nivel de evidencia de los tratamientos empleados hasta la fecha. No obstante, se requieren estudios controlados y aleatorizados que corroboren estos datos.

Aunque no se analizan los efectos adversos, se puede aceptar que los beneficios probablemente superen los riesgos, dada la alta tasa de morbimortalidad de la EPE.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Pese a su baja incidencia, la EPE es una grave complicación en pacientes tratados con DP, de etiología no definida y sin un tratamiento médico establecido o validado. Este estudio demuestra una reducción significativa de mortalidad, con una tendencia al aumento de supervivencia que roza la significación estadística, en pacientes con EPE severa tratados con tamoxifeno, independiente de otros tratamientos concomitantes, lo que puede suponer la validación de esta estrategia terapéutica.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Diálisis peritoneal.

**Tema:** Tratamiento de la esclerosis peritoneal encapsulante.

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Esclerosis peritoneal encapsulante. Tratamiento. Tamoxifeno. Supervivencia.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Baja.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://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).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, Sánchez-Tomero JA, Del Peso G, Aguilera A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell: its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:ii2-ii7.
2. Kuhn MA, Wang X, Payne WG, Ko F, Robson MC. Tamoxifen decreases fibroblast function and downregulates TGF- $\beta$ 2 in Dupuytren's affected palmar fascia. *J Surg Res* 2002;103:146-52.
3. Garvin S, Dabrosin C. Tamoxifen inhibits secretion of vascular endothelial growth factor in breast cancer in vivo. *Cancer Res* 2003;63:8742-8.