

¿Resultan beneficiosos los tratamientos no inmunosupresores para el tratamiento de la nefropatía IgA en adultos y niños?

Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003962.

Análisis crítico: **Silvia Jiménez Álvaro, Carlos Quereda**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11274

■ Delimitación del tema en estudio

La nefropatía por IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular primaria más común y cerca del 30 al 40% de los pacientes progresan hacia la insuficiencia renal terminal en el plazo de 20 años. Los regímenes de tratamiento más frecuentes incluyen agentes inmunosupresores; sin embargo, a menudo los riesgos del tratamiento a largo plazo superan los efectos beneficiosos potenciales. Las opciones no inmunosupresoras que incluyen los agentes antihipertensivos, los aceites de pescado, los anticoagulantes y la amigdalectomía también se han examinado, aunque hasta el momento no sistemáticamente.

■ Criterios de selección de estudios

Estudios incluidos e intervención: Se incluyeron 56 estudios (2838 participantes), de cualquier ensayo controlado aleatorio (ECA) que evalúe los efectos beneficiosos y perjudiciales del aceite de pescado, los agentes hipotensores, los agentes anticoagulantes, la amigdalectomía y otros agentes no inmunosupresores versus placebo/ningún tratamiento u otro tratamiento no inmunosupresor.

Participantes: Adultos y niños con NIgA comprobada por biopsia. Los estudios donde se agruparon los pacientes con glomerulopatías crónicas, pero no se proporcionaron los datos por separado para la NIgA, se añadieron si el 75% de los participantes incluidos presentaban NIgA.

VARIABLES DE RESULTADO: La variable principal fue la progresión o mejoría de la enfermedad renal, lo que se evaluó atendiendo a la presencia de: insuficiencia renal terminal que requiere tratamiento sustitutivo de la función renal, duplicación de la concentración sérica de creatinina (CrS), aumento > 50% de la CrS, disminución > 50 del aclaramiento de creatinina (CCr), remisión de la hematuria, remisión de la proteinuria, cambio absoluto en la CrS (mg/dl o $\mu\text{mol/l}$), cambio absoluto en el CCr (ml/min o $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), cambios en la proteinuria diaria (g/24 h).

Las variables secundarias fueron la mortalidad, los eventos adversos, la tasa de infección, los cambios en cualquier medida de densidad ósea, las fracturas o bien cambios en cualquier medida de calidad de vida.

■ Fuentes de datos

Búsqueda en el registro especializado del Grupo Cochrane de Riñón (Cochrane Renal Group), CEN-

TRAL (en The Cochrane Library), MEDLINE (desde 1966) y en EMBASE (desde 1980). También se hicieron búsquedas en las listas de referencias de los estudios incluidos y de los artículos de revisión y se estableció contacto con expertos locales e internacionales. Se revisaron ECA publicados o en curso.

■ Extracción de datos

Dos autores, de forma independiente, revisaron los resultados de la búsqueda, extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los estudios. Los resultados se expresaron como diferencia de medias para los resultados continuos y como cocientes de riesgos para los resultados dicotómicos con intervalos de confianza (IC) del 95%, mediante el modelo de efectos aleatorios.

Cuando existía más de una publicación de un estudio, los informes se agruparon, y se utilizó en el análisis la publicación de los datos más completos. El análisis de subgrupos se realizó explorándose como posibles fuentes de heterogeneidad las características de la población (niños y adultos), las poblaciones con diferentes grados de insuficiencia renal, las poblaciones con diferentes etapas de NIgA basándose en la biopsia renal y las intervenciones (diferentes tipos y dosis de aceite de pescado, diferentes tipos y dosis de fármaco antihipertensivo, diferentes tipos y dosis de anticoagulante, diferentes técnicas de amigdalectomía). Se utilizaron técnicas de análisis de heterogeneidad mediante una prueba χ^2 en N-1 grados de libertad, con una p de 0,05.

■ Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios fue evaluada de forma independiente por los dos autores que realizaron la extracción de datos, quienes evaluaron la aleatorización, el tipo de ciego, la realización de análisis por intención de tratar y el cumplimiento del seguimiento.

■ Tratamiento de los resultados

El tratamiento de los datos se basó en la agregación (*pooling*) de los resultados individuales de los estudios (metanálisis).

■ Promoción

Los autores no declaran conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los principales resultados pueden ser consultados en la revisión Cochrane. Los agentes hipotensores fueron la intervención no inmunosupresora más beneficiosa para la NIgA, predominantemente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o las combinaciones de ambos, frente a otros hipotensores y otros agentes. Los efectos beneficiosos de los agentes hipotensores, en particular los IECA, parecen superar potencialmente los efectos perjudiciales en los pacientes con NIgA, manifestándose en gran parte en la reducción de la proteinuria. No hay pruebas de que el tratamiento con cualquiera de los agentes hipotensores evaluados afecte las variables principales de resultado renales o cardiovasculares ni el riesgo de mortalidad a largo plazo más allá del beneficio que surge de controlar la hipertensión en los pacientes con NIgA. No se ha podido demostrar la eficacia de cualquiera de los otros tratamientos no inmunosupresores evaluados en esta revisión.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados con poder estadístico adecuado para comprender la magnitud de los efectos beneficiosos y los riesgos posibles del tratamiento con IECA/ARA II solos o en combinación, y qué pacientes con NIgA podrían beneficiarse más. En otros tratamientos no inmunosupresores, donde aún no se hayan demostrado efectos beneficiosos ni perjudiciales significativos, se justifica la exploración adicional de los efectos beneficiosos potenciales.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La nefropatía IgA se caracteriza por la presencia de grandes depósitos mesangiales difusos de IgA observados por microscopía inmunofluorescente, siendo la enfermedad glomerular primaria más común en todo el mundo. Entre el 15 y el 20% de los pacientes desarrollarán insuficiencia renal terminal durante los diez años a partir del inicio de la enfermedad y hasta el 30-40% en 20 años. Los regímenes de tratamiento más frecuentemente utilizados incluyen agentes inmunosupresores; sin embargo, los riesgos de este tratamiento a largo plazo a menudo superan los efectos beneficiosos potenciales, por lo que la búsqueda de terapias no inmunosupresoras, así como la identificación de los pacientes que más puedan beneficiarse de éstas, constituye un punto de gran interés.

Los resultados de esta revisión basada solamente en ECA muestran que los IECA, los ARA II o las combinaciones de ambos fueron la intervención no inmunosupresora más beneficiosa para la NIgA.

Según el enfoque Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) (Atkins 2004), sistema desarrollado para calificar la calidad de las pruebas, estos resultados, obtenidos de un metanálisis de ECA, deben considerarse datos con un nivel de calidad alto, siempre que no existan problemas metodológicos que invaliden o minimicen el grado de recomendación de dichos resultados.

Hay factores que reducen esta calidad, como el escaso número y calidad metodológica subóptima de la mayoría de los estudios. Sólo en el grupo de agentes hipotensores hubo con frecuencia dos o más estudios en el metanálisis. La ocultación de la asignación fue incierta en la mayoría de los estudios (sólo el 5% informó una ocultación adecuada de la asignación, y la naturaleza del ciego entre los participantes, los investigadores, los evaluadores de resultado y los analistas de datos no se señaló claramente en el 94% de los estudios incluidos). El análisis de intención de tratar se confirmó sólo en el 14%, y el cumplimiento del seguimiento no se informó en el 43%. Tampoco se pudo identificar la modificación del efecto por la edad, el sexo y el grupo étnico para cualquiera de las intervenciones exploradas.

Además, en las publicaciones en idiomas diferentes al inglés, en los casos donde faltaron los recursos para la traducción, no se tradujeron o sólo se utilizaron el resumen en inglés y las tablas parcialmente traducidas para proporcionar datos para este análisis.

Finalmente, la mayoría de los estudios no se diseñaron para responder las preguntas de investigación planteadas en esta revisión, y la mayoría de los ECA ha centrado la atención sólo en las variables principales de evaluación renales continuas (proteinuria, CrS, tasa de filtración glomerular, etc.) durante un seguimiento corto.

Otra limitación de este análisis residió en que, aunque la NIgA comprobada por biopsia fue un criterio para la inclusión de un estudio, las pruebas de biopsia variaron desde una declaración de la utilización de la biopsia hasta descripciones detalladas

de la histopatología. A excepción de un estudio (Bennett 1989), todos los pacientes con NIgA se analizaron como un único grupo, independientemente de la gravedad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La NIgA es la forma más común de glomerulonefritis en todo el mundo y una causa importante de insuficiencia renal; los tratamientos actuales tienen efectos beneficiosos inciertos en los pacientes con enfermedad más grave y con mayor probabilidad de que progrese hacia la insuficiencia renal terminal.

Evaluados en conjunto los resultados de la revisión previa, puede afirmarse que los efectos beneficiosos de los agentes hipotensores (manifestados como una reducción de la proteinuria), en particular los inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), parecen superar potencialmente los efectos perjudiciales en los pacientes con NIgA, si bien se ha objetivado que no hay pruebas de que el tratamiento con cualquiera de los agentes hipotensores evaluados afecte las variables principales de evaluación renales o cardiovasculares ni el riesgo de mortalidad a largo plazo más allá del beneficio de controlar la hipertensión, lo que se observa al comparar los tratamientos con beta-bloqueantes, calcioantagonistas, IECA o ARA II.

Por lo tanto, aunque el uso de IECA/ARA II se ha convertido en la práctica habitual en los pacientes con nefropatías crónicas para la reducción de la proteína, se necesitan más y mejores estudios para comprender la magnitud de los efectos beneficiosos y perjudiciales posibles de este tratamiento solo o en combinación, y qué pacientes con NIgA podrían beneficiarse más. Aun así, se mantiene el interrogante de si el uso de los agentes bloqueadores del SRAA está indicado en todos los pacientes, sólo para los pacientes con un grado determinado de proteinuria, o sólo para los pacientes con hipertensión sistólica.

Tampoco hay pruebas suficientemente sólidas para apoyar el uso sistemático sobre cualquier otro agente antihipertensivo, o para demostrar la eficacia de cualquiera de los otros tratamientos no inmunosupresores evaluados en esta revisión sistemática. Sobre la base de las pruebas disponibles, no se apoya la aplicación de estos otros tratamientos no inmunosupresores incluidos los suplementos de aceites de pescado, el tratamiento con estatina, el tratamiento con anticoagulantes/antiplaquetarios o la amigdalectomía.

Se necesitan estudios aleatorios con poder estadístico adecuado, de duración suficiente y con análisis por intención de tratar para evaluar la magnitud del beneficio del tratamiento con IECA o ARA II, determinar si los pacientes con diferentes grados de gravedad de la enfermedad y con edades diferentes se beneficiarán de forma diferencial, determinar la dosis óptima, el efecto de la dosis fija frente a la dosis proyectada para la reducción de la proteinuria y si el tratamiento de combinación ofrece un beneficio agregado, y también para definir mejor los posibles efectos adversos de dicho tratamiento. Aún se necesitan comparaciones con otros agentes hipotensores para determinar si los efectos beneficiosos observados son específicos para los tratamientos con IECA/ARA II o se pueden obtener con cualquier estrategia antihipertensiva eficaz.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefropatía mesangial IgA.

Palabras clave: Proteinuria. Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Tratamiento no inmunosupresor.

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

■ NOTAS CLÍNICAS

Muchos de los ensayos realizados hasta la fecha muestran que el tratamiento con IECA/ARA II puede reducir la proteinuria y mejorar la función renal, sin que se conozca si este tratamiento podría reducir la incidencia de ERC terminal.

Asimismo, tampoco parece que haya diferencias entre el uso en monoterapia de IECA frente a ARA II.

En un trabajo, Russo¹ mostró que la combinación de ambos antiproteinúricos puede producir una reducción de un 73% de la proteinuria, en comparación con la monoterapia (IECA: 38% frente a ARA II: 30%). Otro pequeño estudio de 7 niños con NlgA² también ha demostrado el beneficio de la terapia combinada.

En cualquier caso, se necesitan más estudios para determinar el beneficio definitivo de esta combinación en el pronóstico de la función renal.

Con todo ello, las guías KDIGO recomiendan el tratamiento mediante IECA o ARA II para aquellos pacientes con proteinuria > 1 g/día en los adultos y entre 0,5-1 g/día en los niños, en dosis no claramente definidas, si bien se podrán ajustar según la tolerancia individual con objeto de conseguir una proteinuria < 1 g/día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russo D, Pisani A, Ballea MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:851-6.
2. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, et al. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;64:35-40.