

# ¿Es eficaz el tacrolimus en monoterapia como tratamiento de la glomerulonefritis membranosa primaria?



M. Praga, V. Barrio, G. Fernández Juárez, J. Luño

**Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924-930**

Análisis crítico: M. Cobo / D. Hernández

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto en grupos paralelos comparando tacrolimus en monoterapia frente a grupo control (sin inmunosupresión) en pacientes con glomerulonefritis membranosa primaria (GNM). Período de seguimiento no claramente reflejado, con algunos resultados a 18 y otros a 30 meses.

**Asignación:** Aleatorizada y oculta.

**Enmascaramiento:** No enmascaramiento.

**Ámbito:** Hospitalario (13 hospitales españoles).

**Pacientes:** Incluidos para la aleatorización 48 pacientes: Grupo de tacrolimus: n = 25 y grupo control: n = 23. Hubo 3 pérdidas de seguimiento en grupo tacrolimus y 2 en grupo control y 1 abandono del estudio en cada grupo. **Criterios de inclusión:** a) GNM diagnosticada por biopsia; b) edad: 18-70 años; c) proteinuria nefrótica > 3,5 g/24 h con hipalbuminemia < 3 g/dl durante más de 9 meses; d) filtrado glomerular renal —FGR— (Cockcroft-Gault) ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; e) tratamiento previo con IECAS o ARA-II a dosis máximas durante más de 2 meses. **Criterios de exclusión:** a) diabetes, cáncer, lupus eritematoso diseminado, infección por virus de hepatitis B, C, VIH y otras enfermedades sistémicas causantes de GNM secundaria; b) Tratamiento con esteroides/inmunosupresores en los 6 meses previos al estudio.

**Intervención:** El grupo de tratamiento recibió tacrolimus a dosis inicial de 0,05 mg/kg/día ajustando posteriormente para mantener niveles entre 3 y 5 ng/ml durante 12 meses. En caso de no respuesta, estas dosis eran incrementadas para niveles entre 5 y 8. Posteriormente, reducción progresiva del tacrolimus durante 6 meses hasta total suspensión a los 18 meses. En ambos grupos el objetivo de presión arterial (TA) fue < 130/80 mmHg (añadiendo, en caso preciso, otros antihipertensivos para lograr estas cifras) y LDL < 160 mg/dl (añadiendo o aumentando estatinas para cumplir este objetivo). La dosis de IECA/ARA-II no se modificó durante el estudio. El análisis de los resultados se efectuó por intención de tratar.

**Variables de resultado:** *Variable principal:* N° de pacientes que alcanzan remisión completa (proteinuria < 0,5 g/24 h con FGR estable) o parcial (reducción de un 50% de la proteinuria inicial y < 3,5 g/24 h con FGR estable). *Variables secundarias:* a) Supervivencia renal (estimada como el aumento del 50% de creatinina basal, excluyendo factores prerrenales y tras disminuir la dosis de tacrolimus hasta un 75% de la dosis inicial). En caso de persistir creatinina elevada tras dicha reducción, se considera alcanzada la variable resultado y el paciente se retira del estudio; b) Evolución de la proteinuria.

**Tamaño muestral:** Se realizó un cálculo del tamaño muestral de 48 pacientes. Para un porcentaje de respuesta similar a la CSA (75%), un porcentaje de remisiones espontáneas de 30% con un error tipo 1 de 5%, un poder del 80% y un 10% de pérdidas de seguimiento, se calculó necesario incluir a 24 pacientes por grupo para detectar diferencias.

**Patrocinio:** El estudio fue parcialmente financiado por Astellas y registrado en *The Cochrane Renal Group Registry* (CRG100500015). No se indica declaración de intereses.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** Los datos demográficos, clínicos e histológicos fueron similares en ambos grupos. La gradación histológica y número de pacientes con tratamiento inmunosupresor previo fueron similares. Aunque la TA diastólica inicial fue significativamente más alta en el grupo control, posteriormente fueron similares. Aún sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, los pacientes del grupo tacrolimus eran algo más jóvenes y con una función renal ligeramente mejor, menor proteinuria y con una evolución de la enfermedad algo más larga.

Variable principal	Grupo Tacrolimus (n = 25)	Grupo Control (n = 23)
Ausencia de remisión parcial o completa a 18 meses	6 (24%)	17 (74%)
RAR (%) (IC 95%)	49,9% (25,4% a 74,5%)	
RRR (%) (IC 95%)	68% (32% a 84%)	
NNT (IC 95%)	3 (2 a 4)	
Ausencia de remisión parcial o completa a 30 meses*	15 (60%)	16 (70%)
RAR (%) (IC 95%)	9,6% (-17,3% a 36,4%)	
RRR (%) (IC 95%)	14% (-31% a 43%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 11 (NNTB 3 a infinito a NNTH 6)†	

\* Se incluyen resultados a 18 y 30 meses, dado que el periodo de seguimiento no queda claramente reflejado.

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

## Variables Secundarias

La supervivencia renal fue mejor en los pacientes tratados con tacrolimus que en el grupo control. El número de pacientes con aumento de creatinina > 50% fue de seis (26%) en el grupo control y sólo 1 (4%) en el grupo tacrolimus ( $p < 0,03$ ). En ambos grupos la proteinuria descendió de forma significativa: De 7,3 a 1,9 g/día a los 18 meses en el grupo tacrolimus (IC 95%: 0,5-3,8,  $p < 0,0001$ ) y de 8,4 a 3,2 g/día en el grupo control (IC 95%: 1,2-5,2,  $p < 0,005$ ), aunque dicho descenso fue significativamente más marcado en el grupo tacrolimus ( $p = 0,048$ ).

## Efectos Secundarios

Los efectos secundarios fueron leves y transitorios en ambos grupos. Dos pacientes en el grupo control y 4 en el grupo tacrolimus desarrollaron intolerancia hidrocárbona que se controló sólo con dieta. No se registraron eventos trombóticos, ni infecciones graves.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tacrolimus en monoterapia es una opción terapéutica válida en pacientes con nefropatía membranosa y función renal conservada. La mayoría de los pacientes lograron una remisión con reducción significativa del riesgo de deterioro de función renal.

## CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Glomerulonefritis membranosa. Tacrolimus. Terapéutica. Ensayo clínico aleatorizado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

El tratamiento de la GNM no está claramente establecido. El porcentaje de remisiones espontáneas es aproximadamente un 30%. El pronóstico de la enfermedad sin tratamiento específico no es bien conocido y depende de la presencia de factores de riesgo (sexo varón, edad avanzada, insuficiencia renal, proteinuria importante y mantenida, daño crónico en la biopsia). El tratamiento con esteroides y citotóxicos parece mejorar el pronóstico de la enfermedad, pero se asocia a importantes efectos secundarios, motivo por el cual suele reservarse para pacientes con factores de riesgo. Además, varios meta-análisis realizados no aportan conclusiones definitivas, pues encuentran un ligero beneficio en cuanto al porcentaje de remisiones, pero sin claro efecto en la supervivencia renal<sup>1,2</sup>.

Este es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto con el objetivo de valorar si el tacrolimus en monoterapia puede inducir remisiones en la GNM. Aunque se realizó un cálculo del tamaño muestral, el número de pacientes incluidos fue escaso y el periodo de observación corto para poder establecer conclusiones definitivas. El régimen de visitas fue desigual en los dos grupos, con un seguimiento más estrecho en los pacientes del grupo tacrolimus, lo cual puede suponer un sesgo importante del procedimiento. El hecho de que la comparación fuera realizada con un grupo control sin tratamiento, indica un beneficio del tacrolimus en la evolución natural de la enfermedad, pero no establece comparaciones con otras pautas de tratamiento, por lo cual hubiera resultado interesante la inclusión de un tercer grupo de tratamiento con esteroides e inmunosupresores.

El estudio fue realizado en pacientes con función renal relativamente conservada, por lo cual los datos no pueden extrapolarse a pacientes con deterioro de función renal importante. El periodo observacional previo al estudio de 9 meses puede resultar corto, dada la posibilidad de remisión espontánea. Sin embargo, la duración de la enfermedad previa al estudio era larga en ambos grupos y, además, la evolución del grupo control fue coincidente con la evolución descrita para esta enfermedad.

El requisito de un tratamiento previo con IECAS/ARA-II y que no fueran modificados durante el seguimiento es importante, ya que la mayoría de estudios realizados con otros regímenes no incluyen este factor.

Aunque el porcentaje de recidivas tras suspender el tacrolimus es similar al descrito con la ciclosporina (47%), no se registró ninguna durante el periodo de reducción de dosis, a pesar de mantener niveles muy bajos de tacrolimus.

## REFERENCIAS

1. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 385-401.
2. Marx BE, Marx M. Prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a methodologic meta-analysis. *Kidney Int* 1997; 51: 873-9.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento con tacrolimus en monoterapia es una alternativa válida en el tratamiento de la MGN, logrando un porcentaje importante de remisiones y mejorando el pronóstico renal, con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, se asocia a un importante número de recidivas tras la suspensión del fármaco. En cualquier caso, son necesarios estudios más amplios para confirmar la eficacia de este tratamiento.

## NOTAS CLÍNICAS

### 1. EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (M. Praga)

El tratamiento de la glomerulonefritis membranosa (GNM) continúa siendo un tema de intenso debate. En mi opinión esta discusión es saludable, porque pocas enfermedades hay en nuestra especialidad que requieran un abordaje terapéutico tan matizado y, por así decir, estratégico como ésta. En primer lugar, el tema de las remisiones espontáneas es absolutamente crucial a la hora de diseñar un planteamiento terapéutico en la GNM. El porcentaje de remisiones espontáneas alcanza un 30-40%, siendo éste un aspecto evolutivo distintivo en esta enfermedad. Sin embargo, tal tasa de remisiones se basa en estudios clásicos, realizados en su mayoría en las décadas 70-80 del pasado siglo. La primera pregunta que surge es la siguiente: ¿ha aumentado la incidencia de remisiones espontáneas (en ausencia de esteroides o inmunosupresores) en las últimas décadas, en las que se usan indiscriminadamente IECA/ARB en estos pacientes? Es necesario un estudio amplio que actualice la respuesta a esta pregunta, porque lógicamente los tratamientos inmunosupresores deberían reservarse a los pacientes que tras un tiempo de espera prudencial mantienen proteinuria masiva o a aquellos que presentan un curso clínico más agresivo, con deterioro rápido de función renal. En contraposición con planteamientos agresivos, que defienden el tratamiento inmunosupresor indiscriminado de todas las GNM con síndrome nefrótico<sup>1</sup>, nuestro grupo ha publicado muy aceptables resultados con una política de tratamiento inmunosupresor selectivo, reservándolo para los casos con una evolución más desfavorable<sup>2</sup>.

Tras esta necesaria consideración, ¿qué tratamientos han demostrado su eficacia en la GNM en estudios prospectivos controlados? Parece suficientemente demostrado que la monoterapia con esteroides no influye favorablemente en la enfermedad. Por el contrario, las pautas basadas en esteroides más un fármaco citostático (clorambucil o ciclofosfamida)<sup>1</sup>, por una parte, y los anticalcineúricos (ciclosporina o tacrolimus), por otra<sup>3,4</sup> han demostrado concluyentemente su eficacia. Un estudio que comparara la superioridad de una u otra alternativa sería fundamental, pues los primeros presentan el grave problema de los efectos secundarios y los anticalcineúricos el de la nefrotoxicidad a largo plazo.

Otras opciones terapéuticas, aunque prometedoras inicialmente, no han demostrado aún su eficacia en estudios controlados. Tal ocurre con el rituximab y el micofenolato,

aunque este último ha mostrado ser una opción muy interesante como tratamiento de «rescate» en casos refractarios a otros tratamientos<sup>5</sup>. Otra alternativa que apenas ha sido explorada y que puede resultar enormemente interesante es la de investigar tratamientos secuenciales que impidan la recidiva del síndrome nefrótico tras la retirada de los anticalcineúricos. La tasa de respuesta (remisión parcial en la mayoría de casos) a ciclosporina y tacrolimus es muy elevada (cerca al 80%), pero la mitad de los pacientes recaen al suspender el fármaco. ¿Pueden fármacos como el micofenolato o el rituximab, administrados cuando el paciente ha entrado en remisión parcial con un anticalcineúrico, evitar las recidivas? Una respuesta positiva sería crucial, al optimizar los resultados del tratamiento anticalcineúrico y evitar el riesgo de su nefrotoxicidad a largo plazo.

Esperemos que en un futuro próximo dispongamos de respuestas a estos interrogantes y que la investigación básica de los mecanismos patogénicos de la enfermedad abra nuevas alternativas de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 1998; 9: 444-450.
2. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219-227.
3. Cattran, DC, Appel, GB, Hebert, LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-1490.
4. Praga M, Barrio V, Fernández-Juárez G, Luño J for the Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924-930.
5. Segarra A, Amoedo ML, Martínez García JM, et al. Efficacy and safety of «rescue therapy» with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis. A multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 2: 1351-1360.