

¿Es eficaz la hormona adrenocorticotropa en la nefropatía membranosa?

Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH, Odutayo A, Sethi S, Ayalon R, et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1570-7.

Análisis crítico: **Carmen Bernis-Carro, Lech Mayor-Ferruzola**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

NefroPlus 2015;7(1):58-61

■ Tipo de diseño

- Estudio piloto fase Ib/II, no ciego, de optimización de dosis, en pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) aleatorizados a recibir ACTH (hormona adrenocorticotropa; Acthar® Gel, purificada de origen porcino) en dos dosis de 40 u 80 U subcutáneas durante 12 semanas con evaluación basal y a 1, 3, 6 y 12 meses.

■ Asignación

Aleatorizado 1:1. Método no especificado.

■ Enmascaramiento

 No ciego.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en dos centros: Mayo Clinic y Universidad de Toronto.

■ Pacientes

 **Criterios de inclusión:** adultos > 18 años con GNMI demostrada mediante biopsia en los 36 meses anteriores en la que no existía más del 30 % de glomeruloesclerosis y/o fibrosis intersticial, que presentaban síndrome nefrótico definido por proteína orina/creatinina en orina $\geq 4,0$ en una muestra de orina de 24 h, con función renal estimada por MDRD-4 ≥ 40 ml/m. Todos requerían tratamiento previo al menos tres meses con bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) en dosis crecientes hasta la máxima dosis tolerada, con objetivo de conseguir una tensión arterial (TA) < 130/75 en el 75 % de las lecturas antes de iniciar tratamiento, dieta baja en sal y estatina. Podían incluirse pacientes no resistentes, pero con remisiones parciales y/o intolerancia

a otros tratamientos, siempre que existiera un período de más de seis meses sin inmunosupresión. En todos se realizó anti-PLA2-R basal, que fue positivo en 15.

Criterios de exclusión: pacientes con resistencia documentada a inmunosupresión clásica (inhibidores de calcineurina con o sin esteroides, agentes citotóxicos con o sin esteroides). Infección activa. Causas secundarias de glomerulonefritis membranosa, diabetes tipo I y tipo II, pacientes anticoagulados, embarazo, lactancia.

■ Intervenciones:

- Grupo de 11 pacientes en dosis de 80 U durante 12 semanas.
- Grupo de 9 pacientes en dosis de 40 U durante 12 semanas. En este grupo se dio opción a los que no respondieron a las 12 semanas (9/9) a un segundo tratamiento de 12 semanas con la dosis de 80 U, que completaron 5/9. En 2 pacientes sin respuesta se optó por tratamiento inmunosupresor.

En la evaluación al año solo 4 pacientes habían mantenido la dosis de 40 U y 16 habían recibido un tratamiento completo con 80 U.

■ Variables de resultado

Variables principales: cambios en proteinuria, albúmina sérica, colesterol, documentación de efectos secundarios.

Variables secundarias: proporción de pacientes que consiguen una remisión completa (RC) al año definida como proteinuria < 0,3 g/día, una remisión parcial (RP) definida como reducción de proteinuria en un 50 % con una proteinuria final < 3,5 g/día, pero mayor de 0,3 g/día, y no respuesta (NR) definida como reducción de proteinuria < 50 % o empeoramiento de la proteinuria.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar en población de pacientes que recibe un tratamiento completo de 12 semanas y análisis al año por dosis total acumulada. Variables continuas expresadas como media \pm desviación estándar, y categóricas como porcentajes. Cambios en el tiempo estimados con test pareados. Test exacto de Fisher para comparar proporciones. Análisis de varianza para comparar respuesta a dosis con test Newman-Keuls. Correlación para evaluar relación entre respuesta a

tratamiento, disminución de proteinuria y variación de los niveles de anti-PLA2R. Se utilizó SAS versión 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

■ Promoción

Estudio financiado por Questor Pharmaceuticals, que proporcionó la medicación. Los autores no declaran conflicto de interés y afirman que la empresa no ha participado ni en el diseño ni en la evaluación de los resultados ni en la elaboración del manuscrito.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características basales

Expresadas de los 20 pacientes. De ellos, 7 habían recibido inmunosupresión previa con recidiva posterior, pero tenían un intervalo sin medicación de más de seis meses. Población caucásica 58 %, varones 63 %, edad 51 ± 15 años. Todos estables, con TA controlada con monoterapia (14) o doble bloqueo del SRA (5), sin cambios en la proteinuria. Población nefrótica con proteinuria de $9,1 \pm 3,4$ g; función renal con filtrado glomerular estimado 77 ± 30 ml/m, albúmina sérica $2,9 \pm 0,83$ g/dl, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) 182 ± 85 mg/dl. Glucosa 93 ± 11 mg/dl y cortisol 11 ± 3 μ g/dl normales. Nos dicen que no había diferencias entre el grupo con 40 U (9 pacientes) y el de 80 U (11 pacientes), pero estos datos no están expresados.

Variable principal

Cambios en proteinuria, albúmina sérica y colesterol: existe una disminución significativa de la proteinuria, el colesterol total y el colesterol LDL, con un aumento de la albúmina plasmática al fin del tratamiento con ACTH y que sigue mejorando en el control al año. La TA se mantuvo controlada y no existieron variaciones de la función renal (tabla 1).

Tabla 1. Variables de la cohorte general: basales, al finalizar tratamiento con hormona adrenocorticotropa y al año

Variable	Basal	Finalización ACTH	12 meses	P
TA sistólica (mmHg)	121 ± 16	124 ± 18	119 ± 16	ns
TA diastólica	72 ± 8	75 ± 7	74 ± 11	ns
Proteinuria	9068 ± 3384	6155 ± 4754^a	$3866 \pm 4243^{a,b}$	< 0,001
FGR (ml/min)	77 ± 30	78 ± 25	$76 \pm 30^{a,b}$	ns
Albúmina	$2,72 \pm 0,83$	$3,25 \pm 0,60^a$	$3,56 \pm 0,76^{a,b}$	0,001
Colesterol	306 ± 133	230 ± 95^a	$187 \pm 49^{a,b}$	< 0,001
LDL	182 ± 85	116 ± 52^a	$93 \pm 37^{a,b}$	0,001
HDL	67 ± 29	66 ± 27	59 ± 23	ns
Triglicéridos	225 ± 190	247 ± 260	176 ± 103	ns

ACTH: hormona adrenocorticotropa; FGR: filtrado glomerular renal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ns: no significativo; TA: tensión arterial.

^ap < 0,05 respecto a basal; ^bp < 0,05 respecto a ACTH tratamiento completo.

Dosis y respuesta: los autores hacen un análisis de la tendencia a la disminución de la proteinuria en función de la dosis total recibida, encontrando una relación significativa (tabla 2).

Tabla 2. Evolución a los 12 meses por dosis acumulada

Variables	880 UI	1760 UI	2800 UI
TA sistólica (mmHg)	128 ± 7	115 ± 18	119 ± 18
TA diastólica	78 ± 11	70 ± 7	77 ± 17
Proteinuria	8090 ± 5571	3120 ± 3501	1505 ± 1072 ^a
FGR (ml/min)	64 ± 16	78 ± 35	83 ± 28
Albumina	2,75 ± 1,05	3,74 ± 0,4	3,95 ± 0,60 ^b
Colesterol	238 ± 17	163 ± 37 ^b	194 ± 60
LDL	125 ± 31	80 ± 31	91 ± 43
HDL	75 ± 14	53 ± 24	56 ± 25
Triglicéridos	190 ± 92	147 ± 79	234 ± 159

FGR: filtrado glomerular renal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TA: tensión arterial.

^ap < 0,05 para la tendencia entre los grupos ; ^bp < 0,05 frente a 880 U.I.

Efectos secundarios

Buena tolerancia, ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos secundarios. Se detectó:

- Elevación aguda de los niveles de ACTH sérica y cortisol en suero y orina en las dos dosis, con tendencia a un mayor aumento en la dosis de 80 U, si bien se normaliza a la basal a las 24 h.
- Aumento de peso menor o igual a 7 kg en 5 pacientes, con edema transitorio en 3.
- Cushing en 3.
- Cambios dermatológicos: acné (3), enrojecimiento (2), pigmentación (2).
- Cambios psicológicos fluctuantes con irritabilidad o inestabilidad en 6. Insomnio en 6.
- Temblor (3), ronquera (2), mareo (5), dolor muscular (5), cefalea (5), síntomas gastrointestinales (7), visión borrosa (2), sensación de debilidad y fatiga (9), aunque no se relacionaban claramente con el tratamiento.
- Picor en el punto de inyección en 5.
- Elevaciones de la glucemia en 13/20 pacientes tras la administración de ACTH, sin diferencias entre las dos dosis. Elevación transitoria de glucosa por encima de 130 mg en 5, pero solo en un caso se mantuvo y respondió a tratamiento con dieta.

Variables secundarias

Remisiones: existía reducción de la proteinuria de un 50 % en 10/20, que mejoró a 13/20 al año (65 %). De estos 13, 2 consiguieron RC, 10 RP y 1 disminuyó de 18 g a 8 g sin cumplir criterios de RP. Siete pacientes no mejoraron o progresaron.

Respuesta a las 12 semanas de tratamiento:

- De los pacientes con 40 U, ninguno presentó mejoría (9/9 sin respuesta).
- De los pacientes con 80 U, mostraron una disminución del 30 % 5/11, con mejoría progresiva en los siguientes controles.

Respuesta a los 12 meses:

- Pacientes con 40 U (4 pacientes): 1 presenta RP y 3 no responden.
- Pacientes con 80 U (al final 16 pacientes recibieron 80 U: 11 iniciados en 80 U y 5 iniciados en 40 U con posterior aumento a 80 U): 11/16 hacen remisión, siendo RC en 2 y RP en 9.

Variaciones de anti-PLA2R: en los 15 pacientes basalmente positivos el anticuerpo desapareció en 3 y disminuyó en 4. Esta disminución precedió a la de la proteinuria en 5 o se produjo paralelamente en 2. En los no respondedores el anticuerpo no se modificó. Existía una correlación entre la disminución de los anticuerpos y la de la proteinuria al completar el tratamiento con ACTH (R2 = 0,29, P = 0,04) que mejoraba al año (R2 = 0,67, P < 0,001).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio piloto sugiere que el tratamiento con ACTH en la forma de H.P. Acthar® Gel es un tratamiento potencial de la GNMI que precisa un estudio controlado aleatorizado a mayor escala. Parece que es necesaria una dosis acumulada de al menos 80 IU dos veces a la semana de 3 a 6 meses para obtener una RC. La dosis óptima está por determinar.

La seguridad a corto plazo parece buena, aunque falta por estudiar los efectos a largo plazo.

El alto coste de la terapia puede ser una limitación a su uso.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El H.P. Acthar Gel® (ACTH) se obtiene de procesar glándula pituitaria de cerdo. Sus componentes son péptidos melanocortínicos que incluyen ACTH y hormona estimulante de melanocitos α , β y γ , capaces de unirse a los receptores celulares melanocortínicos (MCR). Se conocen cinco tipos de MCR y la ACTH es activa en los cinco¹.

La ACTH puede modificar el curso de las nefropatías proteinúricas como la GNMI. Sus potenciales mecanismos de acción son complejos. Los efectos renoprotectores incluyen inmunosupresión y antiinflamación mediada por esteroidogénesis, inmunomodulación mediada por MCR con efecto antiinflamatorio (MCR 1, 3, 5) y corrección de la dislipemia (mediado MCR 1, 5 en célula hepática). Es destacable el efecto protector sobre el podocito, ya que a través de la modulación de las apolipoproteínas parece capaz de restaurar la expresión glomerular de clusterina que protege del complejo de ataque C5b-9. Estudios experimentales (nefritis pasiva de Heyman en ratas) han identificado receptores MCR 1 en los podocitos y demostrado que el uso de agonistas como la ACTH mejoran la proteinuria y normalizan los podocitos de la membrana basal^{1,2}.

El estudio piloto de la ACTH como Acthar® Gel apoya su posible papel del tratamiento en la GNMI con pocos efectos secundarios. Hay que subrayar que el grupo de pacientes estaba muy seleccionado, sin ningún diabético y con TA muy bien controlada que se mantiene a lo largo del estudio. El efecto secundario de aumento de peso (menor o igual a 7 kg en 5 pacientes) y la aparición de edema transitorio en relación con la medicación obliga a una supervisión cuidadosa de los pacientes.

Es destacable que en Europa tenemos una formulación distinta de ACTH, Synacthen® (tetracosáctido, análogo sintético de ACTH), que en una serie de casos con 10 GNMI obtuvo remisión total o parcial en todos con la dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ durante 6 meses³ y en un pequeño estudio aleatorizado las remisiones (14/16) fueron similares a las de los tratados con citotóxico + metilprednisolona (15/16)⁴.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica

Subtema: Glomerulonefritis membranosa idiopática

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Glomerulonefritis membranosa idiopática. ACTH. Síndrome nefrótico

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catania A, Lonati C, Sordi A, Carlin A, Leonardi P, Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation. *ScientificWorldJournal* 2010;10:1840-53.
2. Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, Stefánsson B, Granqvist A, Arnadóttir M, et al. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1290-8.
3. Berg AL, Arnadóttir M. ACTH-induced improvement in the nephritic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1305-7.
4. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:233-40.