

El tratamiento con micofenolato mofetilo durante la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica ¿aporta beneficios respecto al tratamiento con azatioprina?

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.

Análisis crítico: Carmen Vozmediano, Francisco Rivera

Sección de Nefrología. Hospital General Universitario. Ciudad Real

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11601

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio experimental, controlado, aleatorizado, doble ciego, fase III, de grupos paralelos en los que se compara micofenolato mofetilo (MMF) con azatioprina (AZA) en la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica con un seguimiento a 36 meses.

■ Asignación

- Aleatorizada generada por ordenador con un sistema interactivo de respuesta a la voz.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Hospitalario multicéntrico. Participan hospitales de Asia, Latinoamérica, Estados Unidos, Europa, Sudáfrica y Australia.

■ Pacientes

- Pacientes previamente incluidos en el estudio ALMS (Aspreva Lupus Management Study), en el que se comparaba MMF con ciclofosfamida (CF) en fase de inducción. Se reclutan un total de 227 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Nefritis lúpica activa clases III, IV o V.
- Tratamiento de inducción previo durante 24 semanas con MMF oral o CF por vía intravenosa (i.v.).
- Respuesta al tratamiento de inducción y presencia de remisión completa.

■ Intervenciones

Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento:

- Grupo AZA oral en dosis de 2 mg/kg/día.
- Grupo MMF, 1 g cada 12 horas.

Si intolerancia o peso < 50 kg, se reduce a AZA a 50 mg/día o MMF a 1 g/día.

Además, podían recibir prednisona a dosis máxima de 10 mg/día.

■ Variables de resultado

Principal: tiempo hasta aparición del primer evento o fallo del tratamiento, siendo este último una variable compuesta que incluye: muerte, enfermedad renal evolucionada, duplicación de creatinina sérica, recidiva renal (proteinúrica o nefrítica) y necesidad de tratamiento de rescate (glucocorticoides, plasmaféresis, gammaglobulinas i.v. u otros fármacos inmunosupresores).

Secundarias: tiempo hasta la aparición de cada uno de los componentes de la variable principal, tiempo hasta fallo del tratamiento definido más ampliamente (componentes de la variable principal, recidiva extrarrenal o suspensión por cualquier razón), sospecha de recidiva renal, remisión renal completa, combinación de remisión renal y extrarrenal, y cambios en variables inmunológicas (C3, C4 y anticuerpos anti-DNAbs).

■ Tamaño muestral



El tamaño de la muestra se calculó mediante curvas de supervivencia, asumiendo un fallo de tratamiento a los 3 años en el grupo de AZA del 37,5% y del 20% en el grupo de MMF. En el cálculo no se tuvieron en cuenta el número de pérdidas que podrían producirse a lo largo del seguimiento.

■ Promoción

Estudio financiado por Vifor Pharma como parte de la colaboración Roche-Aspreva. Varios autores declaran tener acuerdos de confidencialidad con Vifor Pharma.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No existen diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los pacientes aleatorizados, aunque en el grupo que recibe MMF había una mayor proporción de pacientes con glomerulonefritis lúpica clases III o III + IV y

mejor filtrado glomerular, y en el grupo de AZA había una mayor proporción de pacientes con clases IV o IV + V y peor filtrado glomerular (tabla 1).

Tabla 1. Variable principal

Variable principal n (%)	Grupo MMF (n = 116)	Grupo AZA (n = 111)
Fallo tratamiento	19 (16,4)	36 (32,4)
RR (IC al 95%)		0,51 (0,31-0,83)
RAR (%) (IC al 95%)		16,1 (5-21,5)
RRR (%) (IC al 95%)		49 (17-69)
NNT (IC al 95%)		7 (4-20)
Recidiva renal	15 (12,9)	26 (23,4)
RR (IC al 95%)		0,55 (0,31-0,99)
RAR (%) (IC al 95%)		10,5 (0,5-20,5)
RRR (%) (IC al 95%)		45 (1-69)
NNT (IC al 95%)		10 (5-191)
Doblar Crs y evolución a ERCT	1 (0,9)	8 (7,2)
RR (IC al 95%)		0,12 (0,02-0,94)
RAR (%) (IC al 95%)		6,3 (1,2-11,4)
RRR (%) (IC al 95%)		88 (6-94)
NNT (IC al 95%)		16 (9-81)
Necesidad de tratamiento de rescate	9 (7,8)	19 (17,1)
RR (IC al 95%)		0,45 (0,21-0,96)
RAR (%) (IC al 95%)		9,4 (0,8-17,9)
RRR (%) (IC al 95%)		55 (4-79)
NNT (IC al 95%)		11 (6-122)

AZA: azatriopina; Crs: creatinina sérica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; MMF: micofenolato mofetilo; NNT: número necesario para beneficio; RAR: reducción absoluta de riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variables secundarias

El MMF fue significativamente superior a AZA en cuanto al fallo de tratamiento definido de forma más amplia, tasa de recidivas extrarrenales y tiempo hasta recidiva renal sospechada o documentada. Los niveles de C₃ y C₄ eran más bajos en el grupo de AZA y había cierta tendencia a tener niveles más bajos de anticuerpos anti-DNAs en el grupo de MMF.

Efectos adversos

La incidencia de efectos adversos y tasas de infecciones graves fue similar en ambos grupos. La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fue, de forma significativa, mayor en el grupo tratado con AZA (39,6%), comparado con el grupo de MMF (25,2%). La leucopenia fue más frecuente en el grupo que recibió AZA.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El MMF es superior al tratamiento con AZA en el mantenimiento de la respuesta renal y en la prevención de recidivas en pacientes con nefritis lúpica activa que han recibido previamente tratamiento con MMF o ciclofosfamida i.v. en la fase de inducción.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El tratamiento de la nefritis lúpica tiene 2 fases: a) inducción para intentar lograr la remisión renal (parcial o completa) y b) mantenimiento para prevenir las recidivas y la evolución a insuficiencia renal crónica.

En las últimas décadas, el tratamiento de elección se ha basado en el uso de glucocorticoides y CF, que han demostrado su eficacia, pero con una elevada tasa de complicaciones. Debido a ello, se han buscado tratamientos alternativos. En el estudio ALMS¹ se demostró que MMF es similar a CF en fase de inducción, con menos efectos secundarios, mientras que el tratamiento en la fase de mantenimiento es más discutido. De hecho, en varios ensayos clínicos y metanálisis², no se encontraron

diferencias en cuanto a evolución hacia insuficiencia renal, duplicación de la creatinina sérica, aparición de recidivas o muerte al comparar MF con AZA en la fase de mantenimiento. Además, en uno de los ensayos más recientes (MAINTAIN), los pacientes fueron aleatorizados para recibir CF i.v. o AZA en la fase de inducción, sin encontrar diferencias en la probabilidad de recidiva renal al comparar con los que recibieron MMF o AZA en la fase posterior de mantenimiento³. El ensayo que comentamos pretende aclarar este punto analizando la enorme cantidad de datos aportados en el estudio ALMS. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de grupos paralelos que muestra por primera vez la superioridad de MMF en cuanto a eficacia y seguridad frente a AZA en pacientes con nefritis lúpica en la fase de mantenimiento. Los resultados muestran una reducción del riesgo de fallo de tratamiento del 49% en el grupo que había recibido MMF, entendiendo el fallo de tratamiento como una variable compuesta formada por varios acontecimientos relacionados con mala respuesta renal. En el análisis que se hizo por grupos cuando se estudiaron los pacientes según el tratamiento previo de inducción (CF frente a MMF), se encontró que el beneficio del MMF solo ocurría en los pacientes que habían recibido CF i.v. Aunque estos datos no son similares a los encontrados en el ensayo MAINTAIN, ambos estudios no son comparables, ya que presentan diferencias en cuanto a diseño, tamaño de la muestra, variable principal, tratamiento de inducción y características de los pacientes en el inicio del tratamiento. Una limitación del estudio actual es la ausencia de una segunda biopsia renal durante el seguimiento de los pacientes, lo cual permitiría conocer si los beneficios clínicos del MMF se apoyan en la mejoría de las alteraciones histológicas. Nuevamente, el ensayo MAINTAIN alimenta esta polémica, pues en un subgrupo de sus pacientes se realizó una segunda biopsia a 30 pacientes a los 2 años del seguimiento, y no se encontraron diferencias morfológicas (índices de actividad y cronicidad) entre los casos tratados con MMF y AZA⁴. No obstante, el estudio que estamos analizando es metodológicamente correcto y aporta un alto nivel de evidencia para la utilización de MMF durante la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica, al menos en los pacientes que han respondido en la fase de inducción.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con MMF en pacientes con nefritis lúpica activa durante la fase de mantenimiento es una alternativa eficaz y segura frente al tratamiento con AZA, especialmente en aquellos pacientes que hayan recibido CF i.v. durante la fase de inducción y hayan alcanzado una respuesta al tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefritis lúpica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Micofenolato mofetil. Azatioprina. Tratamiento de mantenimiento.

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
2. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-10.
3. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
4. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, Ravelingien I, le Guern V, Fiehn C, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1924-30.