



Usos del micofenolato de mofetilo en condiciones distintas de las autorizadas: nefritis lúpica

Off-label uses of mycophenolate mofetil: lupus nephritis

Sr. Director:

Tal y como definieron García-Sabina A, *et al.*¹, el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas (indicaciones off-label) es común en la práctica clínica hospitalaria. Dentro del listado analizado por estos autores, merece una mención especial el micofenolato de mofetilo (MMF), profármaco del ácido micofenólico (AMF), ya que ha ascendido en los últimos años en la búsqueda de su lugar dentro del arsenal terapéutico, como agente inmunosupresor ahorrador de corticosteroides.

La indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) es la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático, en combinación con ciclosporina y corticosteroides². Sin embargo, la realidad clínica pone de manifiesto que este fármaco se está utilizando en indicaciones no autorizadas en ficha técnica, por extensión de las indicaciones de un fármaco a otras «relacionadas» con las aprobadas en su ficha técnica.

El acceso al MMF y al AMF en estos casos está regulado por el Real Decreto 1015/2009³ que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, como el uso de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas. Dentro de este procedimiento, juegan un papel muy importante las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, ya que deben valorar la evidencia científica que apoye el uso de los fármacos.

Se deben definir los criterios de uso, pues si éste constituye una alternativa terapéutica más eficaz y/o segura, puede ser de elección, independientemente de que su uso esté o no recogido en su ficha técnica. En cualquier caso, el uso fuera de ficha técnica de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso¹.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo sobre un grupo de 109 pacientes mayores de edad, que

recibieron al menos una dosis de MMF ó AMF entre el año 2003 y 2013. Se consultaron las historias clínicas proporcionadas por el *Servei d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme* a través del programa informático de historia clínica compartida y receta electrónica (e-Cap), y se registraron los resultados en una tabla Excel. Se evaluó la prevalencia del uso off label de MMF y AMF. A partir de los resultados obtenidos, se realizó una revisión bibliográfica con la patología más prevalente (Nefritis Lúpica), consultando Uptodate, Pubmed, Trip Data Base, Cochrane Plus, y el portal de la *American College of Rheumatology (ACR)*.

La evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad del uso del AMF y MMF en indicaciones no aprobadas es limitada. Las guías de la ACR referentes a Nefritis Lúpica publicadas en 1999 no incluían en su esquema terapéutico el MMF. El tratamiento de la NL había estado limitado hasta entonces a la utilización de dosis altas de corticosteroides en combinación con dos inmunosupresores: Ciclofosfamida (CF) en la fase de inducción, y Azatioprina en la fase de mantenimiento. Los efectos adversos de la CF (infecciones, infertilidad, neoplasias, entre otros) llevaron a la búsqueda de alternativas terapéuticas, como el MMF.

La ACR, en base a los datos los ensayos clínicos y metaanálisis publicados hasta el momento, y según las clases histológicas definidas en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología renal, determinó en 2012 nuevos esquemas terapéuticos que posicionan el MMF en un lugar alto de eficacia/seguridad⁴.

Los objetivos del tratamiento de la NL, que afecta aproximadamente al 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, son lograr una remisión completa de la enfermedad, mantener la función renal, reducir la incidencia de exacerbaciones, controlar la proteinuria y factores de riesgo cardiovascular, evaluar y maximizar la adherencia terapéutica, realizar farmacovigilancia de los medicamentos administrados y evaluar el riesgo de infecciones⁴.

Actualmente existen 4 revisiones sistemáticas y 6 metaanálisis recogidos en el Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología⁵, que combinan y resumen los resultados de los estudios en los que se han comparado CF y Azatioprina con MMF, y que demuestran que el MMF presenta un mejor perfil de efectos secundarios con una menor incidencia de leucopenia y de amenorrea.

En fase de inducción, los primeros ensayos clínicos demostraron superioridad estadística del MMF en eficacia,

pero los resultados no fueron consistentes por la heterogeneidad del diseño y el reducido tamaño de muestra. Por ello, se realizó el estudio ALMS (año 2009)⁶, el mayor hasta la fecha con 370 pacientes incluidos, que ha dado lugar a que en los metanálisis más recientes se concluya que el MMF es similar en términos de eficacia a la CF en la fase de inducción, con un mejor perfil de seguridad. Por ello MMF es actualmente prescrito como tratamiento de primera línea, especialmente en edad fértil⁵.

En la fase de mantenimiento, los estudios MANTAIN (año 2010)⁷ y ALMS (año 2011)⁸, demostraron equivalencia y superioridad respectivamente del MMF vs. Azatioprina, aunque no se han realizado aún metaanálisis que puedan reforzar estos resultados⁵.

La dosis óptima de MMF ó AMF para los regímenes de inducción y mantenimiento, la duración total del tratamiento, la utilidad de la monitorización y el uso del MMF en combinación con otros inmunosupresores, son áreas de investigación que permitirán definir la forma de utilizar el MMF para el tratamiento de la NL. El uso de fármacos no autorizados en enfermedades autoinmunes se entiende como un eslabón de la cadena asistencial, dando lugar al desarrollo de competencias del farmacéutico hospitalario. El farmacéutico hospitalario y el médico prescriptor deben trabajar conjuntamente en la búsqueda de la máxima evidencia y en la protocolización activa, con el fin de conseguir la máxima eficacia al menor riesgo.

Bibliografía

1. García-Sabina A, Rabuñal-Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011; 35(5): 264-277.
 2. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características de Myfortic® [citado 20-09-2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66140/FT_66140.pdf.
 3. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, núm.174, 20 de Julio de 2009.
 4. Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, Wallace D, Daikh D, Fitzgerald D, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Junio 2012*; 64(6): 797-808.
 5. Diagnóstico y tratamiento de la Nefritis Lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012; 32 Supl 1: 1-35.
 6. 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(5): 1103-1112.
 7. Hossiau FA, 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 MANTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083-2089.
 8. Doodley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.
- B. Fernández-García¹, V. Martínez-Santana¹, L. Ortega-Valín² e I. Torre-Lloverás¹
- ¹Servicio de Farmacia. Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona.
- ²Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de León, León (España).
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vmartinez1@hotmail.com
(Virginia Martínez Santana).
- Recibido el 29 de septiembre de 2014; aceptado el 15 de junio de 2015.
- DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8135