

11230

1

MICOFENOLATO MOFETIL EN GLOMERULOPATIAS PRIMARIAS

4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE D.F
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR BERNARDO SELPUVEDA G"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA & CONSULTA EXTERNA

MICOFENOLATO MOFETIL EN EL TRATAMIENTO DE
GLOMERULOPATIAS PRIMARIAS SIN RESPUESTA A
TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR
CONVENCIONAL.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO
DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA

PRESENTA:

DRA. ODETTE DEL CARMEN DIAZ AVENDAÑO

TUTORES.

DRA. LUZ MARIA MEZA MOLINA
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. ANTONIO CASTELLANOS OLIVALRES
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E
INVESTIGACION MEDICA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
IMSS

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA

D. PEDRO TRINIDAD RAMOS.
TUTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
IMSS

Dra. LUZ MARIA MEZA MOLINA.
TUTOR.
MEDICO ASCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
IMSS

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Pregunto
A la empinada cordillera
Al desértico
Litoral sacudido
Por la espuma
Del desencadenado mar.
Crepúsculo marino
Las olas dicen a la costa firme
"Todo sera cumplido"

Pablo Neruda.

A mis padres: me dieron los cimientos.
A mi madre. Me dio la entereza aun en momentos
dificiles de su vida.
A mi pádre. Me dio la sabiduría y las armas para
vivir.
A mi hermana. Amiga silenciosa que me ha
enseñado a no caer ante la adversidad.
A mis tutores que tuvieron paciencia y me
enseñaron mis errores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

1. ANTECEDENTES.....	5
2. PACIENTES Y METODOS.....	10
3. ANALISIS ESTADISTICO.....	14
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSION.....	19
6. BIBLIOGRAFIA.....	

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

El síndrome nefrótico es consecuencia del aumento de la permeabilidad en la pared capilar glomerular y se traduce en proteinuria (≥ 3.5 g/24 hrs.), disminución de la albúmina sérica, hipercolesterolemia con disminución de la presión oncótica y edema. (1.). Sus complicaciones son múltiples y explican la morbimortalidad en los pacientes debido a procesos infeccioso, desnutrición, fenómenos tromboembólicos y sobrecarga de volumen entre otros (2,3). Las glomerulopatias primarias más frecuentes en el adulto que cursan con síndrome nefrótico incluyen a la gloméruloesclerosis focal y segmentaria, cuya inmunopatogenia es producto de un daño funcional causado por citosinas y quimosinas liberadas por macrófagos y factores solubles circulantes provenientes de células T (4). Su patrón histomorfológico esta caracterizado por colapso mesangial en algunos glomérulos (focal) y cicatrización en partes o segmentos de los penachos capilares glomerulares (segmentaria), a la inmunofluorescencia (IF) se demuestran depósitos de inmunoglobulina (Ig) generalmente IgM y complemento (regularmente C3) en áreas cicatrizadas de los glomérulos (5,6). La glomerulonefritis membranoproliferativa (7) se clasifica en : tipo I o mesangiocapilar, tipo II o enfermedad por depósitos densos y el tipo III subdividida en dos subgrupos. La tipo I se caracteriza histomorfológicamente a través de la microscopia óptica por proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, dicho engrosamiento se debe a depósitos inmunitarios e interposición de la matriz mesangial que resulta en imagen de doble contorno en la membrana basal glomerular (MBG) que se evidencia en la tinción de plata, en la IF se muestran depósitos de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IgG, y C3 predominantemente. El tipo II cursa con engrosamiento de la lámina densa de la MBG y a la IF positivo a C3 de patrón lineal, la microscopia electrónica exhibe depósitos electrodensos. La tipo III relativamente infrecuente, se subdivide en dos subgrupos, el tipo Mixto cuya característica principal es la variabilidad en los depósitos mesangiales, subendoteliales y subepiteliales con IgG, C3 y C1 y la subclase de depósitos intramembranosos que es una lesión híbrida entre el tipo I y II con depósitos subendoteliales e intramembranosos negativos a la tinción de plata (7,8). La glomerulonefritis membranosa que es la más frecuente hasta en el 50% de los casos. Se clasifica en cuatro estadios de acuerdo al depósito de complejos inmunes, su inmunopatogenesis se debe a la presencia de depósitos de complejos inmunes subepiteliales, ya sea por mecanismo in situ (mecanismo mediante el complejo de ataque de membrana) o por complejos inmunes circulantes (9). Su histomorfología se caracteriza por engrosamiento de la MBG debido a depósito de complejos inmunes subepiteliales sin hiper celularidad ni expansión de la matriz mesangial (10,11).

Las glomerulopatias previamente mencionadas han sido tratadas con diversas estrategias farmacológicas inmunodepresoras ya sea en monoterapia y/o combinadas, además de tratamiento medico adyuvante para prevenir las complicaciones metabólicas secundarias (3,12,13). En el caso de la glomeruloesclerosis focal y segmentarias se ha utilizado convencionalmente tratamientos con esteroide (prednisona de 0.5 a 2.0 mg/kg/día), ciclosporina A (CsA, a dosis de 5 mg/kg/día) (14). La terapia citotóxica (15) utilizada como segunda línea de tratamiento (ciclofosfamida y clorambucil) y plasmaféresis (4,15) han tenido poco éxito. Ya que existe una respuesta poco favorable e inconsistente ante

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tales tratamientos, preferentemente ante los esteroides, CsA y citotóxicos debido a resistencia, dependencia y efectos colaterales se limita su utilización prolongada.

La glomerulonefritis membranoproliferativa ha sido tratada mediante esteroide, ciclofosfamida y azatioprina, aunados a tratamiento antitrombotico. El tratamiento con esteroides ha sido efectivo principalmente en niños pero no así en adultos (16)

La glomerulonefritis membranosa ha sido tratada con dosis de esteroide como monoterapia o aunada a ciclofosfamida, clorambucil y ciclosporina (17-19) La utilización de azatioprina va acompañada de la administración de esteroide (pulsos o dosis de disminución) (20)

Los problemas ocasionados por este tipo de inmunodepresores limitan en mucho su utilización continua y prolongada ya que las alteraciones metabólicas, hematológicas y nefrológicas suelen deteriorar con mucho el estado clínico del paciente, así como su morbimortalidad.

Por lo que nuevas alternativas de inmunodepresión son imperativas, tal es el caso del advenimiento del Micofenolato Mofetil (MMF), aprobado para su uso por la Food Drugs Administration (FDA) como inmunodepresor en pacientes trasplantados desde 1995. (21-24). El metabolito activo del MMF es el ácido micofenólico (AMF) (25-27) que inhibe en forma no competitiva a la enzima deshidrogenasa de inosinmonofosfato, la cual es clave en la síntesis de novo de nucleótidos de guanina (guanosina y desoxiguanosina) (28-30) necesarios en la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

división celular de linfocitos T y B (31). Los mecanismos de acción del MMF se resumen en:

- 1) Inhibición en la proliferación de linfocitos B y T estimulada ante antígeno
- 2) Inhibición de la formación de antígenos, inducidos por la formación de anticuerpos por linfocitos B
- 3) Disminución intracelular del trifosfato de guanosina y del trifosfato de desoxiguanosina (síntesis de novo de purinas.)
- 4) Inhibición de la incorporación de manosa y fucosa dentro de las glicoproteínas celulares. (Incluyendo las moléculas de adhesión).
- 5) Inhibición de la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular (hiperplasia de intima)
- 6) Inhibición de la proliferación y diferenciación de las células de estirpe monocito/macrófago.

Recientes estudios en humanos (32-35) han demostrado la eficacia inmunodepresora del MMF en el tratamiento de las glomerulopatias primarias y secundarias (36-37) en las cuales se han utilizado en dosis de 500 mg hasta 2 g en 24 horas. Dichos estudios han demostrado en un lapso de seis meses de tratamiento con MMF, esteroide y antihipertensivo mejoría en los parámetros bioquímicos que incluyeron Índice proteína-creatinina que disminuyó de 4.7 a 1.1, creatinina serica con disminución de 1.3 mg/dl a 1.2mg/dl, aumento de la albúmina serica de 3.4 g/dl a 4.1 g/dl y disminución del colesterol de 270 mg/dl a 220 mg/dl y clínicos (edema) del síndrome nefrótico (35). La

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

glomeruloescleriosis focal y segmentaria en el estudio de Choi, M.J y col. mostró un índice de proteína creatinina de 2.8 a 0.8 y en la glomerulonefritis membranosa el índice fue de 7.3 a 1.5 sin tener cambios representativos en la disminución de creatinina serica (35), lo cual no ocurre en el estudio de Briggs y col. (En donde se presenta una elevación en la glomeruloescleriosis focal y segmentaria de 2.7 a 3.6 mg7dl) (33,34). El reporte para glomerulonefritis membranoproliferativa es de escasa representatividad., A pesar de los resultados obtenidos los efectos colaterales observados durante el desarrollo de estudios se dan a nivel gastrointestinal (nausea, vomito, gastritis, duodenitis), toxicidad a medula ósea (aplasia medular) y en casos esporádicos asociación a linfoma (34,35)

En la progresión del daño renal debida a glomerulopatía subyacente contribuyen además de factores inmunológicos otros factores no inmunológicos que son consecuencia de la cicatrización renal progresiva clasificados como:

- 1) factores promotores directos de lesión en el parénquima renal, representados principalmente por la hipertensión y/o hipertrofia glomerular
- 2) factores derivados de procesos inflamatorios tales como infiltración de macrófagos y linfocitos, proliferación de macrófagos y miofibroblastos y aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular (32-38)

Tanto la infiltración de linfocitos y macrófagos así como la proliferación celular túbulo intersticial puede ser atenuada mediante el tratamiento con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MMF y su asociación con Antagonistas de receptores tipo I de la Angiotensina II (ATrI) y/o Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) disminuyen la hipertensión intraglomerular por vasodilatación arteriolar eferente, además de la atenuación de otras acciones de la Angiotensina II a nivel renal (38-40).

Con base a resultados demostrados en pocos estudios previos de la eficacia del MMF en el tratamiento de glomerulopatias primarias y debido a la falta de respuesta a tratamiento convencional inmunodepresor de pacientes con glomerulopatias primarias en la consulta externa de nuestro servicio, el propósito de este estudio fue determinar la respuesta aguda del síndrome nefrótico secundario a glomerulopatía primaria tratada con MMF y dosis bajas de esteroide aunado a tratamiento con ATrI e IECA.

PACIENTES Y METODOS

De un total de 20 pacientes de la consulta externa de nuestro servicio de nefrología, con diagnóstico de síndrome nefrótico e histopatológico de glomerulopatía primaria, con o sin descontrol de la presión arterial sanguínea, y sin respuesta a tratamiento inmunodepresor convencional en los últimos seis meses se incluyeron en el estudio mediante los siguientes criterios de selección:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con síndrome nefrótico y glomerulopatía primaria diagnosticada mediante biopsia renal (focal y segmentaria, membranoproliferativa y membranosa) sin respuesta a tratamiento inmunodepresor convencional.
- Creatinina serica ≤ 3.5 mg/dl
- Hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl
- Depuración de creatinina ≥ 25 ml/min.
- Proteinuria en rangos nefróticos (≥ 3.5 g/24 hr.)
- Sin daño mielotóxicos
- Sin procesos infecciosos.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas con glomerulopatía primaria.
- Pacientes con glomerulopatía de tipo secundario.
- Leucopenia $<$ de 4000 leucocitos.
- Trombocitopenia $\leq 100,000$ plaquetas.
- Neoplasias.
- Enfermedad ácido péptica activa

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Intolerancia gástrica al MMF (nausea y vómito) y/o enfermedad ácido péptica.
- Nula cooperación por parte del paciente para seguir las indicaciones de administración del medicamento y dieta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A los pacientes se les realizaron los siguientes exámenes básales en sangre mediante método automatizado en el laboratorio central de HE CMN S XXI.:

> ESTUDIOS EN SANGRE:

1. Glucosa (valor de referencia 60-100 mg)
2. Urea (valor de referencia 16-35 mg)
3. Creatinina serica (valor de referencia 0.75-1.2 mg/dl)
4. Proteínas totales sericas (valor de referencia 6-8 g)
5. Albúmina serica (valor de referencia 3.0-4.1 g)
6. Colesterol total (valor de referencia 0-200 mg/dl)
7. Triglicéridos (valor de referencia 50-200 mg/dl)
8. Ácido úrico (valor de referencia 2.5-6mg)
9. Leucocitos (valor de referencia 4.6-10.2)
10. Hemoglobina (valor de referencia 12.7-16.5 g/dl)
11. Hematocrito (valor de referencia 41.3-46.7 %)

> ESTUDIOS EN ORINA.

1. Depuración de Creatinina endógena
2. Proteinuria orina de 24 hrs.
3. Examen General de Orina..

> CULTIVOS.

1. Exudado faríngeo
2. Urocultivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➤ ESTUDIOS DE GABINETE.

1. Endoscopia
2. Gamagrama renal
3. Ultrasonido doppler
4. Radiografía simple de tórax.

Se otorgo información antes de iniciar el tratamiento a los pacientes y familiares del riesgo-beneficio del MMF así como sus efectos secundarios predominantes a nivel gastrointestinal.

Los pacientes fueron evaluados mediante un examen físico al inicio y mensualmente el cual incluía evaluación física considerando la situación hemodinámica mediante toma de la presión arterial sanguínea (medida con esfigmomanómetro considerando como normal sistólica < 140 y diastólica < 90 mmHg), frecuencia cardiaca, ingurgitación yugular, peso y exploración física tomando importancia a la intensidad de edema o signo de fovea en extremidades inferiores.

Los controles de muestras sanguíneas y de orina fueron analizados al tiempo: 0 (basal), 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días mediante técnica automatizada en el laboratorio central del HE CMN S XXI.

Se suspendieron los citotóxicos (Ciclofosfamida, Azatioprina y/o Ciclosporina A) y se ajusto la dosis de esteroide a 0.5 mg/Kg. la cual fue administrada por 30 días con progresión de la dosis.

Los pacientes que tenían tratamiento antihipertensivo previo continuaron con dosis habitual en el tratamiento de IECA (enalapril) y/o Atr1 (losartan) y los pacientes que no tomaban antihipertensivos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

iniciaron con dosis mínima acompañado ambos de tratamiento con estatinas (pravastatina), bezafibratos y diuréticos.

La dosis inicial de MMF fue de 500 mg cada 12 horas, (1 g/día).

El control de la adquisición del medicamento fue mediante recetas medicas firmando de recibido en una libreta y en el expediente clínico del paciente.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados se expresan en medianas. Se utilizo la prueba de Friedman y prueba de rangos señalados de Wilcoxon. Una $p < 0.05$ se considero significativa.

RESULTADOS.

De un total de 20 pacientes de la consulta externa del servicio de Nefrología, 13 cumplieron los criterios de selección para inicio de tratamiento con MMF. Se descartaron a siete paciente debido a que cuatro, tuvieron respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional, a dos se les confirmo glomerulopatía secundaria (LES) y una paciente cursaba con embarazo.

De los trece pacientes a quienes se les administro MMF, ocho fueron del género masculino. El rango de edad de 18 a 71 años, todos habían

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

recibido tratamiento inmunodepresor, con diferentes esquemas que incluyeron Prednisona, ciclofosfamida (oral e intravenosa), Azatioprina y Ciclosporina iniciados entre 1991 al 2000. El patrón morfológico de las glomerulopatías primarias fueron: Glomerulonefritis membranosa (N=8); Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (N=3), Glomerulonefritis membranoproliferativa (N=2). Tabla I

En el periodo de tratamiento la presión arterial (PA) en todos los pacientes estuvo controlada (PAM 100-110 mmHg). Diez pacientes recibieron la asociación de Losartan (25 mg cada 24 hr) y Enalapril (5 mg cada 12 hrs) y el resto solo Enalapril en dosis de 5 mg cada 12 hrs

Se observaron cambios significativos durante los primeros treinta días de tratamiento con la utilización de MMF y prednisona (0.5/Kg.) con mejoría clínica del síndrome nefrótico (disminución del edema de miembros pélvicos)

A través de estudio endoscópico, los 13 pacientes incluidos en el estudio cursaron con gastritis erosiva leve al inicio del tratamiento

Ningún paciente tratado en este periodo curso con procesos infecciosos evaluados basal y mensualmente con radiografía de tórax y cultivos con reporte negativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MICOFENOLATO MOFETIL EN GLOMERULOPATIAS PRIMARIAS

Tabla I., Datos de los pacientes, diagnósticos histopatológicos, con su respectivo tratamiento (TX) inmunodepresor convencional y adyuvante previo

N	EDAD	GENERO	G.N.	INICIO DE TX	TX ADYUVANTE	TX INMUNODEPRESOR
1	55	F	Focal y seg	2000	Enalapril	PDN, CF iv. CsA
2	28	M	Membranosa.	2000	Enalapril	PDN 2000-2001. MPN (3), CF iv (6), CsA.
3	18	M	Membranoproliferativa	1999	Enalapril	PDN, CF iv (6)
4	62	F	Membranosa	1991	Enalapril. Losartan	PDN, CF vo/i.v
5	66	F	Membranosa	1996	Enalapril Losartan	PDN, CF iv., AZA
6	23	M	Focal y segmentaria	1996	Enalapril Losartan	PDN, CF iv, AZA, CsA
7	71	M	Membranoproliferativa	1997	Enalapril Losartan	PDN, CF iv. (5)
8	52	M	Membranosa	1993	Enalapril Losartan	PDN, CF vo/iv
9	44	M	Membranosa	1999	Enalapril	PDN, CF iv (6)
10	44	M	Membranosa	1997	Enalapril Losartan	PDN, CF iv (6). AZA
11	31	F	Focal y segmentaria	1995	Enalapril Losartan	PDN, CsA, CF (4)
12	54	M	Membranosa	1991	Enalapril Losartan	PDN, CF iv(27)
13	55	F	Membranosa	1994	Enalapril	PDN, CF vo/iv (6) AZA

Pacientes Incluidos en el protocolo de MMF en el tratamiento de glomerulopatias primarias sin respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional distribuidos por edad, sexo, inicio del tratamiento y tratamiento adyuvante. (.) Indica el número de bolos administrados. PDN: Predisona, CF: Ciclofosfamida. CsA: Ciclosporina A. MPN: Metilprednisolona

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

Sólo dos pacientes tuvieron reacción secundaria a la administración con tratamiento de MMF, manifestada clínicamente por evacuaciones diarreas, las cuales remitieron ante la disminución de dosis de MMF (el promedio de evacuaciones fue de 2 días con disminución del MMF a 500mg cada 24 hrs. durante este tiempo regresando a dosis convencionales sin tener nuevamente alteraciones). Un paciente tuvo sintomatología compatible con enfermedad ácido péptico motivo por el cual se agregó bloqueador de H2 y se disminuyó la dosis de MMF a 500 mg por dos semanas. Los efectos bioquímicos y hematológicos del tratamiento con MMF, Prednisona y adyuvante se muestran en la Tabla II, en los tiempos basal, 30 y 60 días.

Tabla II. Muestra los parámetros sanguíneos de urea, creatinina, albúmina, Dcr, Colesterol, leucocitos y hematocrito. Tiempos basal, 30 y 60 días.

VARIABLE	Basal	30	60
Proteinuria g/24	9.4	4.05*	7**
Colesterol mg/dl	251	297**	223@
Albúmina g/l	3.3	3.4	3.5@
Creatinina mg/dl	1.5	1.4	1.3@
Dcr ml/min	69.9	71@	94.4
leucocitos	9300	7800	8000@
Hto %	39.6	43.8	43.6@

Dcr: Depuración de creatinina endógena. Hto: Hematocrito.

* p= 0.009 vs basal ** p= 0.01 vs basal, @ NS vs basal

Los resultados obtenidos en relación a los valores basales de proteinuria, son significativos en el periodo de inicio a los 30 días de tratamiento con una p = 0.009 y del periodo comprendido del inicio a los 60 días con una p= 0.01.

TESIS CON
VALLE DE ORIGEN

El colesterol se incremento significativamente a los 30 días ($p=.01$). Sin embargo a los 60 días disminuyo de 297 mg/dl a 223 mg/dl sin significancia estadística ($p=.8$, NS) con el valor basal de 251 mg/dl

La albúmina se incremento significativamente de un valor de 3.3 a 3.4 g a los 30 días ($p= .05$, NS.).

La creatinina serica no tuvo significancia estadística en los tres periodos mostrando una $p=.741$

La Dcr endógena incremento de 69.9 ml/min (basal) a 71 ml/min y 94 ml/min a los 30 y 60 días respectivamente. Sin mostrar significancia estadística, sin embargo hubo un incremento del 20% en la Dcr a los 60 días, en once pacientes debido a que dos pacientes aún no finalizaban el periodo de tratamiento.

Los leucocitos y hematocrito no mostraron significancia estadística ($p=.929$ y $p= .266$ respectivamente) a los 60 días de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En el presente estudio se trataron con MMF a 13 pacientes de la consulta externa de Nefrología con glomerulopatía primaria sin respuesta a tratamiento inmunodepresor convencional de los cuales eran glomérulo nefritis: membranosa (N=8), focal y segmentaria (N=3), y membranoproliferativa (N=2). Como se puede ver la prevalencia de este estudio coincide con la información previa de que el porcentaje de las glomerulopatias primarias y síndrome nefrótico entre adultos hispanos es de: nefropatía membranosa en un 50%, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en un 25%, glomérulonefritis membranoproliferativa en un 23.4% (41)

Las glomerulopatias primarias, suelen ser motivo de estudios prospectivos y retrospectivos para evaluar la respuesta a diferentes esquemas de inmunodepresión debido a la poca o nula respuesta a tratamientos convencional lo que ha motivado a nuevas alternativas de tratamiento. (33,34)

La utilización del MMF en el tratamiento de las glomerulopatias primarias con dosis bajas de esteroides ha mostrado beneficios a corto y mediano plazo en la remisión parcial y completa del síndrome nefrótico con mejoría en la filtración glomerular (35). En nuestro estudio observamos reducción significativa de la proteinuria a los 30 días de tratamiento, sin embargo al disminuir la dosis de prednisona el descenso de la proteinuria fue en menor magnitud lo cual justificó y justifica la asociación por mayor tiempo de ambos medicamentos. Estos efectos observados nos confirman lo reportado en estudios experimentales en los cuales se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

asevera el posible antagonismo de los esteroides con el metabolito activo AMF (42).

Los niveles de proteinuria, tuvieron una disminución significativa en todas las glomerulopatías primarias, independientemente de la filtración glomerular. En los pacientes que cursaban con hiperfiltración determinada mediante la depuración de creatinina endógena, la función renal se modificó, por lo que consideramos que halla sido por efectos hemodinámicos conferidos por la asociación de IECA y ATR1 como se ha informado en recientes estudios de que dicha asociación sinergiza el bloqueo del sistema renina - angiotensina (43) y mientras que aquellos pacientes que se encontraban con disminución de la filtración glomerular aumentó en correlación con la disminución de la creatinina serica por lo que consideramos que este factor sea debido a los mecanismos de acción del MMF sobre las alteraciones inflamatorios y no inflamatorias ya que el metabolito activo el AMF tiene efectos inhibitorios en la proliferación de linfocitos T y B y del sistema monocito/macrófagos para disminuir este proceso inflamatorio lo que ha modificado las características de remodelación estructural de las enfermedades glomerulares. No encontramos datos de nefrotóxicidad y cambios hemodinámicas y metabólicos adversos.(34,35) . Por el contrario observamos mejoría en las cifras de tensión arterial en nuestros pacientes, sin incrementar los dosis de IECA y ATR1 y en algunos casos inclusive la disminución de la dosis inicial de estos medicamentos.

Los efectos adversos encontrados a dosis de 1 g de MMF fueron aumento de la sintomatología ácido péptica en un paciente que requirió

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de terapia con bloqueadores de H2; y evacuaciones diarreicas en dos pacientes a los cuales se les disminuyo la dosis de MMF por solo 48 horas.

Ningún paciente tuvo alteraciones en leucocitos u otra alteración hematológica así como manifestación de enfermedad linfoproliferativa

En conclusión:

En el presente estudio de pacientes con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis primaria multitratados sin respuesta, se observa en un periodo corto de tratamiento con MMF a dosis bajas, reducción significativa de la proteinuria con tendencia al aumento de la albúmina sérica, con modificación de la filtración glomerular hacia la mejoría y sin efectos secundarios. Sin embargo se requiere de un mayor tiempo de tratamiento para determinar su efectividad en la remisión del síndrome nefrótico en glomerulonefritis primaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

1. Fogo,A.Nephrotic Syndrome:Molecular and Genetic Basis. Nephron, 200,85. 8-13
2. Stephan,RO;Eberhand,RAP;The Nephrotic Syndrome. N Engl J Med, 1998,338. 1202-1209
3. Bolton,WK; Atuk,ON; Westervelt,BF; Therapy of the Idiopathic Nephrotic Syndrome with Alternate Day Steroids
4. Bolton,WK; Abdel-Rahman E. Pathogenesis of Focal Glomerulosclerosis. Nephron, 2001; 88. 6-13
5. Korbart, SM; Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis, J Am Soc Nephrol, 1998; 79. 1333-1342.
6. Haas, M; Spargo,BH; Coventry, S. Increasing Incidence of Focal Segmental Glomerulosclerosis Among Adult Nephropathies: A 20 Year Renal Biopsy Study. Am J Kidney Dis Nov 1995, 26 (%). 740-750.
7. Cameron, JS; Turner, JR; Heaton J. Idiopathic Mesangiocapillary Glomerulonephritis. Am J Med, 1983; 74. 175-192.
8. Jackson, EC; McAdamas, AJ; Strife, CF. Differences between Membranoproliferative Glomerulonephritis types II and III in clinical presentation, Glomerular morphology and Complement Perturbation. Am J Kidney Dis, 1987; 9. 115-120.
9. Austin, HA; Antonovych, TT; Mackay, K. Membranous Nephropathy. Ann Intern Med, 1992; 116. 672-681.
10. Cattran, CD; Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. Nephrology Forum. Kidney Int, 2001, 59. 1983-1984

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Reichert, LJM; Koene, RP; Wetzels, JFM. Prognostic Factors in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1998 (Jan), 31 (1) 1-11
12. Jennete, JC; Falk, RJ. Diagnosis and Management of Glomerular Diseases. *Medical Clinics of North. Am* 1997 (May) 81 (3)
13. Hogan, LS; Muller, EK; Jennet, CJ; Falk, JR. A Review of the Therapeutic Studies of Idiopathic Membranous Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1995, (Jun) 25 (6). 862-875.
14. Burgess, E. Management of Focal Segmental Glomerulosclerosis: Evidence-base Recommendations. *Kidney Int* 1999,55, Suppl 70: S26-S32
15. Wakai,S; Magil, BA; Focal Glomerulosclerosis in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1992, 41. 428-434.
16. Levin, A. Management of Membranoproliferative Glomerulonephritis: Evidence-based Recommendations. *Kidney In*, 1999, 55, Suppl 70: S41-S46
17. Torres, A; Domínguez G; Carreño, A; Hernández-Morales, E; Segura J; González,E; Praga, M. Conservative versus immunosuppressive treatment of Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Int*, 2002; 61: 219-227
18. Falk, RJ; Hogan, SL; Muller, KE, Jennete, CJ; and the Glomerular Disease Collaborative Network. Treatment of Progressive Membranous Glomerulopathy: A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone.
19. Schieppati, A; Mosconia, L; Perna, A; Megga, G; Bertani,T; Garattini, S, Remuzzi, G. Prognosis of untreated patients with

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl. J Med*, 1993; 329. 85-99.
20. Muirhead, N. Management of Membranous Nephropathy: Evidence-base Recommendations. *Kidney Int*, 1999, 55, Suppl 70. S47-S55.
 21. Plats, KP; Sollinger, HW; Hullet, DA. RS-61443 A New Potente Immunosuppressive Agent. *Transplantation*, 1991 (Jan) 51:27-31.
 22. Kerri, H; Zaremski, D. Mycophenolate Mofetil: A Unique Immunosuppressive Agent. *Am J Health Syst Pharm*, 1997 (Feb), 54 (3), 285-294.
 23. Shah, J; Bullingham, R; Rice, P. Pharmacokinetics of oral Mycophenolate Mofetil and Metabolites in renally impaired patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1995; Feb, 57. 149-155.
 24. Fujihara, CF; Malheiros, DMAC; Noronha, IL Mycophenolate Mofetil attenuates renal injury in the rat remmant Kidney. *Kidney Int*, 1998; 54. 1510-1519.
 25. Ziswiler, R; Steinmann-Niggli, K; Kappeler, A. Mycophenolic Acid: A New Approach to the Therapy of Experimental Mesangial Proliferativa Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9. 2055-2066.
 26. Senda, M; DeLustro, B; Eugui, E; Natsumede Y. Mycophenolic Acid an Inhibitor of IMP Dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the Cytokine-induced Nitric Oxide Production in Mouse an rat Vascular endotelial Cells. *Transplantation*, 1995; 50. 1143-1148

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27. Cohn, RG; Mirkovich, A; Dunlap, B. Mycophenolic Acid Increases Apoptosis in Lysosomes and Lipid Droplets in Human Lymphoid and Monocytic Cell Lines. *Transplantation*, 1999; 68: 411-418.
28. Hauser, IA; Renders, L, Radeke, HH. Mycophenolate Mofetil Inhibits Rat and Human Mesangial Cell proliferation by Guanosine Depletion. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 58-63
29. Eugui EM. Almqvist Effects of Mycophenolic Acid in Vitro: Role of Deoxyguanosine Nucleotide Depletion. *Scand J. Immunol*, 1991; 33: 161-173.
30. Allison, AC; Kowalski, WJ; Muller CK. Mycophenolic Acid and Brequinar, Inhibitors of Purine and Pyrimidine Synthesis, Block the Glycosylation of Adhesion molecules. *Transplant Proc* 1993 (Supply 2) 25: 67-70
31. Allison AC. Preferential suppression of Lymphocyte Proliferation by Micophenolic Acid and Predicted Long-term Effects of Mycophenolate Mofetil in Trasplantation. *Trasplant Proce*, 1994; 26: 3205-3210.
32. Penny, MJ; Boyd, RA; Hall BM. Mycophenolate Mofetil Prevents the Induction of Active Heymann Nephritis: Association with Th2 Cytokine Inhibition. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9: 2272-2282.
33. Briggs, W; Choi, MJ; Paul, JS. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998 (Feb), 31: 213-217
34. Briggs, W; Choi, MJ; Paul, JS. Follow-up on Mycophenolate Treatment of Glomerular Disease (letter). *Am J Kidney Dis* 1998 (May) 898-899.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35. Choi, MJ. Eustace, JA. Jiménez, LF, Atta MG, Scheel, PJ; Sothinathan, R; Briggs, MG. Mycophenolate Mofetil Treatment for Primary Glomerular Disease. *Kidner Inter*, 2002, 61. 1098-1114
36. Dooley, MA; Cosio,FG; Nachman, PH. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observation. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10. 833-839.
37. Glicklich, D; Acharya, A. Mycophenolate Mofetil Therapy for Lupus Nephritis Refractory to intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32. 318-322.
38. Fujihara, DC; Noronha, L; Malherios,CAM. Antunhes, RG, Oliverira, BL, Zatz,R. Combined Mycophenolate Mofetil and Losartan Therapy Arrest Established Injury in the Remnant Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11. 283-290.
39. Iturbe, RB; Pons H; Quiroz, Y; Chavez M; Parra G; Acosta HJ; Gomez GD, Largo, EJ; Johnson JR. Mycophenolate Mofetil Prevents SALT Sensitive Hipertensión Resulting From Angiotensin II Exposure. *Kidney Inte*, 2001; 59: 2222-2332.
40. Brown SA; Walton, CL; Crawford, BGL. Long- term Effects of Antihypertensive regimens on renal Hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*, 1992(43). 1210-1218
41. Braden,G,L,Jeffrey,G,M; Michael,H.O;Shrin V.M; Angelo,A,U; Micjhael,J.G. Changing Incidence of Glomerular Diseases in Adults. *Am J Kidney Dis*, 2000; 35 (5) May. 878-883.
42. Cattaneo,D; Perico,N; Gaspari,F,Gotti,E; Remuzzi.G. Glucocorticoids interfere with Mycophenolate Mofetil Bioavailability in Kidney transplantation. *Kidney Int*. 2002,(62), 1060-1067.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

43. Luño,J; Barrio,V; Goicoechea,M.F; González,C; García de Venusa,S, Gómez,F; Bernis,C; Espinoza,M; Effects of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Primary Proteinuric Nephropathies.. Kidney Int, 2002,(62) Suppl 82. S47-S52.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN