

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA

MICOFENOLATO DE MOFETILO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS
LUPICA SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR
CONVENCIONAL

TESIS QUE PRESENTA:

DR. HÉCTOR OCTAVIO TRUEBA RAMÍREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

TUTORES:

DRA. LUZ MARIA MEZA MOLINA
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

MEXICO D.F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Surroasta Unidad de adscripción Hospital de Especialidades CMN SXXI

Autor:

Apellido Paterno Trueta Materno Ramírez Nombre Héctor Octavio

Matrícula 10115595 Especialidad Nefrología Fecha Grad. 28 / 02 / 2004

Asesor:

Apellido Paterno Trinidad Materno Ramos Nombre Pedro

Matrícula 6345867 Especialidad Nefrología Registro 236/2003

Título de la Tesis: MICOFENOLATO DE MOFFETILO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA SIN REESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR CONVENCIONAL

Resumen En el lupus eritematoso sistémico la afectación renal se presenta en un 50 a 80% de los pacientes. La nefritis lúpica no tiene aún un tratamiento curativo específico en gran parte por el desconocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos. El tratamiento actual de las formas graves de nefritis lúpica consisten en inmunodepresión inespecífica pasada en la asociación de glucocorticoides y ciclofosfamida, esta combinación reduce la mortalidad en un 13.2% cuando se compara con la administración de glucocorticoides solos. Sin embargo el 15% de los pacientes tienen resistencia al tratamiento convencional y desarrollan insuficiencia renal crónica en un lapso de 5 años o menos. Dentro de las nuevas estrategias de inmunodepresión en el tratamiento de la nefritis lúpica se ha iniciado el tratamiento con MICOFENOLATO DE MOFFETIL. El presente estudio evaluará la respuesta al tratamiento con Micofenolato de Mofetil en los pacientes con nefritis lúpica clase IV o V de la Organización Mundial de la Salud los cuales tuvieron resistencia o efectos

Palabras Clave adversos al trataminto inmunodepresor convencional.

1) nefritis lúpica 2) Micofenolato de 3) _____

4) _____ 5) mofetil Pags. _____ Ilus. _____

(Anotar el Número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada.)

Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica.

Tipo de Investigación: CI

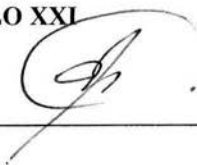
Tipo de Diseño: Clu

Tipo de Estudio: TE 3C

Dr. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



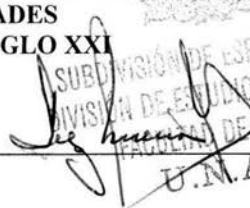
Dr. PEDRO TRINIDAD RAMOS
TUTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



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



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ACADEMIA DE MEDICINA
U.N.A.M.



RECEBIDO
18 MAR 2004
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	1
2. PACIENTES Y MÉTODOS.....	6
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	8
4. RESULTADOS.....	8
5. DISCUSIÓN.....	11
6. BIBLIOGRAFÍA.....	14

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica de etiología desconocida en la que se han implicado factores raciales, genéticos y ambientales. Se caracteriza por una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. El 90% de los casos se registra en mujeres, habitualmente en edad fértil, aunque también se puede registrar en niños varones y ancianos (1). Para establecer el diagnóstico de LES se utilizan los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1982 que fueron creados para distinguir la enfermedad lúpica de otras patologías estrechamente relacionadas de una forma clínica. La presencia de cuatro o más de los criterios mayores establece el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad del 96% (2).

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de LES son:

- 1.Eritema malar.
- 2.Eritema discoide.
- 3.Fotosensibilidad.
- 4.Ulceras orales.
- 5.Artritis no erosiva.
- 6.Pleuropericarditis.
- 7.Nefritis lúpica.**
- 8.Trastornos neurológicos.
- 9.Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia/linfopenia, trombocitopenia).
- 10.Células LE positivas, elevación de anticuerpos anti-DNA, anti-SM, prueba falsa positiva de VDRL.
- 11.Positividad de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia.

En el LES la afectación renal se presenta en un 50-80% de los pacientes.

Las manifestaciones renales del LES son muy variables en su presentación clínica y pueden partir desde una proteinuria moderada hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva

que condiciona insuficiencia renal en un lapso de semanas (3). Estas manifestaciones clínicas están en relación con el espectro de alteraciones histológicas presentes en las biopsias renales de estos pacientes. Los hallazgos histológicos en la nefritis lúpica están categorizadas en seis estadios de acuerdo a la clasificación del 2003 de la Organización Mundial de Salud (OMS) tabla 1 (4). Los hallazgos histológicos proveen información pronóstica y tienen influencia sobre el tratamiento inicial y/o seguimiento del tratamiento.

Tabla 1

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LA NEFRITIS LÚPICA POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD (2003)

I- Glomérulo normal.

A-Normal en todas las técnicas.

B-Normal por microscopio óptico, pero con depósitos en inmunofluorescencia o en microscopio electrónico.

II- Nefropatía mesangial (10-20%)

A-Ensanchamiento mesangial con escasa celularidad.

B-Ensanchamiento mesangial con proliferación celular.

III- Glomerulonefritis proliferativa focal (10-20%)

Menos del 50% de los glomérulos afectados, por definición.

A-Lesiones necrotizantes activas.

B-Lesiones activas y esclerosas.

C-Lesiones esclerosas.

IV- Glomerulonefritis proliferativa difusa (40-60%)

Proliferación mesangial severa, endocapilar o mesangiocapilar con depósitos subendoteliales, con o sin depósitos subepiteliales.

A-Sin lesiones segmentarias.

B-Con lesiones necrotizantes activas.

C-Con lesiones activas y esclerosas.

D-Con lesiones esclerosas.

V- Glomerulonefritis membranosa (10-20%)

A veces se presenta en ausencia de lupus clínico.

A-Membranosa pura.

B-Asociada a lesiones mesangiales.

VI- Glomerulonefritis esclerosa avanzada o terminal.

La participación renal en el LES representa uno de los retos más importantes para los médicos clínicos. La nefritis lúpica no tiene aún un tratamiento curativo por el desconocimiento de gran parte de sus mecanismos inmunopatogénicos. El tratamiento actual de las formas graves de nefritis lúpica (proliferativa focal, proliferativa difusa y

membranosa) consisten en inmunosupresión inespecífica basada en la asociación de glucocorticoides y ciclofosfamida (5). Esta combinación reduce la mortalidad en un 13.2% con respecto a los glucocorticoides aislados, y ha permitido supervivencia a los 10 años de los pacientes de un 60-95% y del riñón entre 31% y 94%, dependiendo de la respuesta inicial (6). Sin embargo por arriba del 15% de los pacientes presentan resistencia al tratamiento y el 30% al 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica en un periodo de 5 años, de igual forma la exposición prolongada a los glucocorticoides y ciclofosfamida se encuentra asociada a una mayor incidencia de amenorrea y disfunción ovárica prematura, una preocupación especial debido a que la mayoría de los pacientes que tienen LES son mujeres jóvenes en edad reproductiva. La inmunosupresión con esteroides combinados con agentes citotóxicos, también aumenta el riesgo de infecciones graves y de herpes zoster. Otro tipo de problemas con los que se enfrentan este tipo de esquemas de tratamiento consisten en supresión de la médula ósea, cistitis hemorrágica y carcinoma de células transicionales del uroepitelio (7).

El tratamiento de la nefritis lúpica severa sigue siendo subóptimo debido a que muchos pacientes no presentan disminución de la enfermedad y que además pueden experimentar efectos secundarios no aceptables, por lo tanto el desarrollo de terapias más eficaces y menos tóxicas representan una gran prioridad.

Se han establecido nuevas estrategias en el tratamiento inmunodepresor (micofenolato mofetil, fludarabina y ciclosporina), quimioterapia secuencial (bolos de glucocorticoides y ciclofosfamida seguidos de azatioprina), combinación de quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida), uso de anticuerpos monoclonales para bloquear la interacción entre los linfocitos T y B.

Dentro de estas nuevas estrategias de inmunodepresión se ha iniciado el uso de Micofenolato Mofetil (MMF), aprobado para su uso por la Food Drug Administration (FDA) como inmunodepresor en pacientes trasplantados desde el año de 1995 (8). Estudios aleatorizados y controlados han demostrado que el MMF es superior a la azatioprina cuando se conjuga con ciclosporina y prednisona en la reducción del rechazo renal agudo y crónico (9). También se ha empleado MMF en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, artritis reumatoide, miastenia gravis, uveítis, arteritis de Takayasu, anemia hemolítica y especialmente en glomerulonefritis primarias resistentes al tratamiento

inmunodepresor convencional (cambios mínimos, focal y segmentaria, membranosa, nefropatía por IgA).

El MMF actúa a través de su metabolito activo que es el ácido micofenólico (AMF) que inhibe de forma no competitiva a la enzima deshidrogenasa de inosinmonofosfato, la cual es primordial para la síntesis de novo de nucleótidos de guanina (guanosina y desoxiguanina) necesarios en la división celular de linfocitos T y B **(10)**.

También se han reportado otros mecanismos de acción del MMF los cuales se enumeran a continuación **(11)**:

- 1.- Inhibición en la proliferación de linfocitos T y B activados.
- 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 moléculas de adhesión celular con lo cual interfiere con la unión de los linfocitos activos hacia la célula endotelial.
- 5.- Inhibición de la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular (hiperplasia de la íntima).
- 6.- Inhibición de la proliferación y diferenciación de las células de la estirpe monocito/macrófago.

Existen en la literatura reportes sobre el potencial y la eficacia del MMF en la nefritis lúpica. En un estudio de Briggs y colaboradores reportó ocho pacientes que tenían diferentes enfermedades glomerulares, uno de los pacientes con nefritis lúpica (clase III) demostró una reducción de los niveles de proteinuria de 3.3g/día a 0.2g/día, así como estabilidad de la creatinina sérica permaneciendo en valores de 0.8mg/dl **(12)**. En otro reporte se describen los resultados de dos pacientes con nefritis lúpica clase IV de la OMS

los cuales fueron refractarios al tratamiento con ciclofosfamida intravenosa. En uno de los pacientes la terapia instituida con MMF fue relacionada con disminución de la hematuria, reducción de la proteinuria, estabilización de los valores de creatinina y normalización de los indicadores serológicos de actividad de la enfermedad. En el segundo caso reportado en este artículo se presenta a un paciente masculino de 38 años de edad con una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva y que posterior a la administración de MMF existió una mejoría en la función renal y los niveles de complemento y de anti-DNA regresaron a valores normales después de un mes de tratamiento **(13)**. En casos más recientes, 13 pacientes con nefritis lúpica (doce pacientes con clase IV y uno con clase V) que presentaron recidiva o eran resistentes a la terapia con esteroides y ciclofosfamida se les administró MMF (duración promedio de la terapia de 12.9 meses) con resultados en una disminución significativa de la proteinuria así como disminución de la creatinina sérica en promedio de 1.7mg/dl a 1.4mg/dl. También se logró normalizar el sedimento urinario en seis pacientes a los 13 meses del tratamiento. Algunos pacientes experimentaron mejoría en los niveles séricos de complemento así como disminución en la concentración de anti-DNA de doble cadena. La dosis promedio de MMF en este estudio fue de 1.1g/día lo cual significa una dosis relativamente inferior a la dosis en pacientes que son sometidos a trasplante renal, a los cuales se les administra generalmente de 2-3g/día **(14)**. En otro estudio se aplicó MMF a 22 pacientes con LES los cuales no respondieron a tratamiento con prednisona. Diez de estos pacientes tenían nefritis lúpica con proteinuria en rangos nefróticos. Los parámetros serológicos y los índices de actividad lúpica mejoraron de forma significativa. Aunque la proteinuria disminuyó de 4.4 a 2.9g/día ninguno de los pacientes al final disminuyó valores de proteinuria a <1.0g/día y 8/22 pacientes se consideraron como falla de tratamiento por lo que requirieron ciclofosfamida intravenosa **(15)**.

Hasta el momento parece ser que el uso de MMF se ha mantenido libre de efectos adversos importantes, aunque el riesgo de infección existe. En los estudios antes mencionados se han descrito efectos adversos con el uso de MMF los cuales ocurren principalmente a nivel gastrointestinal (náusea vómito, gastritis, duodenitis), toxicidad a médula ósea (aplasia medular) y en casos esporádicos la asociación con enfermedad linfoproliferativa **(16)**.

Con base en los resultados de los estudios mencionados arriba, al parecer el tratamiento con MMF parece alentador cuando no existe una respuesta positiva a la administración del

tratamiento inmunodepresor convencional en pacientes con nefritis lúpica. El propósito del presente estudio fue el de determinar los resultados con el tratamiento con MMF en pacientes con nefritis lúpica que no tuvieron una respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional o que presentaron efectos adversos con dicha terapia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó el estudio del primero de julio del 2003 al 31 diciembre del mismo año, se incluyeron 14 pacientes de la consulta externa de nuestro servicio de nefrología con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, incluyendo biopsia renal con evidencia de nefritis lúpica (con clasificación de acuerdo a la establecida por la Organización Mundial de la Salud). Se incluyeron en el estudio mediante los siguientes criterios de selección:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Aquellos pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida en los 6 meses previos y que no han tenido respuesta satisfactoria al tratamiento inmunodepresor convencional (disminución en la proteinuria, persistencia de actividad lúpica, deterioro de la función renal) o han presentado efectos adversos relacionados con el uso de ciclofosfamida, azatioprina y/o prednisona.

Género indistinto.

Edad igual o mayor a 17 años, e igual o menor de 60 años.

2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Pacientes que han tenido una adecuada respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional.

Pacientes embarazadas o sospecha de embarazo.

Pacientes con glomerulopatías primarias.

Pacientes con neoplasias o enfermedades linfoproliferativas.

Pacientes con enfermedad ácido péptica.

Pacientes con procesos infecciosos.

Pacientes con enfermedades de la médula ósea.

Pacientes con leucopenia <4000 leucocitos.

Pacientes con trombocitopenia < 100,000 plaquetas.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Alergia o intolerancia a los componentes de la fórmula del medicamento.

Nula cooperación por parte del paciente para seguir las indicaciones de la administración del medicamento o no acudir a la consulta por más de 3 meses.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

A los pacientes se les realizaron los siguientes exámenes en sangre de forma basal y posteriormente cada mes utilizando métodos automatizados en el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

Urea, creatinina, depuración de creatinina en orina de 24h, proteinuria en orina de 24h, colesterol, albúmina, leucocitos, hemoglobina, fracciones del complemento (C3 y C4), anticuerpos anti-DNA.

A cada paciente se le informó que el uso de MMF representa una nueva aplicación en el tratamiento de la nefritis lúpica, se les informó también los potenciales efectos secundarios del medicamento.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente mediante exploración física y toma de presión arterial (medida con esfigmomanómetro de mercurio considerando como normal una presión sistólica <140mmHg y diastólica < 90mmHg).

Se suspendieron los citotóxicos (Ciclofosfamida, Azatioprina y/o Ciclosporina A) y se ajustó la dosis de esteroide a 0.5mg/kg con disminución progresiva de la dosis hasta alcanzar los 10mg/24h.

Los pacientes continuaron con su tratamiento previo a base de IECA (enalapril), ATI (losartan), estatinas (pravastatina o atorvastatina), bezafibrato y diuréticos.

La dosis inicial del MMF fue de 1g/d. La dosis de MMF fue incrementada a una dosis máxima de 2g teniendo como meta la supresión de la actividad del sedimento urinario, la mejoría de la creatinina sérica y la disminución de la proteinuria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar. Se realizó la prueba de t pareada en variables continuas con distribución normal y prueba no paramétrica de Wilcoxon si la distribución fue anormal. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

Catorce pacientes cumplieron los criterios de selección para inicio de tratamiento con MMF (tabla 1). Se descartó al paciente número 1 al tercer mes de tratamiento ya que se le diagnosticó cáncer cervicouterino por lo que se suspendió el tratamiento con MMF. El paciente número 2 perdió vigencia de derechos institucionales por lo que se suspendió el tratamiento al tercer mes.

De los 14 pacientes analizados, solo uno correspondió al género masculino. El rango de edad fue de 18 a 51 años, todos habían recibido tratamiento inmunodepresor con diferentes esquemas que incluyeron prednisona, ciclofosfamida (oral e intravenosa), azatioprina y ciclosporina (tabla 2). El patrón histomorfológico correspondió en todos los casos a nefritis proliferativa clase IV de la OMS (tabla 1).

En el periodo de tratamiento la presión arterial en todos los pacientes estuvo controlada (PAM 80-100mmHg). Los pacientes número 1-4, 7 y 13 recibieron asociación de IECA y AT1, los pacientes 8,10,11 y 12 solo recibieron IECA, el 5 y 6 AT1 y finalmente el paciente 9 recibió felodipino (tabla 2).

Tabla 2. Datos de los pacientes, diagnósticos histopatológicos con su respectivo Tratamiento inmunodepresor convencional y ayudante previo.

N	EDAD	G	OMS	TX I.D	TX ADYUVANTE	DOSIS DE MMF
1	51	F	IV	CFA (4g) AZA, CsA	ENALAPRIL LOSARTAN	1g/día
2	31	F	IV	CFA (7.5g) PDN	LOSARTAN CAPTOPRIL	1g/día
3	28	M	IV	CFA (5g) AZA, PDN	LOSARTAN ENALAPRIL	1g/día
4	40	F	IV	CFA (6g) PDN	LOSARTAN ENALAPRIL	1g/día
5	20	F	IV	CFA (6g) AZA, PDN	LOSARTAN	1g/día
6	23	F	IV	CFA (4g) AZA,PDN	LOSARTAN	1g/día
7	45	F	IV	CFA (5g) PDN	LOSARTAN ENALAPRIL	1.5g/día
8	18	F	IV	CFA (3g) AZA, PDN	ENALAPRIL	1g/día
9	24	F	IV	CFA (19g) PDN	FELODIPINO	1g/día
10	18	F	IV	CFA (13g)	ENALAPRIL	1g/día
11	35	F	IV	CFA (10g) AZA	ENALAPRIL	1g/día
12	42	F	IV	CFA (3g)	ENALAPRIL	1g/día
13	36	F	IV	CFA (3.5g)	LOSARTAN ENALAPRIL	1g/día
14	31	F	IV	CFA (5g)	ENALAPRIL	1.5g/día

Pacientes incluidos en el protocolo de MMF en el tratamiento de nefritis lúpica sin Respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional.

N:Número de paciente.

G:Género.

OMS:Clasificación histológica de la Organización Mundial de Salud.

TX ID:Tratamiento inmunodepresor.

CFA:Dosis acumulada de ciclofosfamida.

AZA:Azatioprina.

PDN:Prednisona.

CsA:Ciclosporina A.

MMF:Dosis inicial de Micofenolato de Mofetilo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Sólo 2 pacientes tuvieron efectos secundarios a la administración de MMF (pacientes 12 y 13) manifestada clínicamente por diarrea, esta sintomatología remitió ante la disminución de la dosis de MMF a 500mg cada 24hr durante 24 a 48h para nuevamente regresar a dosis convencionales del medicamento y sin tener nuevas complicaciones.

El paciente número 11 tuvo rabdomiólisis asociado a la administración de fibratos, lo cual incrementó su creatinina sérica y disminuyó su depuración de creatinina.

Ninguno de los pacientes tuvo sintomatología compatible con enfermedad ácido péptica.

En la tabla 3 se muestran los resultados de los parámetros de función renal, inmunológico y hematológicos, en tiempo basal y a los 6 meses de tratamiento.

Los resultados basales incluyeron a los 14 pacientes, los resultados a los 6 meses solo incluyeron 9 pacientes, debido a que no todos los pacientes completaron los estudios de laboratorio solicitados.

Tabla 3. Muestra los parámetros bioquímicos de urea, creatinina, depuración de creatinina en orina de 24 h, proteinuria en orina de 24 h, colesterol, albúmina, leucocitos, hemoglobina, complemento en su fracción c3 y c4.

VARIABLE	BASAL (N=14)	6 MESES (N=9)	P
UREA mg/dl	94.3 ± 69.6	69.7 ± 48.6	NS
CREATININA mg/dl	2.0 ± 1.3	1.5 ± 0.8	NS
D _C , ml/min	62.5 ± 50.8	58.7 ± 26.3	NS
PROTEINURIA g/24h	5.5 ± 3.5	2.8 ± 2.6	.03
C ₃ mg/dl	71.5 ± 27	81.8 ± 31.3	NS
C ₄ mg/dl	14.3 ± 8.6	17.6 ± 12	NS
LEUCOCITOS /□l	7278 ± 3190	6466 ± 3080	NS
HEMOGLOBINA g/dl	11.3 ± 2.1	12.6 ± 2.6	NS
COLESTEROL mg/dl	248 ± 83.3	202 ± 26.2	NS
ALBUMINA g/dl	3.5 ± 0.7	3.9 ± 1.0	NS

N : Número de pacientes.

D_C: Depuración de creatinina endógena.

NS :No significativo.

El colesterol, urea y la creatinina disminuyeron pero no de forma significativa a los 6 meses de tratamiento con una $p=.180$, $p=.7$ y $p=.124$ respectivamente.

La depuración de creatinina disminuyó a los 6 meses de tratamiento con una $p=.981$.

Las fracciones del sistema de complemento c3 y c4 aumentaron a los 6 meses de tratamiento pero no de forma significativa, $p=.314$ y $p=.186$ respectivamente.

Los leucocitos y hemoglobina no mostraron significancia estadística a los 6 meses, $p=.467$ y $p=.82$ respectivamente.

La albúmina se incremento a los 6 meses de tratamiento pero no de forma significativa mostrando una $p=.166$.

Existió disminución sérica de anti-DNA pero no fueron significativos.

Los resultados obtenidos en relación a los valores basales de proteinuria son estadísticamente significativos a los 6 meses de tratamiento con una $p< 0.05$.

DISCUSIÓN

El tratamiento óptimo de la nefritis lúpica severa es incierto. Los tratamientos que consisten en esteroides y ciclofosfamida (PDN y CFA) parecen ser los más efectivos, más sin embargo aproximadamente un 15% de los pacientes son refractarios al tratamiento con PDN y CFA, y lamentablemente un 30% a 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica (17). Mas aún el mayor riesgo de infecciones, toxicidad gonadal y de osteoporosis son de igual forma de los principales efectos adversos relacionados con este tipo de terapia. Por tal razón tratamientos más efectivos y menos tóxicos son necesarios. Elegimos el uso de MMF por su especificidad linfocitaria, su efecto inhibitor sobre el reclutamiento celular, su capacidad de disminuir la proliferación mesangial y la fibrosis renal así como aparentemente menos efectos adversos. Así mismo, al revisar la literatura referida al tratamiento de las formas graves de nefritis lúpica aparece este fármaco como el más prometedor, al menos hasta disponer de tratamientos más específicos. Se han publicado casos aislados o anecdóticos en la literatura (12,13) pero al parecer el trabajo de Chan es el único con un número considerable de pacientes, realizado de forma controlada y con resultados interesantes (18).

En este trabajo describimos la evolución de 14 pacientes con nefritis lúpica grave (clase IV) todos con nula o poca respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional o aquellos que presentaron efectos adversos con este tipo de terapia. Observamos mejoría en los niveles séricos de urea, creatinina, colesterol y albúmina en un seguimiento a 6 meses de tratamiento pero finalmente no observamos modificaciones estadísticas en cuanto a la función renal. En cuanto a los parámetros serológicos de actividad de la enfermedad no apreciamos modificaciones estadísticas en los títulos de anti-DNA y complemento, si bien observamos cierta tendencia a disminuir, lo que también se aprecia en otros estudios de la literatura mundial **(12,13,15)**.

En nuestro trabajo el resultado más significativo es la disminución de la proteinuria que se mantiene hasta el final del periodo de seguimiento de 6 meses, esto coincide con la mayoría de los trabajos publicados **(12-14 ,18 ,19)**. La disminución de la proteinuria observada en nuestros pacientes durante la administración de MMF no puede ser atribuida al uso concomitante de antihipertensivos (IECA ó ATI) ya que estos medicamentos se habían iniciado previamente al uso del MMF, tampoco pensamos que esta disminución de la proteinuria sea un fenómeno de regresión ya que la nefritis lúpica tiene escasa tendencia a la remisión espontánea **(14)**.

El disminuir la proteinuria significa eliminar un factor de progresión de daño renal ya que existe evidencia que la proteinuria estimula por si misma la producción de proteínas de matriz extracelular como son colágena tipo IV, laminina y fibronectina, así como favorecer el paso de macromoléculas no solamente hacia el glomérulo sino también al espacio intersticial ocasionando inflamación y fibrosis intersticial. Por lo tanto el reducir la proteinuria tiene beneficios importantes en la preservación de la función renal.

No encontramos efectos adversos secundarios importantes y la tolerancia fue excelente, ya que en ningún paciente fue necesario suspender el tratamiento.

Finalmente podemos concluir que el MMF pudiera ser un medicamento útil en el tratamiento de la nefritis lúpica, sin embargo son necesarios estudios multicéntricos controlados, con poblaciones amplias y homogéneas que puedan responder las interrogantes con respecto a su eficacia a largo plazo, costo beneficio, la posible recidiva al suspender el tratamiento, efectos secundarios y su dudosa superioridad frente a la ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cameron J Stewart: Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- 2) Tam EM, Cohen As, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-85.
- 3) Berden JHM: Lupus nephritis (nephrology forum). *Kidney Int* 1997;52:538-58.
- 4) Jan J. Weening, Vivette D. D Agati, Melvin M. Schwartz et al. The Clasification In Systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
- 5) Bansal VK, Beto JA: Treatment of Lupus nephritis: a metaanalysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-99.
- 6) Kobet SM, Lewis EJ, Schwartz M, Reichlin M, Evans J, Rohde RD, for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904-14.
- 7) Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of Lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-19.
- 8) Plats, KP; Sollinge, HW; DA. RS-61443 A new Potent Inmmunosuppressive Agent. *Transplantation* 1991;51:27-31.
- 9) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A Blinded, Randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-37.
- 10) Hauser, IA, Radeke, HH. Mycophenolate Mofetil inhibits Rat and Human Mesangial Cell proliferation by Guanosine Depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:58-63.
- 11) Allison, AC; Kowalski, WJ Muller CK. Mycophenolic Acid an Brequinar, Inhibitors Purine and Pyrimidine Sintesis, Block the Glycosylation of Adhesion molecules. *Transplant Proc* 1993;25:67-70.
- 12) Briggs, MD, Michael J. Choi, MD, and Paul J. Sheel MD. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 213-17.

- 13) Daniel Glicklich MD, and Anjali Achara, MD. Mycophenolate Mofetil Therapy for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998;32:318-22.
- 14) Mary Anne Dooley Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-39.
- 15) Petri M. Mycophenolate Mofetil treatment of SLE. *Arthritis Rheum* 1999;42:S303.
- 16) Choim MJ, Eustace, JA Jiménez, LF Atta MG, Scheel, Sothinathan, R; Brigs, MG. Mycophenolate Mofetil Treatment for Primary Disease. *Kidney International* 2002; 61:1098-1114.
- 17) Chi Chiu Mok, Kar Nenug. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:878-88.
- 18) Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX: Efficacy of mycophenolatemofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
- 19) Chen Y, Lu F, Li A, Chen W, Zou W: Mycophenolate mofetil combined with corticosteroid to treat type IV lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:98-95.