



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI

**"CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO MICOFENOLICO E
INTERLEUCINA-6 SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO"**

(RESULTADOS PREELIMINARES)

R-2011-3601-66

TESIS
QUE PRESENTA
DR. OSCAR RAUL PIZANO MOSQUEDA
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA

ASESORES:
DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	SUR	Unidad de Adscripción	HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPÚLVEDA"
Autor			
Apellido Paterno	PIZANO	MOSQUEDA	OSCAR RAUL
Matricula	99367346	Especialidad	REUMATOLOGIA
Fecha Grad.	29 febrero 2012	No. de Registro	R-2011-3601-66

Título de la tesis: "Correlacion de los niveles sericos de acido micofenolico e interleucina-6 con actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico"

Resumen:

Introducción: El lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de inicio conceptualizado como una enfermedad debida a deposito de anticuerpos e inmunocomplejos, sin embargo cada vez hay mas evidencia del papel que juegan las citocinas en la patogénesis. Las manifestaciones de la enfermedad son diversas y van desde síntomas sutiles a afectación multiorganica grave, debido a esta presentación heterogénea y curso impredecible hay un gran interés en la identificación de biomarcadores que correlacionen con la actividad de la enfermedad. Se han reportado concentraciones elevadas de IL-6 durante las exacerbaciones, que correlacionaban con actividad de la enfermedad; uno de los fármacos mas utilizados para su tratamiento es el acido micofenolico que ha sido vinculado a recaída cuando sus niveles en sangre están por debajo de 3.0mg/L.

Objetivo: Evaluar la correlación de los niveles séricos de IL-6 y de los niveles séricos de MMF con actividad del Lupus eritematoso sistémico

Material y métodos: Se reclutaron pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS de la consulta externa u hospitalización, con los siguientes criterios: pacientes mayores de 17 años, con diagnostico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y que se encuentren con datos de actividad SLEDAI mayor de 8 y menor de 4 y que se encuentren en tratamiento con acido micofenólico a dosis de 0.5gr a 3 gr al día y que lo hayan recibido por más de tres meses. Se excluyeron a pacientes con tratamiento inmunosupresor diferente a acido micofenólico, pacientes que no contaron con el seguimiento adecuado y con datos faltantes en el expediente clínico. A los dos grupos de pacientes con LES activo e inactivo se les tomaron muestras de sangre periférica para medir los niveles de IL-6 y de MMF y se considerara niveles elevados de IL-6 al ser mayor de 0.5pg/ml, y niveles séricos bajos de MMF como menor a 3.0mg/L.

Análisis estadístico: Se utilizo estadística no paramétrica, prueba de Wilcoxon para evaluar la relación entre los niveles de MMF e IL-6 en pacientes activos e inactivos. Y correlación de Spearman para investigar la asociación de los niveles séricos de IL-6 y MMF con actividad de la enfermedad.

Resultados: En este estudio se incluyeron 23 pacientes con diagnostico de lupus eritematoso sistémico, todos cumplieron con al menos con 4 criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de acido micofenolico, a dosis terapéuticas, iguales o mayores de 1.5gr/día durante un tiempo mínimo de 3 meses consecutivos o mayor al momento de la toma de muestra. Se separo a los pacientes en activos (SLEDAI mayor o igual a 8) e inactivos (SLEDAI menor o igual a 4). Del total de la muestra 4 pacientes fueron hombres y 19 mujeres, con una media de edad a la fecha de la toma de la muestra de 34.9 años. El tiempo promedio del diagnostico de LES fue de 8.26 años, la dosis de acido micofenolico fue de 1.5/día a 3gr/día con un promedio de 2.1gr/día. Ocho pacientes (el 34.8%) tuvo niveles supratrapéuticos de acido micofenolico, 10 pacientes (43.5%) niveles subterapéuticos y 5 pacientes (21.7%) niveles terapéuticos, Cuando se separaron por actividad, 8 pacientes (34.8%) tenían actividad (SLEDAI igual o mayor de 8) y 15 pacientes (65.2%) estaban inactivos (SLEDAI igual o menor de 4). De los pacientes inactivos los niveles de acido micofenolico fueron en promedio 7.10mg/L (0.69-36), mientras que en los activos los niveles de acido micofenolico fueron en promedio de 3.58mg/L (0.01-12.10). Cuando se correlacionaron los niveles de acido micofenolico en suero con la actividad medida por SLEDAI por correlación de Spearman se obtuvo una correlación inversa de $r=-0.24$ lo cual sugiere que a mayor nivel en suero de acido micofenolico habrá menor actividad medida por SLEDAI, sin embargo la p no fue significativa ($p=0.271$). La correlación con la dosis via oral de acido micofenolico, Anti-DNA, Proteinuria en 24 hrs, proteína C reactiva, VSG, C3, C4, leucocitos, dosis de prednisona y cloroquina no mostro significancia estadística.

Conclusión: No se encontró correlación entre los niveles de acido micofenolico en suero, cuando se comparo con las diferentes variables clínicas, ni en paciente con lupus activo ni en los inactivos, por lo que la medición clínica rutinaria de los niveles de acido micofenolico no se recomienda ya que no aporta un valor real a la evaluación del paciente con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave:

1. Lupus eritematoso sistémico, 2. Acido micofenolico, 3. Interleucina 6

Tipo de investigación: _____

Tipo de diseño: _____

Tipo de estudio: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **05/07/2011**

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Correlación de los niveles séricos de ácido micofenólico e Interleucina-6 sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-66

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Pizano Mosqueda Oscar Raúl 77-11-35-35-29 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Reumatología 508221109
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Pérez Cristóbal Mario Camargo Coronel Adolfo
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: No. de páginas Año:	Correlacion de los niveles sericos de acido micofenolico e interleucina-6 sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico p. 39 2012

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional en todo momento, y por haber inculcado en mi el interés por el conocimiento.

A mi abuelo que falleció hace un mes pero que siempre me enseñó respeto y humildad, sin duda un ejemplo de amor al prójimo.

A mi abuela que en paz descansa a quien prometí dar atención médica sin cobrar a quien lo necesite.

A mis asesores Dr. Mario Pérez Cristóbal y Dr. Adolfo Camargo Coronel por asumir la dirección de esta tesis, por su invaluable ayuda y asesoría en cada paso de este trabajo, por sus consejos y prestarme toda la ayuda necesaria para su consecución.

Al Químico Carlos Bartel y la Química Magda, del laboratorio clínico y de investigación respectivamente del Hospital de Especialidades CMN SXXI del IMSS, por su apoyo y las facilidades brindadas para realizar este estudio.

A mi Jefe de servicio la Dra. Leonor Barile Fabris, por su ejemplo y su apoyo.

A mis profesores: Dra. Margarita Portela Hernández, Dr. Francisco Jiménez Balderas, Dr. Adolfo Camargo Coronel, Dr. Mario Pérez Cristóbal, Dr. Ramiro Hernández Vásquez, Dr. Miguel Ángel Vásquez, que compartieron conmigo sus conocimientos.

A mis compañeros residentes: Katia, María Fernanda, Gabriel, Esteban y Omar, por sus sabios consejos, su buen humor, su compañerismo, apoyo y amistad.

A nuestros pacientes, por su participación desinteresada.

Y a Dios, por no dejarme solo cuando más lo necesito, y enseñarme que no importa lo oscuro de la noche, siempre habrá un amanecer.

GRACIAS.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. Resumen	10
2. Antecedentes	12
3. Justificación	16
4. Planteamiento del problema	18
5. Objetivos	19
6. Material y métodos	20
7. Resultados	31
8. Discusión	34
9. Conclusiones	36
10. Referencias	38

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de inicio conceptualizado como una enfermedad debida a deposito de anticuerpos e inmunocomplejos, sin embargo cada vez hay mas evidencia del papel que juegan las citocinas en la patogénesis. Las manifestaciones de la enfermedad son diversas y van desde síntomas sutiles a afectación multiorganica grave, debido a esta presentación heterogénea y curso impredecible hay un gran interés en la identificación de biomarcadores que correlacionen con la actividad de la enfermedad. Se han reportado concentraciones elevadas de IL-6 durante las exacerbaciones, que correlacionaban con actividad de la enfermedad; uno de los fármacos mas utilizados para su tratamiento, el acido micofenolico ha sido vinculado a recaída cuando sus niveles en sangre están por debajo de 3.0mg/L.

Objetivo: Evaluar la correlación de los niveles séricos de IL-6 y de MMF con actividad del Lupus eritematoso sistémico

Material y métodos: Se reclutaron pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS de la consulta externa u hospitalización, con los siguientes criterios: pacientes mayores de 17 años, con diagnostico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y que se encuentren con datos de actividad SLEDAI mayor de 8 y menor de 4 y que se encuentren en tratamiento con acido micofenólico a dosis de 0.5gr a 3 gr al día y que lo hayan recibido por más de tres meses. Se excluyeron a pacientes con tratamiento inmunosupresor diferente a acido micofenólico, pacientes que no contaron con el seguimiento adecuado y con datos faltantes en el expediente clínico. A los dos grupos de pacientes con LES activo e inactivo se les tomaron muestras de sangre periférica para medir los niveles de IL-6 y de MMF y se considerara niveles elevados de IL-6 al ser mayor de 0.5pg/ml, y niveles séricos bajos de MMF como menor a 3.0mg/L.

Analisis estadístico: Se utilizo estadística no parametrica, Prueba de Wilcoxon para evaluar la relación entre los niveles de MMF e IL-6 en pacientes activos e inactivos. Y Correlación de Spearman para investigar la asociación de los niveles séricos de IL-6 y MMF con actividad de la enfermedad.

Resultados: En este estudio se incluyeron 23 pacientes con diagnostico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran al menos con 4 criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de acido micofenolico, a dosis terapéuticas, iguales o mayores de 1.5gr/día durante un tiempo mínimo de 3 meses consecutivos o mayor al momento de la toma de muestra. Se separo a los pacientes en activos (SLEDAI mayor o igual a 8) e inactivos (SLEDAI menor o igual a 4). Del total de la muestra 4 pacientes fueron hombres y 19 pacientes fueron mujeres, con una media de edad a la fecha de la toma de la muestra de 34.9 años. El tiempo promedio del diagnostico de LES fueron 8.26 años, la dosis de acido micofenolico fue de 1.5/día a 3gr/día con un promedio de 2.1gr/día. Ocho pacientes (el 34.8%) tenian niveles supraterapéuticos de acido micofenolico, 10 pacientes (43.5%) niveles subterapéuticos y 5 pacientes (21.7%) niveles terapéuticos, Cuando se separaron por actividad, 8 pacientes (34.8%) tenían actividad (SLEDAI igual o mayor de 8) y 15 pacientes (65.2%) estaban inactivos (SLEDAI igual o menor de 4). De los pacientes

inactivos los niveles de ácido micofenólico fueron en promedio 7.10mg/L (0.69-36), mientras que en los activos los niveles de ácido micofenólico fueron en promedio 3.58mg/L (0.01-12.10). Cuando se correlacionaron los niveles de ácido micofenólico en suero con la actividad medida por SLEDAI por correlación de Spearman se obtuvo una correlación inversa de $r=-0.24$ lo cual sugiere que a mayor nivel en suero de ácido micofenólico habrá menor actividad medida por SLEDAI, sin embargo la p no es significativa ($p=0.271$). La correlación con la dosis vía oral de ácido micofenólico, Anti-DNA, Proteinuria en 24 hrs, proteína C reactiva, VSG, C3, C4, leucocitos, dosis de prednisona y cloroquina no mostraron significancia estadística.

Conclusión: No se encontró correlación entre los niveles de ácido micofenólico en suero, cuando se comparó con las diferentes variables clínicas, ni en paciente con lupus activo ni en los inactivos, Por lo que la medición clínica rutinaria de los niveles de ácido micofenólico no se recomienda ya que no aporta un valor real a la evaluación del paciente con lupus eritematoso sistémico.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que constituye una interacción compleja entre el sistema inmune innato y adaptativo. De inicio conceptualizado como una enfermedad debida a deposito de anticuerpos e inmunocomplejos, sin embargo cada vez hay mas evidencia del papel que juegan las citocinas en la patogénesis, involucradas en la regulación del sistema inmune, y en la respuesta inflamatoria local que lleva al daño tisular. Las manifestaciones de la enfermedad son diversas y van desde síntomas sutiles a afectación multiorganica grave, debido a esta presentación heterogénea y curso impredecible hay un gran interés en la identificación de biomarcadores que correlacionen con la actividad de la enfermedad.

La expresión clínica del LES es la consecuencia de su inmunopatología compleja, que incluye hiperactividad de linfocitos B, producción de un amplio espectro de anticuerpos, y la falla de los linfocitos T para suprimir a las clonas de células B autorreactivas, estas alteraciones pueden en parte ser explicados por la falla en la regulación de las citocinas. Se han encontrado niveles elevados de algunas interleucinas como IL-6 e IL-10 en pacientes con LES, siendo mayores los valores en pacientes con enfermedad activa. [1] La IL-6 es una citocina pleiotropica sintetizada predominantemente por monocitos, fibroblastos y células endoteliales aunque también se ha encontrado que puede ser producida por linfocitos T y B. [2] Dentro de sus efectos importantes esta la inducción de maduración de linfocitos B a células plasmáticas y el aumento posterior en la secreción de inmunoglobulinas. [3] Otras acciones incluyen la sobrerregulacion de IL-2, estimulación de la producción de plaquetas, y reactantes de fase aguda. [4] Algo que debe resaltarse al hablar de IL-6 es que ningún otro estudio de citocinas ha sido capaz de inducir directamente la producción de anticuerpos Anti-DNAds como con IL-6 en modelos

murinos, incluso la administración exógena de IL-6 humana recombinante acelera la glomerulonefritis en ratones NZB/W, mientras que en ratones MRL/lpr deficientes de IL-6 se observa una reducción del infiltrado de macrófagos en el riñón, una disminución de los linfocitos CD4+ y CD8+, y un decremento en el depósito de IgG y C3 a nivel renal. [5]

Por otra parte en humanos con lupus los niveles de IL-6 aparentemente correlacionan tanto con los niveles de actividad como con los niveles de Anti-DNAs. [6,7] Spronk y cols reportaron concentraciones elevadas de IL-6 durante las exacerbaciones, que correlacionaban con actividad de la enfermedad y con las concentraciones de proteína C reactiva (PCR), sin encontrar correlación con Anti-DNAs o IgG total, así también reportan 3 patrones de comportamiento de la IL-6 previo al momento de máxima actividad de la enfermedad: patrón A en el cual había niveles bajos de IL-6, encontrando exclusivamente en este grupo afección neurológica, y niveles bajos de PCR, Patrón B con niveles variables de IL-6, encontrando afección renal aunque sin significancia estadística y Patrón C con niveles muy elevados de IL-6 y niveles altos de PCR, frecuentemente acompañado de actividad a nivel de serosas. [8] Por otro lado Waszczykowska y cols encontraron correlación entre la actividad de la enfermedad medida por SLAM y los niveles séricos de IL-6. [9] Un estudio más reciente en el 2005 de Ripley y cols de 171 pacientes con LES y 50 controles no mostró relación entre niveles de IL-6 y actividad medida por BILAG (exceptuando una relación inversa con los niveles de Hemoglobina) sin embargo fue hecha una sola medición, lo cual puede sugerir que hay más relación de la variación en la concentración de IL-6 medida a través del tiempo en un mismo paciente que un punto de corte específico. [10]

Hye Young chung y cols en el 2007 encontraron correlación entre los niveles de IL-6 con la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI utilizando tres grupos clasificados

como remisión aquellos con puntuación de SLEDAI menor de 6, actividad aquellos con puntuación entre 6 y 11 e hiperactividad en los que tenían puntuación igual o mayor de 12, encontrando valores mas altos conforme aumentaba el SLEDAI, así igual mostrando correlación positiva con valores de VSG y PCR. [11] Actualmente existe controversia si los niveles elevados de IL-6 correlacionan con actividad de la enfermedad en LES.

Por otro lado el micofenolato de mofetilo (MMF) es ampliamente utilizado para evitar rechazo en pacientes postransplantados, así como en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) sobretodo con manifestaciones renales, siendo su dosis estándar de 1.5 a 3gr al día. Recientemente se ha demandado la medición rutinaria de su concentración sérica (con valores requeridos entre 1.0 a 3.5mg/L) y área bajo la curva (con valores entre 30-60hmg/L) para pacientes postransplantados sin haber hasta la fecha un acuerdo sobre los valores a alcanzar en pacientes con LES. [12] Por este motivo en el 2008 Neumann y cols llevaron a cabo un estudio encontrando una correlación significativa entre la concentración de ácido micofenólico y los valores de área bajo la curva del mismo con la actividad del LES, con los mejores resultados para mantener remisión y evitar efectos adversos con niveles séricos entre 3.0 a 4.5 mg/L, demostrando un aumento en las recaídas por debajo de 3mg/L y aparición de efectos adversos como anemia, leucopenia, infecciones, mialgias y molestias gastrointestinales con valores por arriba de 4.5mg/L. [13] Ahora bien un estudio mas reciente del 2010 de Djabarouti y cols estudiando 25 pacientes con LES encontró un hallazgo similar con valores por debajo de 3mg/L correlacionando con brotes de la enfermedad.

Por lo anterior expuesto seria adecuado evaluar si los niveles séricos de IL-6 elevados y los niveles bajos de ácido micofenólico correlacionan con actividad de la enfermedad en LES, y en caso de ser así poder recomendar su uso como una herramienta

de apoyo al clínico en la evaluación diaria de estos pacientes y facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

JUSTIFICACIÓN.

El LES es una enfermedad grave con una historia natural que tiende a la recaída pese al tratamiento, y que lleva a daño orgánico irreversible, por ello la tendencia actual a buscar cada vez mejores y mas certeros biomarcadores que ayuden a discriminar a aquellos pacientes con actividad de la enfermedad de los que tienen cambios por efectos adversos o infecciones, y que ayuden al clínico a guiar la terapéutica con el menor numero de riesgos para el paciente y siempre con la visión de alcanzar el mayor beneficio posible.

Hay estudios controversiales sobre la utilidad de los niveles séricos de IL-6 en la correlación de actividad de LES, sin embargo la mayoría que muestra una relación positiva son de mediciones hechas a través del tiempo en un solo paciente, mientras que aquellos estudios que no encontraron relación alguna realizaron una sola medición, lo cual apoya el hecho de que esta citocina puede cobrar importancia al medir sus cambios a través del tiempo en un mismo paciente o bien utilizándola junto con otro marcador que haya mostrado relación positiva con la actividad de la enfermedad, ese otro marcador pueden ser los niveles séricos de MMF del cual hay estudios que avalan rangos específicos de concentración séricos con cambios en la actividad del LES, sin embargo no habiéndose estudiado en población mexicana.

Por otro lado se sabe que la dosis considerada mínima efectiva de MMF para tratar el LES es 1.5gr/día, sin embargo en nuestra experiencia pacientes con dosis inferiores se mantienen controlados y pacientes con dosis superiores presentan recaída, esto hace suponer que la variabilidad en la farmacocinética del medicamento entre individuos puede dar origen a concentraciones en suero diferentes no siendo importante la dosis como tal, sino la concentración sérica del medicamento, encontrando pacientes que incluso a dosis bajas alcancen niveles en sangre terapéuticos y viceversa, si esto que planteamos es cierto, cobra importancia en el hecho de que la medición clínica de MMF

puede ayudar a encontrar la verdadera dosis terapéutica individualizada, y en algunos casos reducir costos en medicamentos, al utilizar dosis inferiores a 1.5gr/día, sin esperar pérdida de efectividad.

De ahí que nosotros queramos evaluar la utilidad clínica del uso combinado de ambos marcadores para discriminar entre pacientes con y sin actividad de la enfermedad, lo cual hasta el momento y hasta donde sabemos no se ha estudiado en conjunto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es una enfermedad incurable y de difícil control, muy frecuentemente es grave y afecta órganos vitales que impactan negativamente la calidad de vida de los pacientes y disminuyen la esperanza de vida cuando no se trata de manera temprana y adecuada.

La enfermedad se caracteriza por remisiones y exacerbaciones, las cuales se pueden monitorizar con las escalas de actividad de la enfermedad como SLEDAI, BILAG, etc., que guían la conducta terapéutica actual, sin embargo la búsqueda de nuevos biomarcadores que apoyen la decisión clínica o incluso que predigan la aparición de actividad, en vista de que en la mayoría de las enfermedades los cambios bioquímicos anteceden a los cambios clínicos e incluso el hecho de que la terapia temprana tiene mejor tasa de respuesta, nos hace buscar nuevos instrumentos que complementen la evaluación de pacientes con LES.

Por lo señalado anteriormente se plantea la siguiente pregunta de investigación:

Los niveles en suero de Interleucina-6 y la concentración sérica de micofenolato de mofetilo correlacionan con la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus eritematoso sistémico?

OBJETIVOS

Primario:

a.- Evaluar la correlación de los niveles séricos de IL-6 y de MMF con actividad del Lupus eritematoso sistémico

Secundarios:

b.- Comparar los niveles séricos de IL-6 y de MMF entre pacientes activos e inactivos

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Retroprolectivo de Casos y controles.

Universo de Trabajo:

Pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y que se encuentren recibiendo tratamiento con ácido micofenólico a dosis estables por lo menos durante 3 meses.

Variable independiente

Actividad del LES

Variable Dependiente:

Niveles séricos de interleucina 6 y de ácido micofenólico

Recursos para el estudio:

Humanos:

Médicos del servicio de reumatología.

Materiales:

Material para toma de muestras sanguíneas: Aguja hipodérmica nº 20, Jeringa descartable, Tubos Vacuteiner (con y sin anticoagulantes), Torniquete, Guantes, Torundas de algodón estériles, Alcohol isopropílico al 70%, Contenedor de dispositivos punzo-cortantes, Gradilla de tubos.

Formatos para recolección de datos

Base de datos en hoja de cálculo

Programa SPSS 12.0

Selección de la muestra:

Pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS de la consulta externa u hospitalización, con los siguientes criterios:

Pacientes mayores de 17 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y que se encuentren con datos de actividad SLEDAI mayor de 8 y que se encuentren en tratamiento con ácido micofenólico a dosis de 0.5gr a 3 gr al día y que lo hayan recibido por más de tres meses.

Se excluirán a pacientes con tratamiento inmunosupresor diferente a ácido micofenólico. Pacientes que no cuenten con el seguimiento adecuado y con datos faltantes en el expediente clínico.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR.

Pacientes con tratamiento con ácido micofenólico a dosis estables, mayores de 1.5gr al día, y por lo menos durante 3 meses.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de LES que no acepten participar en el estudio o con datos insuficientes en el expediente

Criterios de no inclusión:

Pacientes con lupus que tomen un inmunosupresor diferente a ácido micofenólico.

Procedimientos:

Los pacientes que se estudiarán deberán de tener el diagnóstico de LES a los cuales se les realizará la escala de SLEDAI para evaluar actividad, y para incluirlos, deberán tener un valor de SLEDAI mayor o igual a 8. Los pacientes activos tendrán un control pareado de acuerdo a edad y género con diagnóstico de LES pero con SLEDAI menor a 4. A los dos grupos de pacientes con LES activo e inactivo se les tomarán muestras de sangre periférica para medir los niveles de IL-6 y de MMF y se considerará niveles elevados de IL-6 al ser mayor de 0.5pg/ml, y niveles séricos bajos de MMF como menor a 3.0mg/L.

La muestra de sangre periférica se tomará en 1 tubo sin anticoagulante, serán como mínimo 3 cc de sangre, la muestra se centrifugará y se realizará la medición de IL-6 en el laboratorio de investigación de esta unidad.

Para la muestra de MMF en suero se tomará muestra de 4cc en un tubo con anticoagulante para su procesamiento en 60 minutos, realizándose en el laboratorio central de esta unidad.

Los niveles de IL-6 se determinarán en sangre mediante técnica de ELISA por duplicado y serán expresadas en pg/ml, asignando un valor de 0 a aquellas muestras cuyo nivel de IL-6 se encuentre por debajo del nivel de detección de la técnica.

Los valores de MMF se expresarán en mg/L con valores por debajo de 3.0 considerándose subterapéuticos, valores entre 3 y 4.5mg/L terapéuticos, y por arriba de 4.5mg/L supratrapéuticos.

Con los valores obtenidos se realizará correlación entre los niveles séricos de IL-6 y de MMF y se realizará además la comparación entre los dos grupos (activos e

inactivos), para evaluar la correlación de estos parámetros (IL-6 y MMF) con actividad de la enfermedad medida por SLEDAI.

Análisis Estadístico

Se utilizara estadística no parametrica, Prueba de Wilcoxon para evaluar la relación entre los niveles de MMF e IL-6 en pacientes activos e inactivos. Y Correlación de Spearman para investigar la asociación de los niveles séricos de IL-6 y MMF con actividad de la enfermedad.

Presentación de la información

Los datos son presentados con estadística descriptiva y prueba de correlación de Spearman

Definición operativa de las variables.

Lupus eritematoso sistémico: Es una enfermedad autoinmune con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, caracterizada por la producción de anticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index): Instrumento diseñado por Bombardier y cols en 1990 el cual contiene una revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización.

Actividad de LES: Un Valor de SLEDAI igual o mayor de 8

Interleucina-6: Sustancia producida por múltiples células del sistema inmune, la cual juega un papel importante en las enfermedades inflamatorias, y cuyas funciones principales son la estimulación de síntesis de proteínas de fase aguda a nivel hepático y aumentar la síntesis de inmunoglobulinas por las células B. Se mide su concentración en suero en pg/ml

Acido micofenolico: Inhibidor no competitivo, irreversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima clave para la síntesis de purinas (de novo) de los linfocitos T y B activados. Se mide su concentración en suero en mg/L

Proteína C reactiva: Proteína plasmática que circula en el torrente sanguíneo en grandes cantidades durante la inflamación y el daño tisular.

Velocidad de sedimentación globular: Se refiere a la rapidez con que se precipitan los eritrocitos en una muestra sanguínea anticoagulada y se expresa en mm/hr

Anti-DNAs: Anticuerpos dirigidos contra la molécula de ácido desoxirribonucleico, en específico contra su estructura natural de doble hélice, y que han mostrado correlación con actividad de LES a nivel renal.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª. Asamblea Médica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª . Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª . Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras “la salud de mi paciente será mi primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que, “Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran al menos con 4 criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de ácido micofenólico, a dosis terapéuticas, iguales o mayores de 1.5gr/día durante un tiempo mínimo de 3 meses consecutivos o mayor al momento de la toma de muestra. Se realizó una toma de muestra de 20cc de sangre venosa periférica para la determinación de niveles séricos de ácido micofenólico, e Interleucina 6, además de una medición clínica de actividad en base al nivel de SLEDAI separando a los pacientes en activos (SLEDAI mayor o igual a 8) e inactivos (SLEDAI menor o igual a 4).

Del total de la muestra 4 pacientes fueron hombres y 19 pacientes fueron mujeres, con una media de edad a la fecha de la toma de la muestra de 34.9 años. El tiempo promedio del diagnóstico de LES fueron 8.26 años, con un tiempo mínimo del diagnóstico de 1 año y un mayor de 23 años, de los pacientes solo 1 tenía concomitantemente diagnóstico de síndrome antifosfolípido (4.3%), la dosis de ácido micofenólico fue de 1.5/día a 3gr/día con un promedio de 2.1gr/día. Ocho pacientes (el 34.8%) tenía niveles supratrapéuticos de ácido micofenólico, 10 pacientes (43.5%) niveles subterapéuticos y 5 pacientes (21.7%) niveles terapéuticos, Cuando se separaron por actividad, 8 pacientes (34.8%) tenían actividad (SLEDAI igual o mayor de 8) y 15 pacientes (65.2%) estaban inactivos (SLEDAI igual o menor de 4).

De los quince pacientes sin actividad el promedio de años de diagnóstico fue de 6.93 (1-20 años), el único paciente con Síndrome antifosfolípido estuvo incluido en este grupo, los leucocitos fueron de 6966 (3400-12400), plaquetas 260000(158000-323000),

Hb 13.8gr/dl (11.1-15.9gr/dl), C3 99.2 mg/dl (44-136mg/dl), C4 16.2mg/dl (5-33mg/dl), AntiDNA 24.9 UI/mL (2.7-63.9UI/mL), Proteinuria en 24hrs 0.22gr/24hrs (0-0.91gr/24hrs), PCR 0.38 mg/dl(0.1-1.25mg/dl), VSG 11.42mm (0-38mm), Dosis de acido micofenolico 1.8gr (1.2-2.5gr), Dosis de prednisona 7.8 mg (0-40mg), Dosis de cloroquina 55mg (0-255mg), y niveles de acido micofenolico 7.10mg/L (0.69-36mg/L), Mientras los 8 pacientes con actividad tuvieron un promedio de años de diagnostico de 10.75 (1-23 años), los leucocitos fueron de 4012(4300-14900), plaquetas 268000(113000-377000), Hb 12.45gr/dl (8.3-16.9gr/dl), C3 83.8 mg/dl (53-138mg/dl), C4 19.8mg/dl (7-50mg/dl), AntiDNA 112 UI/mL (7.4-240 UI/mL), Proteinuria en 24hrs 1.2gr/24hrs (0-4.27gr/24hrs), PCR 1.06 mg/dl (0.1-5.08mg/dl), VSG 21.25mm (2-42mm), Dosis de acido micofenolico 2.6gr (1.5-3gr), Dosis de prednisona 36.25mg (5-50mg), Dosis de cloroquina 103.1mg (0-255mg), y niveles de acido micofenolico 3.58 mg/L (0.01-12.10mg/L).

Del grupo de pacientes con actividad 5 tuvieron niveles subterapéuticos, 1 terapéuticos, y 2 niveles supraterapéuticos de acido micofenolico, mientras que de los pacientes sin actividad 5 tuvieron niveles subterapéuticos, 4 niveles terapéuticos, y 6 niveles supraterapéuticos.

Cuando se correlacionaron los niveles de acido micofenolico en suero con la actividad medida por SLEDAI por correlación de Spearman se obtuvo una correlación inversa de $r=-0.24$ lo cual sugiere que a mayor nivel en suero de acido micofenolico habrá menor actividad medida por SLEDAI, sin embargo la p no es significativa ($p=0.271$).

Por otro lado la correlación entre la dosis vía oral de acido micofenolico y su concentración en suero muestra $r=0.168$ con una $p=0.444$, no habiendo relación entre la dosis utilizada con la concentración en suero.

Cuando se correlaciono el nivel de acido micofenolico en suero contra otras variables de actividad en LES se obtuvieron los siguientes resultados: Anti-DNA $r=-0.100$ ($p=0.650$), Proteinuria en 24 hrs $r=0.098$ ($p=0.656$), proteína C reactiva $r=0.026$ ($p=0.911$), VSG $r=0.072$ ($p=0.764$), C3 $r=-0.022$ ($p=0.922$), C4 $r=-0.185$ ($p=0.399$), leucocitos $r=-0.026$ ($p=0.347$), lo cual sugiere que los niveles séricos de acido micofenolico contrario a lo expuesto por otros autores, por lo menos en nuestra población no correlaciona con la actividad de la enfermedad.

Por ultimo se evaluó la correlación entre los niveles de acido micofenolico con la dosis de prednisona o cloroquina, y lo que se encontró fue para prednisona $r=-.255$ ($p=0.240$), y para cloroquina $r=0.113$ ($p=0.607$)

Lamentablemente aun no se cuenta con los valores en suero de IL-6, para poder hacer la correlación con las demás variables y con los niveles de acido micofenolico.

DISCUSIÓN

El presente estudio describe un grupo de pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico, con tratamiento inmunosupresor a base de ácido micofenólico, el cual fue dividido para su estudio en 2 grupos: Activos (SLEDAI igual o mayor de 8) e inactivos (SLEDAI igual o menor de 4) a los cuales se les midió en suero los niveles de ácido micofenólico e IL-6 (pendiente) y se correlacionó por lo menos hasta este reporte preliminar los niveles de ácido micofenólico con el SLEDAI, variables de actividad e inflamación como son AntiDNAs, Proteinuria en 24hrs, leucocitos, C3, C4, VSG y PCR, así como con la dosis diaria oral de ácido micofenólico, dosis diaria de prednisona y dosis diaria de cloroquina, con el fin de evaluar si lo reportado por otros autores sobre el uso clínico de la medición de niveles de ácido micofenólico en suero podría servir para detectar riesgo de activación de la enfermedad.

Se conoce que el lupus es una enfermedad caracterizada por recaídas a pesar del tratamiento inmunosupresor, lo que explica el interés en entender las variables involucradas en dicha recaída, porque un paciente con tratamiento sufre reactivación de la enfermedad?, que condiciona que la terapia previamente efectiva pierda su efecto?, por ello de la evaluación de nuevos marcadores que nos ayuden a entender eso; en pacientes trasplantados los valores terapéuticos en sangre de ácido micofenólico están bien establecidos[12], mientras que en LES dos estudios mostraron que los niveles de ácido micofenólico por debajo de 3.0mg/L correlacionaban con recaída y actividad [13].

Cuando nosotros evaluamos los niveles de ácido micofenólico en nuestros pacientes activos e inactivos, lo primero que llama la atención es la gran variabilidad entre los niveles en suero, con valores desde 0.01mg/L (Probablemente el paciente no tomaba el medicamento) hasta 36mg/L, encontrando esta variabilidad tanto en los pacientes

activos como en los inactivos, una vez se inicio con la interpretación de los resultados lo mas sorprendente es que los niveles de acido micofenolico contrario a lo esperado, no parecen tener correlación con las otras variables de actividad (SLEDAI, AntiDNAs, Proteinuria en 24 hrs, C3, C4), tampoco encontrando correlación con reactantes de inflamación (VSG y PCR), incluso cuando evaluamos su relación con la dosis misma del acido micofenolico, y las dosis de otros dos medicamentos de uso común en reumatología como son la cloroquina y la prednisona, no se observo correlación de los niveles con las otras variables, ya previamente se había reportado que la farmacocinética del acido micofenolico era caprichosa [14], y que la mayoría de los medicamentos podían interferir con su absorción, de ahí que tal vez podamos explicar las cifras tan dispersas del medicamento en sangre a pesar del uso de dosis estables durante el tratamiento; Además los resultados de este estudio parecen mostrar que contrario a lo que sucede en pacientes trasplantados, los niveles de acido micofenolico no aportan una utilidad clínica, por lo que su medición rutinaria no estaría recomendada por lo menos en población mexicana.

CONCLUSIONES

- No se encontró correlación entre los niveles de ácido micofenólico en suero, cuando se comparó con las diferentes variables clínicas, ni en paciente con lupus activo ni en los inactivos, Por lo que la medición clínica rutinaria de los niveles de ácido micofenólico no se recomienda ya que no aporta un valor real a la evaluación del paciente con lupus eritematoso sistémico.
- Se requiere una muestra mayor para confirmar estos resultados.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Date: ___/___/___

NAME:

Weight	SLEDAI	Descriptor	Definition
8		Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause.
8		Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8		Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8		Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroids or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8		Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8		Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8		CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4		Arthritis	More than 2 joints with pain & signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4		Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4		Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4		Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4		Proteinuria	> 0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4		Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2		Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2		Alopecia	New onset or recurring abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2		Mucosal Ulcers	New onset or recurring oral or nasal ulcerations.
2		Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2		Pericarditis	Pericardial pain with at least one of the following: rub, effusion or electrocardiogram confirmation.

REFERENCIAS

- 1.- Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Yebra-Bango M, Tutor-Ureta P, Rosado S, et al. Monocytes and T Lymphocytes Contribute to a Predominance of Interleukin 6 and Interleukin 10 in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76(4):261–70.
- 2.- Hiran T. IL-6 and its receptor. *Int Rev Immunol* 1998;16:249–84.
- 3.- Schimpl A, Wecker E. Replacement of T-cell function by a T-cell product. *Nat New Biol* 1972;237(70):15–7.
- 4.- Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(5):339–43.
- 5.- Yat Hin Yap D, Neng Lai K. Cytokines and Their Roles in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: From Basics to Recent Advances. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:3650-83.
- 6.- Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Roqberg S, Klareskoq L, Lumberd I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(5):565-70.
- 7.- Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR, Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991;147(1):117–23.
- 8.- Spronk PE, Ter Borg EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus; an indicator of disease activity?. *Clin Exp Immunol* 1992;90:106–10.
- 9.- Waszczykowska E, Robak E, Wozniacka A, Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A. Estimation of SLE activity based on the serum level of chosen cytokines and superoxide radical generation. *Mediators Inflamm* 1999;8:93–100.
- 10.- Ripley BJM, Goncalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis* 2005;64:849–853.
- 11.- Hye-Young C, Jae-Wook C, Hyoun-Ah K, Jeong-Moon Y, Ja-Young J, Young-Min Y et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Immunol* 2007;27:461–66.
- 12.- Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28:145–54.

- 13.- Neumann I, Fuhrmann H, Fang I, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3514–20
- 14.- Djabarouti S, Breilh D, Duffau P, Lazaro E, Greib C, Caubet O et al. Steady-state mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters enable prediction of systemic lupus erythematosus clinical flares: an observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R217.