



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "ANTONIO FRAGA MOURET"
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**

**"EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOPETILO EN GLOMERULONEFRITIS
PRIMARIAS Y NEFRITIS LUPICA REFRACTARIAS A TRATAMIENTO PRIMARIO".**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. CASTREJON MORALES CARLOS YAIR

ASESOR DE TESIS:

DR. ALFARO MEJIA JOSE ALFREDO



Mexico, D.F. 2013



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.



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.

“EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO EN GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS Y NEFRITIS LUPICA REFRACTARIAS A TRATAMIENTO PRIMARIO”.

No. De registro: R-2012-3501-125

DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. CARLOS YAIR CASTREJON MORALES

MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

INDICE:

Título:	pagina
Resumen -----	4
Summary -----	5
Antecedentes -----	6
Material y métodos -----	9
Resultados -----	11
Discusión -----	16
Conclusión -----	18
Bibliografía -----	19
Anexos -----	21

RESUMEN:

Una proporción importante de pacientes con glomerulonefritis primarias y por Lupus son refractarios a tratamiento convencional primario. El MFM se ha utilizado como terapia “de rescate” en este grupo de pacientes, sin embargo existen pocos estudios que hayan analizado su eficacia.

Método: Estudio retrospectivo, cuasiexperimental de un solo grupo de pacientes tratados con 2 gr en promedio de MFM por al menos 6 meses con glomerulonefritis primaria y por lupus refractarios a tratamiento primario. Se analizó la proporción de pacientes con algún grado de remisión así como estabilidad de la función renal y proteinuria. Los datos son reportados como medias \pm SD, frecuencias; las medias se compararon con *t*-Student y chi-cuadrada para comparar proporciones.

Resultados: Se incluyeron 41 pacientes, con edad media de 31.5 años. Se observó un 27% (11 pacientes) de respuesta ya sea parcial o completa, siendo de 10% (2 pacientes) en NL y de 42.9% (9 pacientes) en no NL ($P=0.018$). La función renal se mantuvo estable con una depuración de creatinina basal de 80.21 ± 40.4 y creatinina sérica de $1.2 \text{ mg/dl} \pm 0.57$ y a los 6 meses de $81.2 \text{ ml/min} \pm 35.6$ y $1.17 \text{ mg/dl} \pm 0.66$ respectivamente. Disminución de la proteinuria media de 5.8 a 3.6 ($P<0.001$) e incremento de la albumina sérica de manera significativa de 3.28 mg/dl a 3.52 mg/dl ($P=0.015$).

Conclusión: El MFM resultó eficaz en cerca de un tercio de los pacientes, en el resto ofrece beneficio en la estabilidad de la función renal y disminución de proteinuria.

Palabras clave: Micofenolato de mofetilo, glomerulonefritis primarias.

SUMMARY

A significant proportion of patients with primary glomerulonephritis and lupus are primary refractory to conventional treatment. The MFM therapy has been used as "rescue therapy" in this group of patients, however, few studies have analyzed their effectiveness.

Methods: A retrospective study, quasi-experimental one group of patients treated with 2 g averaged MFM for at least 6 months with glomerulonephritis primary and lupus refractory primary treatment. We analyzed the proportion of patients with any degree of remission as well as stability of renal function and proteinuria. Data are reported as mean \pm SD, for comparisons employment *t*-Student and chi-square to compare proportions.

Results: We included 41 patients with a mean age of 31.5 years. We observed a 27% (11 patients) response either partial or complete, being 10% (2 patients) in NL and 42.9% (9 patients) NL not (P = 0.018). Renal function was stable with a baseline creatinine clearance of 80.21 + 40.4 and serum creatinine of 1.2 mg / dl + 0.57 and at 6 months of 81.2 ml / min and 1.17 + 35.6 mg / dl + 0.66 respectively. Mean proteinuria decreased from 5.8 to 3.6 (P = <0.001) and increased significantly serum albumin of 3.28 mg / dl to 3.52 mg / dl (P = 0.015).

Conclusion: The MFM was effective in about one third of the patients in the remainder gives advantage in reducing proteinuria and renal function stability.

Keys word: micophenolate mofetil, glomerulonephritis refractory, glomerulonephritis lupus.

ANTECEDENTES:

El micofenolato de mofetilo (MFM) es un profármaco del ácido micofenólico, un inhibidor selectivo no competitivo ni reversible de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), enzima importante en la vía de la síntesis de guanina *de novo*. Los linfocitos B y T son dependientes de esta vía para su proliferación, siendo 5 veces más potente inhibidor de la isoforma tipo II de IMPDH, la cual es expresada en linfocitos activados más que la isoforma tipo I de IMPDH, que se expresa en muchos tipos celulares^{1,2}.

El MFM ha sido evaluado en la última década en varios ensayos clínicos controlados como terapia de inducción en glomerulonefritis lúpica. Chan et al. Fue en primero en comparar MFM (2 gr/día por 6 meses seguido por 1 gr/día por 6 meses) con ciclofosfamida oral (2.5 mg/kg por 6 meses) ambos seguidos por azatioprina 1.5 mg/kg/día por 6 meses encontrando eficacia similar entre ambos grupos con más de 90% de los pacientes quienes alcanzaron remisión parcial o completa³. En 2005 Ginzler E, et al. Estudio 140 pacientes con NL, demostró superioridad del MFM comparado con la ciclofosfamida IV obteniendo a 6 meses remisión completa en 22.5% vs 5.8% y remisión parcial en 29.6% vs 24.6%⁴. Y posteriormente Appel GB, et al. Evaluó a 370 pacientes a 24 semanas no encontró diferencias en la eficacia, obteniendo remisión parcial o completa en 56.2% vs 53.0% entre MFM y CFM⁵. Finalmente en base a revisiones sistematizadas y metanálisis se ha demostrado la no inferioridad en la eficacia del micofenolato de mofetilo como terapia de inducción de remisión en nefropatía lúpica proliferativa clase III-IV⁶.

El MFM también ha sido evaluado como terapia de mantenimiento en los que ha mostrado ser no inferior comparado con la ciclofosfamida, ni al compararse con la azatioprina incluso siendo superior a esta última en los índices de exacerbaciones, deterioro de la función renal y requerimientos de diálisis⁷⁻⁸, por lo que se puede considerar al micofenolato de mofetilo como un medicamento de primera elección como tratamiento de inducción a la remisión o como terapia de mantenimiento.

Sin embargo se estima que de los pacientes con nefropatía lúpica entre 10-30% progresan a enfermedad renal terminal dentro de los 15 años de diagnóstico, incluso algunas veces a pesar del tratamiento agresivo, siendo la IRC el más importante predictor de mortalidad en pacientes con LES⁹. Se ha demostrado la eficacia del

MFM y ciclofosfamida como tratamiento primario; sin embargo solo se alcanza remisión parcial o completa entre 50-55% de los pacientes, por lo que se buscan estrategias y nuevos fármacos para tratar a los pacientes quienes no responden a estos tratamientos de primera elección⁴⁻⁸.

Medidas generales como la restricción de sodio, control de la presión arterial, pentoxifilina, espironolactona, IECAS y ARAll algunas veces retardan pero no previenen progresión de la enfermedad renal. El uso de esteroides e inmunosupresores como la ciclofosfamida pueden inducir remisión sostenida y mejorar los resultados a largo plazo, sin embargo están limitados por eventos adversos serios, índices altos de respuesta clínica inadecuada y frecuentes recurrencias, por lo que se buscan nuevas opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

En el caso de las enfermedades glomerulares primarias estas son una causa importante de enfermedad renal en estadio terminal en pacientes jóvenes. Las medidas generales y farmacológicas que incluyen control de la TA, restricción de sal, bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona retrasan pero no previenen la progresión de la enfermedad.¹⁰ Varios agentes inhibidores de calcineurina los cuales han sido ampliamente utilizados y efectivos en trasplante renal, evaluados en grandes ensayos clínicos han probado que la ciclosporina A induce remisión sostenida en una proporción significativa de pacientes con glomerulonefritis focal y segmentaria y en nefropatía membranosa; sin embargo su uso crónico por largos periodos es limitado por su importante nefrotoxicidad, además hay un porcentaje importante de pacientes quienes no logran remisión completa o parcial y presentan efectos adversos considerables, motivo por el cual se buscan otras opciones terapéuticas. El micofenolato de mofetilo ha sido evaluado ya en algunos estudios en los cuales ha resultado ser efectivo como tratamiento primario o adjunto¹¹.

Choi MJ, et al. Evaluaron en 46 pacientes con glomerulonefritis primaria (enfermedad de cambios mínimos, GSFyS, NM y NIgA) el tratamiento empírico con MFM como tratamiento primario o adjunto encontrando una mejoría de la relación proteinuria/creatinina de 4.7 a 1.1, manteniendo estable la creatinina,

incrementando la albumina sérica de 3.4 a 4.1 mg/dl y el colesterol disminuyó de 270 a 220. Concluyendo que la terapia empírica con MFM alcanzó los objetivos de retirar esteroides, mejorar el síndrome nefrótico y estabilizar la función renal¹².

El micofenolato de mofetilo ha mostrado eficacia en la disminución de la proteinuria y estabilización o mejoría de la creatinina en algunas series de casos publicados, en el HE del CMN la Raza el MFM se ha empleado como tratamiento alternativo o secundario en pacientes considerados como refractarios, sin embargo no se ha analizado la respuesta clínica en estos pacientes, por lo que el objetivo de esta investigación es Evaluar la eficacia del micofenolato de mofetilo en pacientes con glomerulonefritis primarias y nefritis lúpica refractarias a tratamiento primario.

MATERIALES Y METODO:

Es un estudio retrospectivo, cuasiexperimental de un solo grupo en el que se incluyeron pacientes de ambos sexos derechohabientes del IMSS, en seguimiento en el Hospital de especialidades del CMN la Raza en base a los siguientes criterios de inclusión: edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de glomerulonefritis primaria: nefropatía por IgA, Glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa, mesangioproliferativa; y dentro de las glomerulopatías secundarias solo nefritis lúpica clase III y IV. El diagnóstico fue confirmado por biopsia y estudio histopatológico; los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor de primera línea en base a las guías durante al menos 6 meses y presentaron ausencia de remisión parcial o completa definida por la persistencia de: NL con proteinuria ≥ 0.5 gr/24 hrs, sedimento urinaria activo y/o deterioro de la función renal $\geq 10\%$ de la basal o sin presentar disminución de la excreción de proteínas urinarias $\geq 50\%$ respecto al inicio de tratamiento primario. NM, GSFyS y GNMP proteinuria ≥ 3.5 gr y para NIgA proteinuria ≥ 2.5 gr/24 hrs. Que hubieran recibido tratamiento de rescate con micofenolato de mofetilo ≥ 1.0 gr/día durante al menos 6 meses consecutivos además de tratamiento con IECA y/o ARAII como medidas antiproteinúricas o HAS. Se excluyeron pacientes con depuración de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73m²SC. y quienes recibieron tratamiento con rituximab u otra terapia biológica como tratamiento de rescate previo al tratamiento con MFM.

De los registros de pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo en los últimos 5 años de los servicios de medicina interna, reumatología y nefrología y posteriormente revisión de los expedientes clínicos, obtenidos del archivo clínico del hospital, así como también durante su ingreso hospitalario de los pacientes a los servicios mencionados para medición de la función renal u otra situación que amerito internamiento se obtuvieron los siguientes parámetros: proteinuria, depuración de creatinina, creatinina sérica, albumina sérica, a los 0, 3, 6 y 12 meses de tratamiento, además del tiempo de evolución, fecha de toma de biopsia, fecha de inicio de MFM, tratamiento primario recibido, tratamiento antiproteinúrico al inicio de micofenolato de mofetilo así como otros tratamientos inmunosupresores

diferentes a ciclofosfamida o ciclosporina que estén recibiendo combinado con el micofenolato de mofetilo también registrados a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento.

Evaluación de resultados:

La eficacia del tratamiento con MFM se midió mediante la proporción de pacientes que alcanzaron remisión parcial o completa en base a la excreción de proteínas urinarias en orina de 24 hrs, así como depuración de creatinina y creatinina sérica; utilizando las siguientes definiciones operacionales basadas en las guías KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis 2012 mostradas en el anexo.

Las determinaciones se realizaron a los 6 meses de tratamiento con micofenolato de mofetilo y a los 12 meses en quienes se continuó el tratamiento por este tiempo. Además se realizaron comparaciones en la depuración de creatinina, proteinuria de 24 hrs, creatinina y albumina sérica de los valores basales con los obtenidos a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. El análisis se realizara de manera general con el total de pacientes incluidos y por grupos estratificados: grupo de pacientes con glomerulopatias primarias y grupo de pacientes con nefritis lúpica así como por grupo de pacientes con glomerulonefritis proliferativas y no proliferativas; y, por glomerulonefritis individual.

Análisis estadístico:

Para el cálculo de tamaño de muestra se tomo una proporción de eficacia esperada de 50%, con una seguridad de 95% y precisión de 15%, obteniendo un tamaño de muestra de 43 pacientes. Los datos a analizados se muestran como medias \pm desviación estándar. Prueba de Chi-cuadrada se utilizo para comparar proporciones, prueba *t*-Student para comparar variables cuantitativas normales. Los valores de P menores o igual a 0.05 se aceptan como estadísticamente significativos. Los datos se analizaron con el programa IBM-SPSS versión 20.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 41 pacientes, 21 hombres y 20 mujeres con una edad media de 31.5 años (18-69). La distribución de pacientes en base a glomerulonefritis específica fue en NL 20 pacientes de los cuales 15 pacientes presentaban NL clase IV y 5 presentaban NL clase III de la OMS de estos 1 paciente presentaba un patrón histológico compuesto Clase III-V. En el grupo de GES FyS se incluyeron 15 pacientes, NM 4 y GMN MP 2 pacientes. No se encontraron pacientes con NIgA o GMN mesangioproliferativas.

90%(37) de los pacientes fueron tratados con 2 o más gr. de MFM al día, la dosis mínima fue de 1 gr en 2 pacientes y 1.5 gr en 2 pacientes. 80% de los pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con prednisona, 2 pacientes con NL además recibían azatioprina. Todos los pacientes recibían algún fármaco antiproteinurico, 63% (26) recibían 2 o más fármacos antiproteinúricos, 41% (27) recibían estatina, 27% (11) presentaban HAS y un paciente diabetes mellitus. Todos los pacientes concluyeron 6 meses de tratamiento y solo el 58%(24) completaron 12 meses de tratamiento. El resto de las características basales se describen en la tabla 1.

VARIABLE	NL	GME FyS	NM	GMN MP	TOTAL
n(NL III/IV)	20 (5/15)	15	4	2	41
sexo M/F	(9/11)	(9/6)	(2/2)	(1/1)	(21/20)
Edad (Rango; años)	30.8 (18-55)	40.73 (21-64)	42.25 (27-69)	33.5	31.58 (18-69)
creatinina serica (SD; mg/dl)	1.1 ± 0.571	1.47 ± 0.57.2	0.77 ± 0.146	0.94	1.2 ± 0.571
Dep. de creatinina (SD;ml/min)	86.9 ± 40.4	67.01 ± 47.21	116.69 ± 61.8	98.7 ± 44.8	80.2 ± 40.4
Media de albumina serica (SD;gr/dl)	3.2 ± 0.75	3.35 ± 0.62	2.85 ± 0.35	3.25 ± 0.91	3.2 ± 0.66
Media de proteinuria (SD; gr/dia)	4.64 ± 3.31	6.76 ± 2.90	6.76 ± 2.08	8.7 ± 7.35	5.84 ± 3.37
No. De pac. Con 2 o + gr de MFM/d (%)	19(95)	12(80)	4(100)	2(100)	37(90)
Uso concomitante de prednisona (%)	17(85)	11(73)	3(75)	2(100)	33(80)
No. De pac. Con 2 o + antiproteinuricos (%)	6(30)	14(93%)	4(100)	2(100)	26(63)
No. Pac. Con estatina (%)	4(20)	9(60)	3(75)	2(100)	17(41)
No. De pac. Con HAS, DM (%)	5(25)	3(20)	2(50)	1(50)	11(27)

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos. NL: nefropatía lupica. GME FyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. GMN M: glomerulonefritis membranosa. GMN MP: glomerulonefritis mesangial.

Los tratamientos primarios empleados previos al tratamiento con MFM se muestran en la tabla 2.

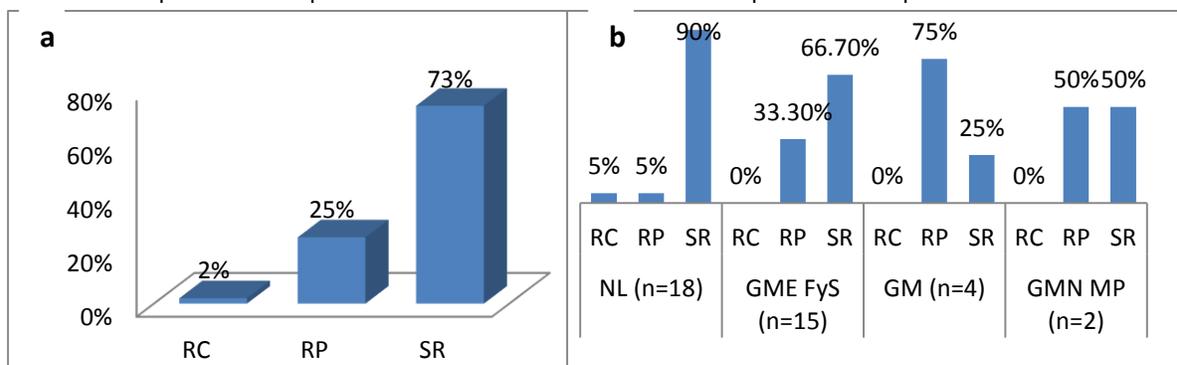
TRATAMIENTO	NL	GME FyS	GMN M	GMN MP	TOTAL
MTP + CFM	20	0	0	0	20
Esteroides + CFM	0	4	1	1	6
Esteroides + ciclosporina	0	2	1	0	4
Esteroides + CFM + Ciclosporina	0	9	2	0	11

Tabla 2. Tratamientos primarios previos. MTP: metilprednisolona, CFM: Ciclofosfamida.

Análisis de eficacia:

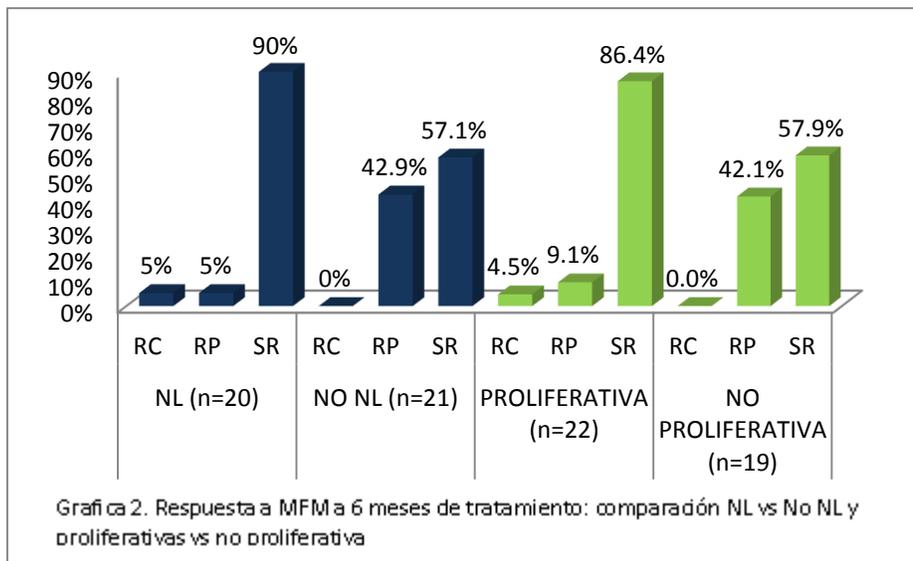
Un total de 27% (11) obtuvieron una respuesta favorable al tratamiento con MFM, de los cuales 1 tuvo RC y 10 RP, 2 pacientes (10%) en el grupo de NL alcanzaron algún grado de remisión mientras que en GES FyS 15 pacientes (33%), GMNM 3

Grafica 1a. Proporción de respuesta a MFM a 6 meses. Grafica 1b. Proporción de respuesta a MFM a 6 meses



por glomerulonefritis específica. (RC: respuesta completa, RP: remisión parcial, SR: sin respuesta).

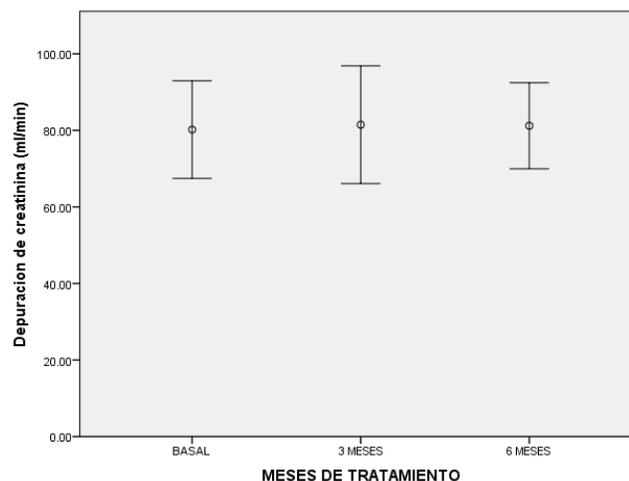
pacientes (75%) y 1 paciente en GMN mesangial; el resto de los pacientes no cumplieron los criterios para considerar una respuesta favorable, aunque si presentaron mejoría en otros parámetros y estabilidad de la función renal (grafica 1a). En el análisis estratificado observamos que los pacientes con NL ($n=20$) solo 10% obtuvieron remisión, 1 RC y 1 RP; comparado con el grupo de glomerulonefritis no lúpicas ($n=21$) en el que 42.9%(9) obtuvieron remisión, aunque esta fue solo parcial observándose una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.018$). En la comparación de GMN proliferativas ($n=22$) vs no proliferativa, en el primero se observo un 4.5% de RC y 9.1% con RP comparado con 42.1% en el grupo de no proliferativas alcanzando también significancia estadística ($P= 0.04$). Grafica 2.



Función renal:

En la tabla 3 se especifican los valores basales, a los 3 y 6 meses y en la tabla 4 valores a los 12 meses de tratamiento de los parámetros secundarios evaluados en lo que respecta a la función renal y proteinuria. La creatinina sérica basal media fue de 1.2 mg/dl (± 0.57) y a los 6 meses de tratamiento fue de 1.31 mg/dl (± 0.66).

que la depuración de creatinina en orina de 24 hrs a la entrada al estudio fue de 80.21 ml/min (± 40.4) y a los 6 meses de 81.2 ml/min (± 0.66), cuando se realizan las comparaciones estadísticas basal vs 6 meses observamos que no hubo diferencias significativas, la función renal se mantuvo estable, sin variación significativa a lo largo de los 6 meses de tratamiento (grafica 3). En los pacientes en quienes se continuo el tratamiento por 12 meses de igual forma no se observa diferencia significativa mostrando creatinina sérica basal media de 1.22 mg/dl comparada con 1.31 mg/dl a los 12 meses y la depuración de creatinina basal de



87.7 ml/min comparada con 81.9 ml/min. En el caso de la nefropatía lúpica se observó una creatinina sérica media basal de 1.12 mg/dl (\pm 0.57) y a los 6 meses de 1.1 mg/dl (\pm 0.17); la depuración de creatinina en orina de 24 hrs basal de 86.91 (\pm 36.48) y a los 6 meses de 84.47 ml/min (\pm 32.95) sin diferencia significativa, los pacientes evaluados a 12 meses también mantuvieron estabilidad de la depuración de creatinina y creatinina sérica así como también en el caso de las glomerulopatías primarias. En anexo 2 se especifican los valores basales, 3 y 6 meses por glomerulonefritis específica.

Excreción de proteínas urinarias en 24 hrs.

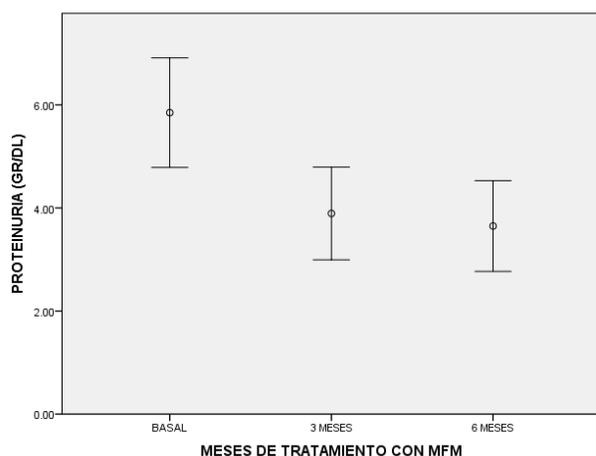
En el análisis general se encontró una proteinuria basal de 5.8 gr/24 hrs (\pm 3.4) y a los 6 meses se observó reducción significativa de la misma a 3.6 gr/24 hrs (\pm 32.8) con un valor de $P < 0.001$ (95% IC 1.12-3.27), (gráfica 4); de igual manera los

pacientes continuaron por 12 meses con una proteinuria

basal de 6.2 gr/24 hrs y a los 12 meses

de 4.37 gr/24 hrs (\pm 4.7) con un valor de $P = 0.035$ (95% IC 0.14-3.5) sin encontrar diferencia significativa cuando se compara proteinuria a los 6 meses vs 12 meses. En los pacientes con nefropatía lúpica se observó también reducción de la proteinuria teniendo una basal media de 4.69

gr/24 hrs con reducción a los 6 meses a 2.56 gr/24 hrs con una diferencia significativa estadísticamente ($P = 0.004$; 95% IC 0.77-3.47). De igual forma cuando se compara por grupos de glomerulonefritis lúpica vs no lúpica se observa una proteinuria basal de 6.95 mg/dl, de 4.97 mg/dl a los 6 meses y de 4.6 mg/dl a los 12 meses, la reducción a 12 meses fue de 33%, siendo significativo estadísticamente ($P = 0.016$) y en no lúpicos se observó disminución de una proteinuria media de 7.47 mg/dl basal a 4.33 mg/dl a los 6 meses y 5.81 mg/dl a los 12 meses, sin tener significancia estadística a los 12 meses, solo a los 6 meses. ($P = 0.229$).



La albumina sérica también se analizó, de una albumina basal media de 3.28 gr/dl (± 0.67) hubo un incremento a 3.52 (± 0.11) a los 6 meses de tratamiento siendo este incremento significativo ($P= 0.015$) y quienes fueron tratados por 12 meses se hubo un incremento de 3.27 gr/dl basal a 3.7 gr/dl ($P= 0.019$) sin diferencia significativa de los 6 meses vs a los 12 meses de tratamiento.

Parametro	Basal	3 meses	6 meses	Valor de P
creatinina serica (mg/dl)	1.2 \pm 0.57	1.18 \pm 0.67	1.17 \pm 0.66	0.649
Depuracion de creatinina (ml/min)	80.21 \pm 40.4	81.5 \pm 48.69	81.2 \pm 35.6	0.804
Albumina (gr/dl)	3.28 \pm 0.67	3.44 \pm 0.62	3.52 \pm 0.11	0.015
Proteinuria de 24 hrs (gr)	5.8 \pm 3.4	3.9 \pm 0.45	3.6 \pm 2.8	< 0.001

Tabla 3. Valores basales, 3 y 6 meses de tratamiento con MFM

Parámetro	Basal	6 meses	12 meses	P
creatinina serica (mg/dl)	1.22 \pm 0.62	1.15 \pm 0.79	1.31 \pm 0.89	0.519
Depuracion de creatinina (ml/min)	87.7 \pm 45.8	83.9 \pm 38.2	81.9 \pm 38.1	0.386
Albumina (gr/dl)	3.27 \pm 0.68	3.64 \pm 0.61	3.7 \pm 0.59	0.012
Proteinuria de 24 hrs (gr)	6.2 \pm 3.9	3.37 \pm 3.9	4.37 \pm 4.7	0.035

Tabla 4. Valores basales, 6 y 12 meses de tratamiento.

DISCUSION:

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se estudiaron 41 pacientes quienes presentaban glomerulonefritis primaria o secundaria a LES que habían sido refractarios a tratamiento primario con otros inmunosupresores; los pacientes fueron tratados con micofenolato de mofetilo como tratamiento de rescate, los pacientes recibieron dosis de 2 gr en general por día, además de fármacos antiproteínuricos como ARA, IECA, espironolactona, pentoxifilina y calcitriol, los cuales ya se encontraban tomando previo al inicio del MFM por lo que no se considera que haya modificado los resultados obtenidos, las características basales de los pacientes y para fines de comparación fueron homogéneos. Es importante mencionar que a pesar de que LES es más frecuente en mujeres, la proporción de hombres:mujeres encontrada de glomerulonefritis lúpica refractaria a tratamiento primario en nuestro estudio es muy similar.

El tratamiento con MFM en base a los datos reportados en este estudio muestran que estos pacientes en quienes otros inmunosupresores no han tenido efecto adecuado, se obtiene un beneficio adicional de 27% medido mediante la proporción de pacientes quienes alcanzan remisión parcial o completa evaluados a 6 meses de tratamiento, cabe mencionar que en este estudio solo 1 paciente alcanzó RC y 10 pacientes remisión parcial, al realizar el análisis comparativo observamos que los pacientes con glomerulonefritis lúpica presentan una menor respuesta en relación a glomerulonefritis no lúpica siendo estas las glomerulonefritis primarias que en este estudio predominó la GES FyS, además de NM y GMN MP obteniendo una eficacia de 42.9%, proporción que es más baja con la observada en un estudio realizado por Segarra A. y colaboradores en la que reportó un 54% de respuesta parcial y completa con MFM como terapia de rescate en glomerulopatías primarias, en este estudio el tamaño de la muestra fue mayor (91 pacientes) y el tiempo de tratamiento fue de 12 meses en el 83% de los casos¹¹.

En el grupo de pacientes con nefritis lúpica la proporción que cumplió los criterios para RP o RC fue baja, sin embargo los pacientes presentaron estabilidad de la función renal mediante la medición de la creatinina sérica y depuración de creatinina en orina de 24 hrs, y presentaron disminución de la proteinuria en un 45% y leve mejoría de la albumina sérica a 6 meses de tratamiento.

En el grupo de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria es donde se observa un mayor número de pacientes en el que el MFM fue eficaz, con un 33% de respuesta parcial, ninguno logro respuesta completa, la cual también es más baja que la reportada por Segarra et al, en la que reporta RC en 9% y RP en 45%¹¹, sin embargo otros estudios reportados han encontrado una respuesta favorable similar e incluso más baja a la reportada en nuestro estudio (33%¹⁰ y 20%¹³). De igual forma los pacientes con glomerulonefritis membranosa se encontró que 75% de los pacientes tuvieron respuesta parcial, la cual es más alta a la reportada, esto debido probablemente a que solo se analizaron 4 pacientes.

A pesar de la poca proporción de pacientes que alcanzan algún grado de remisión, se observa que el tratamiento con MFM mantiene estable la función renal, sin variación significativa cuando se analiza de manera general y por glomerulopatía individual a los 6 y también a los 12 meses de tratamiento; mientras que la excreción de proteínas en orina de 24 hrs presenta una disminución significativa, en todos los casos, aunque en nefritis lúpica es donde la media de proteinuria se encuentra abajo del rango nefrótico, además la albumina sérica presenta un incremento significativo en todos los pacientes estos datos son similares a los encontrados por Paydas S. et al y Segarra A. et al. Esta mejoría se observa en los primeros 6 meses de tratamiento, en los pacientes en quienes se continuo el tratamiento por 12 meses no se observo beneficio adicional ya que no hubo diferencia cuando se compara la proteinuria a los 6 meses con la proteinuria a los 12 meses, sin embargo se mantuvo estable la función renal y el grado de proteinuria.

CONCLUSION:

En base a los datos obtenido podemos afirmar que el micofenolato de mofetilo es eficaz en el tratamiento de glomerulonefritis refractarias en un porcentaje de

pacientes; el micofenolato de mofetilo ofrece un beneficio adicional a los pacientes en que las opciones terapéuticas son limitadas, ya que cerca de un tercio de los pacientes lograran obtener algún grado de remisión y en especial en pacientes con glomerulonefritis no lúpica y de estas la glomerulesclerosis focal y segmentaria. Además el tratamiento con MFM mantiene estable la función renal a lo largo de 12 meses en que fue analizado, así como también disminuye el grado de proteinuria con lo que se espera que retrase la progresión de la enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Allison A and Eugui E. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology. 2000.47:85-118.

2. Brunton L, Chabner B and Knollman B. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a. ed, ed. McGraw-Hill. Mexico. 2012. Pag 1014-15.
3. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med. 2000;343(16):1156–62.
4. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005;353(21):2219–28.
5. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20(5):1103–12.
6. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2010;89(4):227–35.
7. Houssiau FA, D’CruzD, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2083–9.
8. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011;365(20):1886–95.
9. U.S. Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda.
10. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular disease. Kidney Int. 2002. 61:1098-1114.
11. Sagarra A, Amoedo ML, Martinez JM, et al. Efficacy and safety of “rescue therapy” with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis. A multicenter study. Nephrol dial transplant. 2007; 22: 1351-1360.

12. Ussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(4):699-705.
13. Cattran DC, Wang MM, Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405.

ANEXO I

Definiciones operacionales basadas en las guías KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis 2012.

Definiciones operacionales para nefritis lúpica clase III y IV.

Remisión completa: disminución de la proteinuria ≤ 200 mg/24 hrs, con sedimento urinario inactivo y estabilidad y/o mejoría de la función renal.

Remisión parcial: Disminución de la proteinuria en orina de 24 hrs entre 200 y 500 mg/24 hrs con sedimento urinario inactivo y estabilidad y/o mejoría de la función renal.

Definiciones operacionales de glomerulonefritis primarias: GMN membranosa, GMN focal y segmentaria, GMN mesangial.

Remisión completa: Disminución de la proteinuria a menos de 0.3 gr/24 hrs con estabilidad de la función renal.

Remisión parcial: Disminución de proteinuria en orina de 24 hrs entre 0.3 gr a 3 gr/24 hrs con estabilidad de la función renal o disminución de al menos 50% de la proteinuria basal por debajo de rangos nefróticos: 3.5 gr/24 hrs.

Se consideran como refractarios aquellos pacientes quienes no alcancen remisión parcial ni completa con el tratamiento primario que en el caso de NL será únicamente ciclofosfamida y para glomerulonefritis primarias tratamiento esteroideo, ciclosporina y ciclofosfamida según sea el caso.

ANEXOS:

VALORES BASALES, 3 y 6 MESES MESES DE TRATAMIENTO

	creatinina serica (mg/dl)			Depuracion de creatinina (ml/min)			Proteinuria de 24 hrs (gr)			Albumina (gr/dl)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
todos los pacientes	1.2 ± 0.57	1.18 ± 0.67	1.17 ± 0.66	80.21 ± 40.4	81.5 ± 48.69	81.2 ± 35.6	5.8 ± 3.4	3.9 ± 0.45	3.6 ± 2.8	3.28 ± 0.67	3.44 ± 0.62	3.52 ± 0.11
NL	1.12 ± 0.57	1.02 ± 0.52	1.1 ± 0.17	86.91 ± 37.48	82.3 ± 36.55	84.47 ± 32.95	4.69 ± 3.31	2.76 ± 1.66	2.56 ± 1.27	3.32 ± 0.19	3.56 ± 0.64	3.63 ± 0.59
GME FyS	1.47 ± 0.57	1.51 ± 0.83	1.43 ± 0.59	67.01 ± 47.21	68.32 ± 58.47	65.75 ± 35.25	6.7 ± 3.0	5.27 ± 3.48	4.77 ± 3.33	3.35 ± 0.62	3.38 ± 0.61	3.51 ± 0.76
GM	0.77 ± 0.15	0.8 ± 0.15	0.82 ± 0.32	86.9 ± 18.40	116.69 ± 61.83	108.96 ± 24.0	6.7 ± 2.08	4.48 ± 3.8	4.31 ± 5.08	2.85 ± 0.35	3.1 ± 0.22	3.17 ± 0.45

