



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



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

T E S I S

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MICROFENOLATO DE MOFETILO EN
PACIENTES CON MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS AUTOINMUNES
CAUSADAS POR LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

**PARA OBTENER EL GRADO COMO:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

Dr. Jorge Ely Ortiz Balderas

**Asesor:
Dr. Luis Francisco Pineda Galindo**

México D. F. 2016



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor titular del Curso de Medicina Interna
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge Ely Ortiz Balderas
Médico especialista en Formación de Medicina Interna
Centro Médico Nacional La Raza

Número de Registro:

R-2015-3501-88

INDICE

Resumen	4
Introducción	6
- Manifestaciones hematológicas causadas por lupus eritematoso sistémico	7
- Tratamiento de las manifestaciones hematológicas causadas por lupus	8
- Manifestaciones hematológicas refractarias	10
Material y Métodos	13
Resultados	15
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	26

Resumen

Respuesta al tratamiento con micofenolato de mofetilo en pacientes con manifestaciones hematológicas autoinmunes causadas por lupus eritematoso sistémico

Material y Métodos:

Estudio de cohorte retrospectiva que describe la respuesta de las manifestaciones hematológicas causadas por lupus eritematoso sistémico cuando reciben tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se revisaron los expedientes en intervalos semestrales. Se analizaron los datos con pruebas no paramétricas de distribución libre escala cuantitativa y prueba de Fisher con paquete estadístico SPSS versión 23.

Resultados:

Se evaluaron 41 pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (MFM). La dosis inicial de MFM fue de 1.488 ± 0.480 gramos/día, la duración media de tratamiento fue de 15.8 ± 7.44 meses. El 85.4% tomaban prednisona o equivalente a una dosis media de 23.84 ± 19.28 mg/día. Con MFM existe una mejoría en el recuento total de leucocitos (Basal: 5683 ± 2692 , 12 meses: 6453 ± 2966 , 24 meses: 7380 ± 3095) y linfocitos (Basal: 1065 ± 733 , 12 meses: 1344 ± 853 , 24 meses: 1445 ± 872). La curva de supervivencia muestra un riesgo de recaída a los 21.29 (19.43 – 23.151) meses.

Conclusiones:

MFM es un agente efectivo para manifestaciones refractarias a otros tratamientos y es un excelente ahorrador de esteroides, sin embargo su uso no previene la aparición de nuevos brotes de la enfermedad.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, micofenolato mofetilo, lupus hematológico

Response to treatment with MMF in patients with autoimmune hematological manifestations caused by systemic lupus erythematosus

Methods and Materials:

Retrospective cohort study to describe the response of hematological manifestations caused by systemic lupus erythematosus when treated with mycophenolate mofetil. Records were reviewed at monthly intervals. Data scammers nonparametric tests freely distributed quantitative scale and Fisher test with SPSS version 23 were analyzed.

Results:

41 patients treated with mycophenolate mofetil (MFM) were evaluated. The initial dose of MFM was $1,488 \pm 0,480$ g/day, the average duration of treatment was 15.8 ± 7.44 months. 85.4% were taking prednisone or equivalent to an average dose of 23.84 ± 19.28 mg / day. There MFM with an improvement in the total leukocyte count (baseline: 5683 ± 2692 , 12 months: 6453 ± 2966 , 24 months: 7380 ± 3095) and lymphocytes (baseline: 1065 ± 733 , 12 months: $1,344 \pm 853$, 24 months: 1445 ± 872). Survival curve shows the risk of relapse to 21.29 (19.43 to 23151) months.

Conclusions:

MFM is an effective agent paragraph refractory manifestations one other treatments and is an excellent saver steroids, however use without prevents new outbreaks of the disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus, MMF, lupus hematological

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas y se caracteriza por afectar a múltiples órganos y por la producción de una variedad de auto anticuerpos. Las manifestaciones clínicas pueden variar de un individuo a otro, presentándose desde manifestaciones leves, hasta manifestaciones que ponen en peligro la vida de los pacientes (1). Tiene una incidencia de 1 a 10 casos por 100 000 personas año y una prevalencia de 20 a 70 por 100 000 personas año (2). En la mayoría de los pacientes, él LES se desarrolla entre los 15 y 50 años de edad, afectando principalmente a las mujeres en edad fértil, con una proporción mujer: hombre de 9:1. En una minoría de pacientes, la enfermedad se desarrolla después de los 50 años de edad y en este subgrupo la relación mujer: hombre es 4:1 (3).

El estudio de cohorte LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture) concluyo que en poblaciones Áfrico – americanas e hispanas se presenta una mayor actividad y daño de la enfermedad (4).

Los criterios de clasificación fueron elaborados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1971, revisados en 1982 y revisados por segunda ocasión en 1997. Su objetivo es ser sensibles y específicos para diferenciar aquellos individuos con la enfermedad de aquellos sin la enfermedad, el ACR requiere al menos 4 de los 11 criterios para asegurar que los individuos reportados en estudios clínicos de la literatura padezcan la enfermedad, por lo cual no intentan incluir todas las manifestaciones. Las alteraciones hematológicas consideradas dentro de estos criterios son la anemia hemolítica autoinmune con reticulocitosis, leucopenia menor de $4000/mm^3$, linfopenia menor de $1500/mm^3$ y trombocitopenia menor de $100\ 000/mm^3$ en ausencia de medicamentos desencadenantes(1).

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS AUTOINMUNES CAUSADAS POR LES

Las manifestaciones hematológicas de LES son comunes y tiene una prevalencia del 80 a 90%, afectando a las tres líneas celulares (5).

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se describe en 7 -15% de los pacientes con lupus y puede ocurrir junto con trombocitopenia inmune en el síndrome de Evans (6)(7). Se asocia con la presencia de auto - anticuerpos anti glóbulos rojos predominantemente calientes (6).

La leucopenia es una característica típica de LES y puede ocurrir como resultado de linfopenia, neutropenia o ambas (8). La neutropenia, la cual puede ser mediada por anticuerpos anti – neutrófilo, es común, con una prevalencia aproximada de 47%(8)(9). La prevalencia de la linfopenia es variable, variando de 20 a 81% y correlacionándose con la actividad de la enfermedad(5). Los linfocitos B y T se encuentran disminuidos mientras las células Natural Killer (NK) se encuentran elevadas(10). Aunque hay numerosos reportes de anticuerpos anti – linfocitos, su significado aún es incierto(11). Se ha propuesto que una disminución en las proteínas de superficie reguladoras del complemento como CD55 y CD59, están implicadas en la patogénesis de linfopenia en LES y esta deficiencia hace a las células susceptibles de lisis por complemento(12).

La trombocitopenia tiene una prevalencia en lupus que va de 7 a 30%(13). Aunque la trombocitopenia no se asociada directamente con daño a órgano blanco, define a un subgrupo de pacientes con alta mortalidad y por lo tanto tiene implicaciones pronósticas(14).

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR LES

Con los avances en la terapia inmunosupresora de las últimas décadas, ha mejorado el pronóstico y ahora tiene una supervivencia mayor al 90% a 10 años, a pesar de esta mejoría en la supervivencia a corto y mediano plazo, los pacientes siguen teniendo un mal pronóstico ya que mueren de efectos adversos de los medicamentos que incluyen infecciones, eventos cardiovasculares y cáncer (15). Con la mejora en el pronóstico de la enfermedad hay nuevos aspectos que han llamado la atención de los médicos, como el riesgo relacionado al uso prolongado de citotóxicos y esteroides, la presencia de comorbilidades como diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión, así como el manejo de las secuelas, especialmente de la enfermedad renal crónica (16).

Los Corticoesteroides (CE) son el centro de tratamiento en LES. Su mecanismo de acción consiste en la modificación de vías genómicas y no genómicas, estas últimas activas con altas dosis (prednisolona >30 mg/día) que conducen a efectos anti – inflamatorios e inmunosupresores. La dosis y ruta de administración varía acorde al órgano u órganos afectados y la severidad de la enfermedad. Su modo de uso está determinado por la experiencia del médico; actualmente no hay guías que describan el régimen ideal. Las enfermedades leves por lo general responden a prednisolona 5 – 15 mg/día o equivalente, pudiéndose utilizar un agente ahorrador de esteroides. En enfermedades que ponen en peligro la vía o el órgano en cuestión se utilizan pulsos de metilprednisolona. Algunos pacientes no responden suficiente a CE y en algunas manifestaciones de LES es necesaria una combinación con inmunosupresores más efectivos (17). El uso de CE por largos periodos de tiempo acarrea un riesgo de hipertensión, intolerancia a la glucosa, obesidad y osteoporosis (18).

Los inmunosupresores también acarrea riesgos para la salud, como la ciclofosfamida intravenosa que ha demostrado ser un agente terapéutico para

nefritis lúpica, pero su dosis acumulada incurre en riesgo de falla gonadal, neoplasias secundarias, cistitis hemorrágica, linfopenia, infección, neumonitis intersticial aguda e toxicidad hepática (19). En pacientes con LES con enfermedad leve, metotrexato actúa bien en las manifestaciones articulares y cutáneas, sin embargo, atrae riesgo de hepatotoxicidad, citopenias y toxicidad pulmonar (19)(20). La ciclosporina es un agente que reduce la proteinuria y toda actividad de lupus, pero su perfil de efectos adversos incluye nefrotoxicidad inaceptable, hipertensión y supresión de la médula ósea (19)(21). Los estudios sobre azatioprina son controversiales con respecto al riesgo de cáncer, pero al parecer incrementa el riesgo de neoplasias hematológicas, además de poseer riesgo de causar supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad y pancreatitis (22)(23)(24).

El micofenolato de Mofetilo (MMF) es un estermorfolinoetil y una pro-droga del ácido micofenólico (AMF), es un potente inhibidor de la deshidrogenasa monofosfatoinosina, la cual es indispensable para la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina(25). El MMF suprime la síntesis de ADN y la proliferación de linfocitos T y B (19). A la fecha el MMF se ha utilizado en pacientes con LES que son resistentes o intolerantes a la terapia estándar y en particular para nefritis lúpica, donde se ha demostrado su no inferioridad a ciclofosfamida intravenosa (Cyc IV) para alcanzar la remisión completa de la nefritis lúpica (26) y es equivalente a azatioprina como terapia de mantenimiento después de alcanzar la remisión completa Cyc IV (27). A la fecha, son pocos los estudios observacionales que han evaluado el uso en la vida real de MMF en pacientes con LES y solo hay poca evidencia que proviene de series de casos o estudios abiertos que sugieren que MMF podría ser efectivo en manifestaciones hematológicas o cutáneas refractarias.

En la **Tabla 1** se resumen los estudios sobre el uso de MMF en once pacientes con manifestaciones hematológicas de LES (cinco con anemia hemolítica, cuatro con trombocitopenia, uno con leucopenia y uno con aplasia pura de células rojas) refractarias a pulsos de metilprednisolona, dosis altas de glucocorticoides,

inmunosupresores, rituximab y esplenectomía(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34); en los informes detallados, todos los pacientes fueron mujeres con edades entre los 23 y 45 años; la dosis más común de MMF fue de 2 gramos/día y en tres de estos pacientes se utilizaron simultáneamente pulsos de metilprednisolona y ciclosporina. Todos los pacientes tuvieron una buena respuesta al MMF. En los pacientes con anemia hemolítica el nivel de hemoglobina se normalizo o estabilizo en 3 a 4 meses luego de iniciar el tratamiento con MMF; luego de un seguimiento de 12 a 18 meses no se habían presentado recaídas. Los pacientes que presentaban trombocitopenia refractaria tuvieron una respuesta favorable al tratamiento con MMF, incluso uno de ellos había sido esplenectomizado previamente; sin embargo, el recuento plaquetario no retorno a valores normales ($> 150\ 000/\text{mm}^3$) en algunos de los casos informados.

Los efectos adversos más comunes por MMF incluyen nausea, vómito y diarrea, los cuales mejoran al reducir la dosis diaria. Aunque los resultados de diferentes estudios con respecto a las complicaciones infecciosas no han sido concluyentes, las infecciones de tracto respiratorio, herpes zoster y celulitis son poco comunes(35).

En conclusión, MMF parece ser un inmunosupresor seguro y efectivo para manifestaciones renales y no renales de pacientes con LES, presentando una baja incidencia de efectos adversos.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS REFRACTARIAS

Los CE son considerados la primera línea de tratamiento en casos severos y son efectivos en el 80% de los pacientes con LES y manifestaciones hematológicas, pero un número significativo es resistente a la terapia convencional, continua teniendo altas tasas de morbilidad y mortalidad(36). Actualmente no existe una definición aceptada universalmente de LES refractario; se entiende como tal aquel que no ha respondido al tratamiento estándar o que requiere una dosis

inaceptable de glucocorticoides para mantener la remisión, la sociedad española de reumatología ha considerado los siguientes criterios para considerar refractariedad hematológica: (37).

- Fallos a dosis altas de cortico esteroides durante 4 semanas e inmunoglobulina intravenosa (en caso de trombocitopenia), no consiguiéndose cifras seguras de plaquetas ($> 50\ 000$) o una cifra de hemoglobina > 10 mg/dl.
- Necesidad de tratamiento con más de 5 mg de prednisona o equivalente en combinación con un agente inmunosupresor (azatioprina o MMF) durante 3 meses para mantener una respuesta aceptable o una remisión; o bien el uso continuo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o agonistas del receptor de la trombopoyetina para mantener cifras seguras de plaquetas, en el caso de trombocitopenia.

A la fecha en México no se han realizado estudios sobre la prevalencia de manifestaciones hematológicas refractarias a tratamiento.

Tabla 1. MMF como tratamiento para manifestaciones hematológicas por LES								
Autor, año	Edad (años)	Sexo	Raza	Duración LES (años)	Manifestaciones hematológicas	Tratamiento previo	Régimen MMF	Resultados terapéuticos
Gaubitz y cols. 1999	36	F	Caucásica	3	Trombocitopenia refractaria	PDN, HCQ, IVIG	MMF 2 g/d	Recuento plaquetario: 30 000 – 104 000 / Luego de 6 meses
	31	F	Caucásica	2	Leucopenia	PND, HCQ	MMF 2 g/d	Mejoría en el SLAM y el recuento leucocitario
Alba y cols. 2003.	45	F	Caucásica	21	Anemia hemolítica refractaria	PND, AZA, IVIG	MMF 2 g/d	Respuesta en 4 meses con hemoglobina normal, sin recaída luego de 18 meses de seguimiento.
Vasso y cols. 2003	23	F	Asiática	0	Trombocitopenia refractaria severa	Pulsos de MP, PDN, AZA, IVIG	Pulso de MP + MMF 2 g/día	Recuento plaquetario luego de tratamiento: 137 000/mL
Mak y Mok 2005	34	F	Asiática	1	Anemia hemolítica refractaria	Pulsos de MP, PDN, AZA, IVIG, CFM, CSA	MMF 2 g/día	Respuesta e 4 meses con hemoglobina > 10 g/ dl, sin recaída luego de 18 meses de seguimiento.
Chang 2005	26	F	Asiática	2	Trombocitopenia refractaria	PDN, HCQ, CFM, AZA, CSA, IVIG, danazol, espleectomia	MMF 1 g/d	Recuento plaquetario luego de 2 semanas de tratamiento > 100 000/mL. Plaquetas normales luego de 3 meses de tratamiento.
Arcasoy y Chao	34	F	NR	5	Aplasia pura de células rojas refractaria	PDN, IVIG, CFM, EPO, rituximab	CSA 2.5 – 5 mg/kg/d + MMF 1.5 g/d	Niveles de Hb estables (> 10 g/dl) luego de 3 meses de tratamiento.

MMF: micofenolato de mofetilo; LES: lupus eritematoso sistémico; NR: no reportado; PDN: prednisona; HCQ: hidroxicloroquina; IVIG: inmunoglobulina intravenosa;

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MP: metilprednisolona; CSA: ciclosporina A; EPO: eritropoyetina; SLAM (Systemic Lupus Activity Measure-Revised): instrumento para medir actividad lúpica.

MATERIAL Y METODO

Lugar del estudio:

- Departamento clínico de Medicina Interna del Centro Médico Nacional La Raza Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS, de Julio de 2009 a Junio de 2014.

Tipo de Estudio: Estudio de cohorte retrospectiva, Observacional, transversal, abierto

Grupo de estudio

- Se revisó de forma retrospectiva los expedientes de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que se encontraban en seguimiento por la consulta externa del departamento de medicina interna de este hospital, de Julio de 2009 a Junio de 2014, seleccionando aquellos pacientes que recibían micofenolato de mofetilo (MFM) y que tenían un seguimiento mínimo de 6 meses, que además cumplían con los criterios de inclusión. Se recabaron los datos demográficos, los tratamientos concomitantes y las comorbilidades, así como la indicación para el inicio o cambio de tratamiento a MFM. Posteriormente se aplicó el índice validado de actividad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI), se recabo la dosis de MFM, la dosis de esteroide así como el resultado de la biometría hemática en intervalos semestrales. Criterios de selección
- Criterios de inclusión
 - o Sujetos de cualquier género, mayores de 16 años
 - o Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en base a los criterios del colegio americano de reumatología (> 4 criterios), entre los cuales deben tener por lo menos un criterio hematológico:
 - Anemia hemolítica autoinmune con reticulocitosis
 - Leucopenia menor de 4000/ mm³
 - Linfopenia menor de 1500/mm³

- Trombocitopenia menor de 100 000/mm³ en la ausencia de medicamentos desencadenantes.
 - Pacientes que reciban tratamiento actual con micofenolato de mofetilo.
- Criterios de exclusión
 - Embarazo o lactancia
 - Seguimiento menor de 6 meses por servicio tratante.
 - Problemas hematológicos atribuidos a otra causa que no sea actividad lupica, por médico tratante.
- Criterios de no inclusión
 - Diagnóstico de enfermedad neoplásica, pulmonar, gastrointestinal, hepática o infecciosa previa al diagnóstico de lupus eritematosos sistémico o durante su seguimiento, con excepción de las enfermedades cardiovasculares o metabólicas.
 - Enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.
- Criterios de confusión
 - Uso de esteroides
 - Toxicidad por micofenolato
 - Enfermedad renal crónica estadio 3, 4 o 5 del programa Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

Análisis estadístico

- Se analizaron los datos con pruebas no paramétricas de distribución libre escala cualitativa, Chi cuadrada y prueba de Fisher. Paquete estadístico a utilizar: SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se evaluaron ciento ochenta y siete pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES); 41 fueron tratados con micofenolato de mofetilo (MFM). En la **Tabla 2** se muestran las principales características demográficas y clínicas. La mayoría fueron del sexo femenino (87.8%), con edad media de 40.37 ± 13.69 años y al momento del diagnóstico de 30.80 ± 14.47 años. La duración media de la enfermedad fue de 9.6 ± 6.8 años. La principal comorbilidad de los pacientes fue hipertensión arterial sistémica (56.1%) seguido de hipotiroidismo (34%) y síndrome anti-fosfolípidos (22%). La biopsia renal fue realizada en el 51.2% de los pacientes; de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Clasificación de Patología Renal 34.1% tenían nefritis clase IV, siendo ésta la más frecuentemente reportada en nuestro estudio. El 68.3% tenían una depuración de creatina mayor de 80%.

Al momento de comenzar el tratamiento con MFM la dosis inicial fue de 1.488 ± 0.480 gramos/día, la duración media de tratamiento con MFM fue de 15.8 ± 7.44 meses. El 85.4% toman prednisona o equivalente a una dosis media de 23.84 ± 19.28 mg/día, **Tabla 3**. La leucopenia y linfopenia fueron las principales manifestaciones hematológicas al momento del diagnóstico (53.7% para ambas manifestaciones).

En la **Tabla 4** se muestra el promedio de los parámetros de laboratorio por intervalos semestrales. Se observa que con el tratamiento con MFM existe una mejoría en el recuento total de leucocitos (Basal: 5683 ± 2692 , 12 meses: 6453 ± 2966 , 24 meses: 7380 ± 3095) y linfocitos (Basal: 1065 ± 733 , 12 meses: 1344 ± 853 , 24 meses: 1445 ± 872), al comparar la cifra basal, 12 y 24 meses, **Figura 1 y 2**. En la cifra total de hemoglobina (Basal: 12.32 ± 2.37 , 12 meses: 12.92 ± 2.34 , 24 meses: 13.55 ± 1.97) y plaquetas (Basal: 239829 ± 125315 , 12 meses: 271833 ± 126941 , 24 meses: 250533 ± 93441) no se observa mejoría, sin embargo la cifra se mantiene en el tiempo **Figuras 3 y 4**.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de 41 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Edad media ± DE (años)	40.37 ± 13.69	
Género (H:M)	5/36	
Duración media de la enfermedad ± DE (años)	9.56 ± 6.83	
Edad al momento del diagnóstico de LES ± DE (años)	30.80 ± 14.47	
Manifestación hematológica al momento del diagnóstico de LES	No.	%
Leucopenia	22	53.7
Linfopenia	22	53.7
Anemia	13	31.7
Anemia hemolítica autoinmune	7	17.1
Trombocitopenia	13	31.7
Depuración de creatinina al inicio de tratamiento con MFM ± DE		
80 - 100%	28	68.3
60 - 79%	8	19.5
30 - 59%	3	7.3
< 30%	2	4.9
Biopsia renal		
II	2	4.9
III	3	7.3
IV	14	34.1
V	2	4.9
No se realizo	20	48.8
Comorbilidades		
Hipertensión arterial sistémica	23	56.1
Hipotiroidismo	14	34.1
Síndrome anti-fosfolípidos	9	22
Hipercolesterolemia	8	19.5
Diabetes	6	14.6
Epilepsia	5	11.1
Hipertrigliceridemia	2	4.9
Enf. de Devic	2	4.9
Síndrome de Sjogren	1	2.4
Trombofilia primaria	1	2.4
Esclerodermia	1	2.4
Hiperplasia prostática	1	2.4
Osteoporosis	1	2.4
Enf. de Whipple	1	2.4
Trastorno orgánico cerebral	1	2.4
Trastorno de ansiedad y depresión	1	2.4
Trastorno orgánico afectivo	1	2.4
Evento vascular cerebral	1	2.4

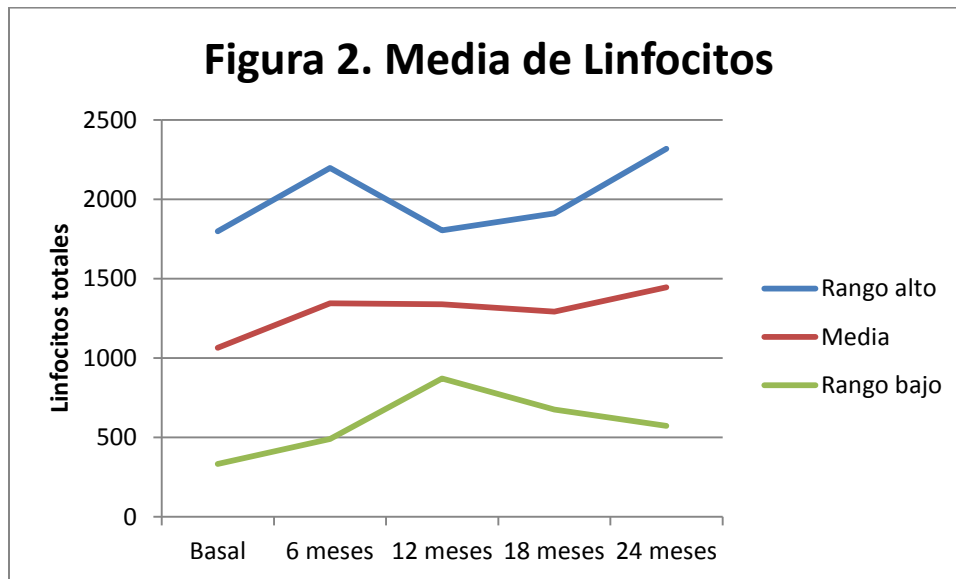
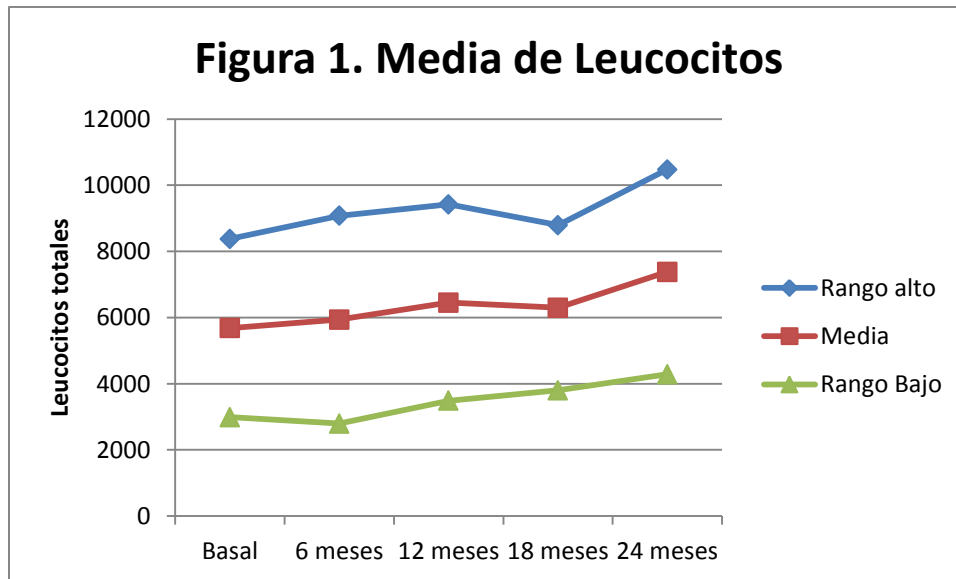
- DE: desviación estándar MFM: Micofenolato de mofetilo, No.: Número de pacientes

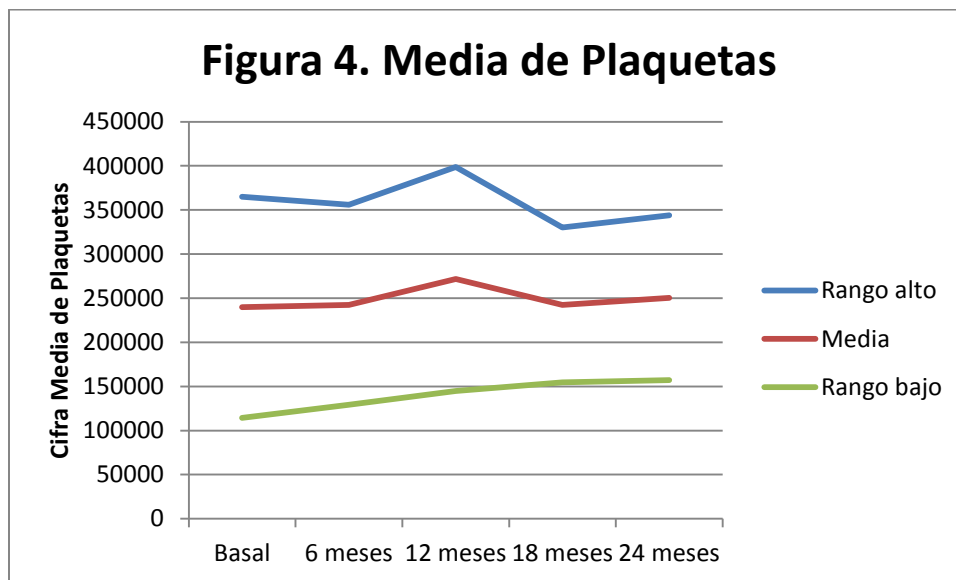
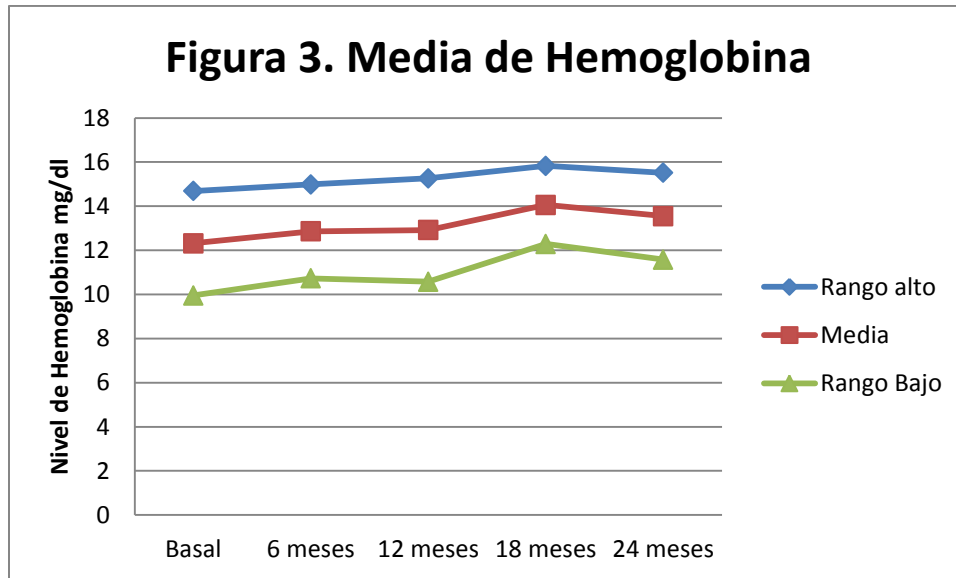
Tabla 3. Duración media de tratamiento, indicación y tratamiento concomitante

Duración media de tratamiento \pm DE (meses)	15.8 \pm 7.44	
Dosis media de MFM \pm DE (g/día)	1.739 \pm 0.530	
Indicación	No	%
Recaída de nefritis lúpica	11	26.8
Tratamiento de mantenimiento	10	24.4
Enf. hematológica autoinmune refractaria	9	22
Tratamiento de inducción a la remisión	6	14.6
Efecto adverso a medicamento previo	5	12.2
Terapias concomitantes		
Glucocorticoides	35	85.4
Tratamiento antihipertensivo	24	58.5
Cloroquina	18	43.9
Levotiroxina	13	31.7
Anticonvulsivo	11	26.82
Hipolipemiente	9	21.95
Diurético	7	17.1
Anticoagulante	7	17.1
Biguanida	4	9.75
Ansiolítico - antidepresivo	3	7.3
Insulina	3	7.3
Heparina de bajo peso molecular	2	4.9
Calcitriol	2	4.9
Azatioprina	1	2.4
AINE	1	2.4
Alopurinol	1	2.4
Pentoxifilina	1	2.4
Danazol	1	2.4
DE: desviación estándar MFM: Micofenolato de mofetilo, No.: Número de pacientes		

Tabla 4. Promedio de los parámetros de laboratorio

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Hemoglobina	12.32 ± 2.37	12.86 ± 2.13	12.92 ± 2.34	14.06 ± 1.77	13.55 ± 1.97
Leucocitos	5683 ± 2692	5937 ± 3141	6453 ± 2966	6296 ± 2497	7380 ± 3095
Linfocitos	1065 ± 733	1344 ± 853	1338 ± 467	1293 ± 617	1445 ± 872
Plaquetas	239829 ± 125315	242560 ± 113299	271833 ± 126941	242454 ± 87742	250533 ± 93441





Al momento de realizar el análisis estadístico no se demostró diferencia significativa en los valores de hemoglobina, leucocitos, linfocitos y plaquetas **Tabla 5**.

De los 41 pacientes tratados con MFM, 17% presento recaída sistémica, de los cuales la principal manifestación de recaída hematológica fue leucopenia que se presentó en el 71%; La **Figura 5** muestra la curva de supervivencia, que muestra un riesgo de recaída a los 21.29 (19.43 – 23.151) meses de tratamiento.

Al comparar la dosis inicial, intermedia y final se encontró reducción significativa en la dosis media de esteroide a los 12 y 24 meses de tratamiento 13.5 (17.55; IC 6.59/19.70, p= 0.00) y 19.67 (19.93; IC 8.63/30.70, p= 0.002), respectivamente.

Como resultados secundarios se encontró que la principal indicación para inicio de tratamiento fue recaída de nefritis lupica Tabla 4, igualmente se muestra que el principal medicamento para inducción a la remisión y mantenimiento fue ciclofosfamida, 75.6% y 24.4% respectivamente, **Tabla 6**. Al momento de comenzar el tratamiento los tres principales medicamentos concomitantes fueron antihipertensivo (58.5%), cloroquina (43.9%) y levotiroxina (31.7%), **Tabla 3**.

Tabla 5. Análisis de eficacia de micofenolato de mofetilo a 12 meses de tratamiento

	Basal vs 12 meses		Basal vs 24 meses	
Total de Pacientes	n= 30	p=	n= 15	p=
Dosis de MFM en gramos, media (DE; IC 95%)	´ -0.30 (0.55; -0.50 / -0.09)	0.006	´-0.33 (0.90; -0.83/-0.16)	0.173
Dosis de esteroide (mg/día), media (DE; IC 95%)	´13.5 (17.55; 6.59/19.70)	0	´19.67 (19.93; 8.63/30.70)	0.002
Hemoglobina (mg/dl), media (DE; IC 95%)	´-.447 (1.42; -0.98/0.08)	0.095	´-1.52 (1.65; -2.43/-0.60)	0.003
Leucocitos (K/µl), media (DE; IC 95%)	´-560.0 (3741.62; -1957.14/837.14)	0.419	´186.68 (1978.77; -909.14/1282.47)	0.72
Linfocitos (K/µl), media (DE; IC 95%)	´-151.00 (592.78; -372.35/70.35)	0.174	´-132.87 (1005.44; -689.66/423.93)	0.616
Plaquetas (K/µl), media (DE; IC 95%)	´-30133.33 (73047.33; -2857.01/-57409.65)	0.032	´-9600.00 (59160;23162.02/-42362.02)	0.54

DE: desviación estándar MFM: Micofenolato de mofetilo, IC: intervalo de confianza 95%

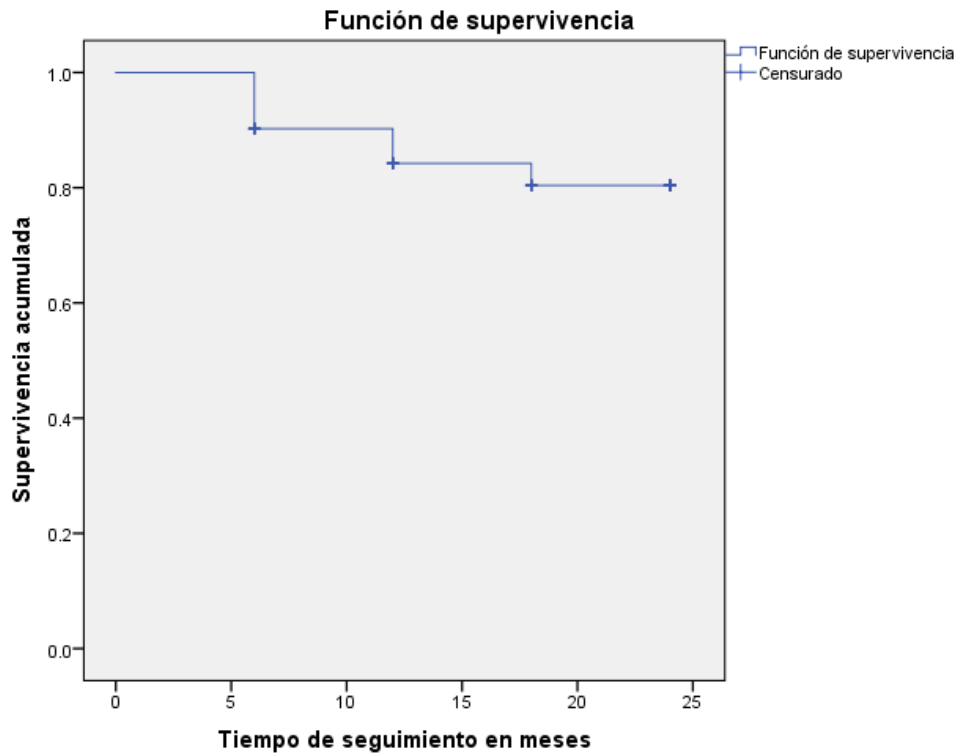


Figura 5. Curva de supervivencia

Tabla 6. Tratamientos previos

Primera línea de tratamiento (inducción a la remisión)	No.	%
Ciclofosfamida	31	75.6
Azatioprina	6	14.6
Ciclosporina	1	2.4
Segunda línea de tratamiento (mantenimiento)		
Ciclofosfamida	10	24.4
Azatioprina	6	14.6
Ciclosporina	3	7.3
Metotrexato	2	4.9
Cloroquina	1	2.4
Tercera línea de tratamiento		
Azatioprina	1	2.4
Metotrexato	1	2.4
Biológico	1	2.4
Cuarta línea de tratamiento		
Gammaglobulina	1	2.4
Sin tratamiento previo	3	7.3
No.: Número de pacientes		

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no se logró demostrar una mejoría significativa en las manifestaciones hematológicas autoinmunes de lupus eritematoso sistémico, no obstante, si se observa una mejoría en la cifra total de leucocitos y linfocitos. Además se demostró que los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo (MFM) logran una reducción sustancial en la dosis media de corticoesteroide y un periodo libre de actividad de aproximadamente 21 meses.

Las manifestaciones hematológicas de lupus eritematoso sistémico (LES) son comunes y tienen una prevalencia de 80 – 90% afectando a las tres líneas celulares (5). En los últimos años se ha logrado un avance importante en el tratamiento de las manifestaciones de LES (38), particularmente los ensayos clínicos controlados que recomiendan fuertemente el uso de MFM en pacientes con afección renal (39). Pocos estudios han evaluado la eficacia de MFM como tratamiento de las manifestaciones no renales de LES, sin embargo, todos los estudios recomiendan el uso de MFM para las manifestaciones renales y extra renales (34). En base a los ensayos clínicos controlados, la afección renal permanece como la principal indicación para inicio de tratamiento con MFM (40). Los cortico esteroides son el centro de tratamiento en LES, pero su uso por largos periodos de tiempo acarrea un riesgo de hipertensión, intolerancia a la glucosa, obesidad y osteoporosis (18).

A la fecha hay pocos estudios que han evaluado el uso de MFM para las manifestaciones hematológicas de LES, sin embargo en esos estudios se observa una buena respuesta a 3 y 4 meses de tratamiento y no se observan recaídas a los 12 y 18 meses de tratamiento (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34). En nuestro estudio igualmente se observa una adecuada respuesta al aumentar la cifra total de leucocitos y linfocitos, mantenimiento de la cifra de hemoglobina y plaquetas, además se observa un periodo libre de enfermedad de 21 meses. Por otro lado, los esteroides han sido la piedra angular del tratamiento en LES a pesar de sus

múltiples efectos adversos. El MFM se ha reportado como agente ahorrador de esteroide (41); en este estudio se reporta una reducción significativa en la dosis de esteroide, que puede ser resultado de la administración de MFM, ya que durante el seguimiento no hay evidencia de otro tratamiento inmunosupresor.

Las manifestaciones hematológicas se reportan en más del 90% de los pacientes durante el curso de la enfermedad, siendo la principal manifestación hematológica la anemia (5), pero únicamente se consideran criterios de actividad lupica la anemia hemolítica autoinmune, leucopenia y trombocitopenia (1), en nuestro estudio las principales manifestaciones al momento del diagnóstico de la enfermedad fue leucopenia y linfopenia, seguidos por anemia y trombocitopenia, siendo menos frecuente la presencia de anemia hemolítica autoinmune.

No hay guías actuales sobre la dosis inicial o dosis subsecuente de aumento, una dosis de 2000 mg/día es ampliamente aceptada, hasta una dosis máxima de 3000 mg/día (41). En nuestro estudio la dosis promedio durante el tratamiento fue de 1739 g/día, pero la mayoría tiene una dosis de mantenimiento de 2 gr.

En concordancia con los estudios previos, la afección renal es la principal indicación para inicio de tratamiento con MFM, sin embargo en los estudios se trata de un agente de primera línea (42) a diferencia de la población de estudio donde se trató de un agente de segunda línea y por lo general de tratamiento de mantenimiento.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se encuentra el tiempo de seguimiento, ya que la mayoría de los estudios de MFM en lupus evalúan a los pacientes durante 6 o 12 meses (35), en nuestro estudio se recabaron datos hasta 24 meses con una duración media de tratamiento de 16 meses. Una segunda fortaleza es reportar las comorbilidades de los pacientes antes del inicio de tratamiento, así encontramos que las principales comorbilidades en estos pacientes es la hipertensión arterial sistémica, encontrándose hasta en personas jóvenes, por lo

cual no se descarta sea un efecto adverso de los cortico esteroides, un segundo hallazgo asociado es la presencia de osteoporosis, que igualmente no se descarta sea asociado al uso prolongado de esteroide. Así mismo se reportan los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con MFM, si bien no se reportan las dosis a lo largo del tiempo o los efectos adversos, nos permite observar que MFM se utiliza como monoterapia para el tratamiento mantenimiento.

Nuestro estudio presenta limitaciones, primeramente se trata de un estudio retrospectivo que evaluó 41 pacientes tratados con MFM, quienes reciben este tratamiento al no responder al tratamiento de primera línea, Así nosotros evaluamos un grupo de pacientes refractarios sin tener un grupo control. La segunda limitación fue durante la recolección de datos, ya que no se logró recabar los datos de 8 pacientes a los 12 meses, 9 a los 18 meses y únicamente se recabaron los datos de 15 pacientes a los 24 meses de tratamiento. La tercera limitante fue que inicialmente se buscaba evaluar el índice de actividad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) a intervalos semestrales, sin embargo no fue posible recabar o evaluar la actividad por falta de datos clínicos y de laboratorio, por lo cual no se pudo estratificar a los pacientes en base a la severidad de la enfermedad. Una cuarta limitación es que no se logró recabar los efectos adversos así como el momento de discontinuar MFM.

CONCLUSIONES

Micofenolato de mofetilo es un agente inmunosupresor que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de nefritis lupica y también ha demostrado ser efectivo para las manifestaciones extra renales. En nuestro estudio se demuestra que es un agente efectivo para manifestaciones refractarias a otros tratamientos y que es un excelente ahorrador de esteroides, sin embargo su uso no previene la aparición de nuevos brotes de la enfermedad. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen cuidadosamente los medicamentos previos y concomitantes, así como la severidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. En: Dubois Lupus Erythematosus and Related Syndromes. Octava edicion. Filadelfia: Saunder Elsevier: 2013. p. 1-7
2. Pons - Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper G. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;39(4):257-268.
3. Gordon C, Li CK, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine.* 2010; 38(2):73-80.
4. Alarcón GS, Calvo - Alén J, McGwin Jr G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1168-1174.
5. Nossen JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1991;80 (291):605-612.
6. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus. Octava edicion. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2014. p. 426-437
7. Sultan SM, Begun S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology.* 2003;42(2):230-234.
8. Hepburn AL, Santosh Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2010;49(12):2243-2454.
9. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long - term follow - up. *Q J Med.* 1990;74(275):319-330.
10. Glinski W, Gershwin ME, Budman DR, Steinberg AD. Study of lymphocyte subpopulations in normal humans and patients with systemic lupus erythematosus

by fractionation of peripheral blood lymphocytes on a discontinuous Ficoll gradient. *Clin Exp Immunol*. 1976;26(2):228-239.

11. Winfield JB, Winchester RJ, Kunkel HG. Association of cold - reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1975;18(6):587-594.

12. Garcia - Valladares I, Atisha - Fregoso Y, Richaud - Patin Y, Jakez - Ocampo J, Soto - Vega E, Elías - López D, et al. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus*. 2006;15(9):600-605.

13. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 - year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 1999;78(3):167-175.

14. Ziakas P, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognosis significance. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1366-1369.

15. Doria A, Laccarino L, Ghitatfello A, Zampieri S, Arienti S y Cols. Long - Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(8):700-706.

16. Mosca M, Ruiz - Irastorza G, Khamashta MMA, Hughes GRV. Treatment of systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology* 1. 2001;1(6):1065-1075.

17. Sapeta Días S, Isenberg DA. Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2014; 42(3):126-133.

18. Lutalo PMK, Jordan N, D´Cruz DP. Which dose of steroids and which cytotoxics for severe lupus?. *La Presse Médicale*. 2014;43(6):157-165.

19. Papadimitraki ED, Dimitrios TB. Cytotoxic Drug Treatment. En: Gordon C, Smolen SJ Tsokos CG. *Systemic Lupus Erythematosus: a companion to Rheumatology*. 1 ed. Philadelphia: Mosby Inc: 2007. p. 498-510.

20. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1275-1279.
21. LJ, Kinlen. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 1985;78(1A):44-49.
22. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius - Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population - based case - control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1305-1308.
23. Naughton MA, Battaglia E, OBrien S, Walport MJ, Botto M. Identification of thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology.* 1999;38(7):640-644.
24. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MT) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2488-2494.
25. DT, Boumpas. Sequential therapies with intravenous cyclophosphamide and oral mycophenolate mofetil or azathioprine are efficacious and safe in proliferative lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(3):276 - 277.
26. Ginzler E, Dooley M, aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219-2228.
27. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2005;14:s33-s38.
28. Gaubitz M, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus.* 1999;8(9):731-736.
29. Alba P, Karim MY, hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12(8):633-635.

30. Vasso S, Thumboo J, Fong K-Y. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2003; 12(8):630-632.
31. Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(10):856-858.
32. HK, Chang. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2005;20(5):883-885.
33. Arcasoy MO, Chao NJ. T cel mediated pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin A and mycophenolate mofetil. *Am J Hematol*. 2005;78(2):161-163.
34. Pisoni CN, Sanchez FJ, karin Y, Cuadrado MJ, D´Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1047-1052.
35. karim MY, Alba P, Cuadrado M-J, Abbs IC, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Myophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology*. 2002;41(8):876-882.
36. Newman K, Bagher Owlia M, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(7):784-791.
37. Calvo – Alén J, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.001>
38. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, et al. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):174-194.
39. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mychophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):69–78.
40. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, et al. Tolerability of mycophenolate in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1508–1512.

41. Nannini C, Crowson CS, Matteson EL, Moder KG. Mycophenolate mofetil is effective in reducing disease flares in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective study. *Lupus*. 2009;18(5):394–399.
42. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study in a large monocentric cohort and review of the literatura. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):270–276.