

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado e Investigación

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XX I**

**Utilidad del ácido micofenólico en la glomerulonefritis lúpica tipo
IV (OMS) persistentemente activa a pesar de tratamiento con
ciclofosfamida y esteroides.**

Tesis de Postgrado

Para obtener el diploma de:
Especialista en Reumatología

Presenta

Mario Pérez Cristóbal

Asesores de Tesis:

Dra. Ma de Lourdes Sánchez González
Dr. Adolfo Camargo Coronel
Dr. Ramiro Hernández Vázquez



México DF;

2005

0348729



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.

PA 
HOSPITAL ESPECIALIDADES
UMAE
CMN SIGLO XXI
RECIBIDO
29 SEP 2005
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

Dra. Norma Leticia Juárez-Díaz González
Directora de educación de investigación en salud


Dr. Antonio Fraga Mouret
Jefe del servicio de Reumatología del HE, CMN, SXXI

ASESORES:


Dra. Ma de Lourdes Sánchez González
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología del HE, CMN, SXXI


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


Dr. Adolfo Camargo Coronel
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología del HE, CMN, SXXI


Dr. Ramiro Hernández Vázquez.
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología del HE, CMN, SXXI

**“Aunque una tesis hubiera servido
para examen profesional y hubiese
sido aprobada por el H. Sínodo,
solo su autor es responsable de las
doctrinas en ellas emitidas”.**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Francisca y Rosalino
Quienes me formaron como persona de bien y me enseñaron que el
trabajo y la disciplina es lo que nos hace triunfar.

A mis hermanos
Por su apoyo siempre incondicional en todo momento.

A Zoraya
Por su gran apoyo en muchos de los momentos difíciles.

A mis compañeros Efrén, Gema y Eva
Por su gran apoyo siempre desinteresado y siempre dispuestos.

A mis asesores Dra. Sánchez, Dr. Camargo y Dr. Hernández
Por su gran apoyo para la realización de este trabajo.

A mi maestro Dr. Fraga
Por todos los conocimientos transmitidos y por hacernos saber que
podemos ser mejores cada día.

Índice

Resumen:.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Hipótesis y Objetivo.....	7
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	11
Conclusión.....	14
Anexo.....	15
Bibliografía.....	16

Resumen

El tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa difusa (GMNPD) secundaria a LES es controversial, la ciclofosfamida (CFA) en pulsos intravenosos más esteroide a altas dosis ha sido considerado el tratamiento de elección, sin embargo un porcentaje de pacientes no responde a este tratamiento.

Objetivo: Evaluar la utilidad del ácido micofenólico en el tratamiento de la GMN proliferativa difusa tipo IV (OMS), secundaria a LES cuando persiste la actividad a pesar de haber recibido el tratamiento con CFA en pulsos intravenosos y esteroide a dosis altas.

Material y métodos: Se incluyeron a 21 pacientes con LES (criterios del ACR) y (GMNPD) demostrado por biopsia renal, con actividad persistente a pesar de haber recibido por lo menos 6 pulsos con CFA y esteroides; iniciándoles ácido micofenólico de 1.5 a 3 g/día y prednisona 30 mg/día en promedio, seguimiento a 24 meses. Se consideró actividad persistente a los pacientes con proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas, leuco-eritrocituria mayor de 5 células por campo, cilindros positivos, descenso de la depuración de creatinina de un 30% o más, hipocomplementemia.

Se evaluaron los pacientes bimensualmente con depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs., niveles de C3 y C4, creatinina sérica y sedimento urinario. Se consideró remisión completa a proteinuria <0.5 g. en orina de 24 horas, sedimento urinario negativo y valores normales de creatinina sérica y depuración de 24 horas; remisión parcial como la reducción del 30% de la proteinuria en orina de 24 horas, sedimento urinario negativo y función renal estable.

Resultados: De los 21 pacientes, 9 (42.8%) obtuvieron remisión completa, remisión parcial 7 (33.3%) y 5 (23.8%) sin remisión; disminución de la proteinuria en orina de 24 horas, basal 4.7g (+- 2.3) vs. 1.03g (+-1.07) a 24 meses, con $p < 0.001$, sedimento activo basal en 18 pacientes vs. 4 a 24 meses, con $p < 0.05$. La dosis de prednisona logró reducirse de nivel basal promedio de 30.6mg a 16mg, con $p = 0.021$. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales en 5 pacientes (23.8%) que no ameritaron suspensión del tratamiento y no se observaron efectos adversos graves.

Conclusión: El ácido micofenólico es útil para obtener remisión de la actividad persistente en aquellos pacientes con GMNPD posterior a haber recibido pulsos de ciclofosfamida y esteroides.

ABSTRACT

The treatment for diffuse proliferative lupus nephritis is controversial, the combination of intravenous cyclophosphamide and corticosteroid had been considered the effective treatment however some patients don't have control of disease activity with this drug regimen.

Objective: To evaluate the mycophenolate mofetil treatment utility for diffuse proliferative lupus nephritis in patients without control disease activity treated with conventional therapy (intravenous cyclophosphamide and corticosteroids).

Methods: Clinical trial and prospective study that include 21 patients who had systemic lupus erythematosus according to the criteria of the American Rheumatism Association including renal biopsy evidence of diffuse proliferative lupus nephritis class IV according to the World Health Organization's classification system without control disease activity in spite of to have receiving intravenous cyclophosphamide for six months and corticosteroid treatment. The oral mycophenolate mofetil was started at dose of 1.5 a 3 g per day and oral prednisolone 30 mg per day. The duration of the study was 24 months. Disease activity was defined as a value for urinary protein excretion that remained at or above 1g per 24 hours, abnormal urinary sediment, creatinine clearance decrease 30% or less, fall in the complement concentration. Complete remission was defined as a value for urinary protein excretion that was less than 0.5g per 24 hours with normal urinary sediment and normal values for both serum creatinine and creatinine clearance. Partial remission was defined as a decrease of 30% urinary protein excretion in 24 hours, normal urinary sediment and stable renal function. Patients were seen every two months, and each follow up visit we evaluated urinary protein excretion and creatinine clearance in 24 hours, C3 y C4 concentration, serum creatinine and urinary sediment.

Results: There were 21 patients, 9 (42.8%) had complete remission, 7 (33.3%) had partial remission and 5 (23.8%) patients don't had a response to treatment. The basal value of urinary protein excretion was 4.7g (+/-2.3) VS 1.03g (+/- 1.07) at 24 months $p < 0.001$. Abnormal urinary sediment basal was observed in 18 of 21 patients VS 4 of 21 at 24 months $p < 0.05$, the oral prednisolone it diminish from 30mg to 16mg per day $p = 0.021$. The adverse effects were gastrointestinal symptoms in 5 patients (23.8%) they no require the discontinuation of treatment. There were no severe adverse effects.

Conclusions: Mycophenolate mofetil combined with prednisolone is an useful treatment in patients with diffuse proliferative lupus nephritis for to induce remission when cyclophosphamide and corticosteroids had failed.

Key words: diffuse proliferative lupus nephritis, mycophenolate mofetil, prednisolone, cyclophosphamide, disease activity.

Antecedentes

La glomerulonefritis tipo IV (GMN IV) secundaria al lupus eritematoso sistémico (LES), tiene una morbilidad y mortalidad elevada, el 50% de los pacientes con LES presentan afectación del riñón y hasta el 20% de estos pacientes evolucionan a insuficiencia renal terminal. (1)

La CFM en bolos intravenosos es considerada como el tratamiento de elección para la glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV OMS) en los pacientes con LES (2), sin embargo en un porcentaje alto de pacientes produce diversos efectos adversos, desde los simples hasta los muy graves, dentro de los más frecuentes es la inducción de supresión de médula ósea, infertilidad, cistitis hemorrágica y neoplasias, que son las complicaciones más graves secundarias al uso de este tratamiento(1,2,3,) por otro lado, al combinar la CFM y esteroides a dosis altas se obtiene un porcentaje alto de remisión de la GMN hasta un 85%, frenando la actividad y disminuyendo en forma importante la progresión hacia insuficiencia renal terminal (3).

Aunque existe un subgrupo de pacientes con adecuada inducción de la remisión con CFM, se ha encontrado que hasta un 35% de estos pacientes pueden presentar alguna recaída, asimismo, también se ha demostrado otro subgrupo en los que no se alcanza una remisión completa pesar del tratamiento convencional (2).

El ácido micofenólico se ha utilizado en pacientes que son sometidos a transplante de órganos sólidos con adecuada tolerancia y efectividad en reducir la incidencia de rechazo del injerto. (2-6). El ácido micofenólico suprime selectivamente la proliferación de los linfocitos T y B, la formación de anticuerpos y la glucosilación de moléculas de adhesión por inhibición de la síntesis de la purinas, tiene una vida media de 11 a 16 hrs, el 90% se excreta por vía renal, la dosis habitual es de 1.5 a 3 gramos al día, divididos en tres dosis. Los efectos adversos más frecuentes reportados son gastrointestinales y hematológicos, principalmente leucopenia, la cual ocurre aproximadamente en un 20% y trombocitopenia en 10%, además incrementa el riesgo de infecciones, sobre todo las de origen viral.

El ácido micofenólico ha demostrado ser efectivo en modelos animales con nefritis lúpica (2-7,8). Hasta la fecha la experiencia con el ácido micofenólico y su utilidad en la glomerulonefritis secundaria al lupus es limitada pero se incrementa continuamente.

Diversos estudios se han realizado utilizando ácido micofenólico en glomerulonefritis secundaria a LES, con resultados variables. Chan y cols (4) publicaron un trabajo que incluyó a 42 pacientes con GMN IV, comparando ácido micofenólico + prednisona vs CFM + prednisona, a 12 meses de seguimiento, obteniéndose en el grupo del ácido micofenólico una remisión completa en un 81% y una remisión parcial en un 14%.

Kapitsinou (2) estudió a 18 pacientes con GMN secundaria a lupus, evaluando la seguridad y eficacia del ácido micofenólico, obteniendo una remisión completa en 55% y una remisión parcial en 22%, considerándose un medicamento eficaz en el tratamiento de la glomerulonefritis secundaria a lupus y con pocos efectos adversos. Por otra parte, Contreras (5), utilizó ácido micofenólico como terapia secuencial en GMN posterior a la remisión con ciclofosfamida, obteniendo un 80% de mantenimiento de la remisión.

Justificación

Existen diversos estudios en los que se ha demostrado la eficacia de CFM y esteroides en los pacientes con GMNPD secundaria a lupus, al obtener una remisión completa o parcial, sin embargo, se ha encontrado un subgrupo de pacientes que presentan un porcentaje de actividad persistente o bien, un porcentaje elevado de recaídas con posibilidad de progresión a insuficiencia renal terminal a pesar de dicho tratamiento, para lo cual se han utilizado otras modalidades terapéuticas alternativas, como el ácido micofenólico, que ha demostrado eficacia y seguridad en este subgrupo de pacientes.

Planteamiento del problema

La GMN proliferativa difusa secundaria a lupus es frecuente en la población mexicana, en donde el tratamiento de elección es la ciclofosfamida en bolos intravenosos asociada a dosis altas de esteroides, obteniéndose hasta en un 85% remisión completa de la actividad de la GMN, sin embargo, hasta un 15 a 25% de los pacientes son refractarios.

¿Es útil el ácido micofenólico en pacientes con actividad persistente de la GMN secundaria a lupus a pesar de haber recibido tratamiento con ciclofosfamida y esteroides a dosis altas?

Hipótesis:

El ácido micofenólico es útil en el tratamiento de la GMNPD secundaria a LES, en pacientes con actividad persistente a pesar de tratamiento con ciclofosfamida y esteroides a dosis altas.

Objetivo:

Evaluar la utilidad del ácido micofenólico en el tratamiento de la GMNPD secundaria a LES cuando persiste la actividad a pesar de haber recibido el tratamiento de elección con ciclofosfamida en bolos intravenosos y esteroide a dosis altas.

Material y métodos:

Diseño del estudio:

Prospectivo, clínico, no controlado.

VARIABLES:

Independiente: Pacientes con GMNPD en tratamiento con ácido micofenólico vía oral.

Dependiente: Actividad de la GMNDP secundaria a lupus.

Criterios de inclusión:

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

Pacientes > 18 años de edad, con el diagnóstico de LES (ACR) y GMNPD (OMS), demostrada por biopsia renal, y que cursaron con actividad persistente de la GMN a pesar de haber recibido por lo menos 6 bolos de ciclofosfamida intravenosa y esteroides a dosis altas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con depuración de creatinina en orina de 24 hrs menor o igual a 20 ml/min.
- Pacientes con contraindicación para administración de ácido micofenólico.
- Embarazo.

Definición operativa de las variables:

Se consideró como actividad persistente a los pacientes con proteinuria > 1 gramo en orina de 24 horas, leucoeritrocituria > 5 células por campo, descenso de la depuración de creatinina de un 30% o más, e hipocomplementemia.

La respuesta obtenida con el ácido micofenólico se evaluó con las siguientes definiciones:

Remisión completa:

- proteinuria <0.5 g/24 horas.
- sedimento urinario inactivo.
- creatinina sérica y depuración estable.
- complemento normal.

Remisión Parcial:

- Reducción de proteinuria 30%.
- Sedimento urinario inactivo.
- Función renal estable.

Procedimiento:

Los pacientes fueron evaluados de manera bimensual por los investigadores principales del presente proyecto, con exámenes de laboratorio que incluyeron: depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas, niveles de complemento (C3 y C4), Anti-DNA de doble cadena (Farr), sedimento urinario y creatinina sérica, realizando cortes para evaluación cada 6 meses.

Se administró ácido micofenólico tabletas de 500 mg, vo, dosis inicial de 1g/día y se aumentó la dosis hasta mantenerla entre 1.5 a 3g/día, asociado a prednisona vía oral con dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día.

Tamaño de la muestra:

Incidental no probabilístico

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Análisis estadístico:

La comparación de los parámetros de laboratorio se analizaron con pruebas de rangos de Wilcoxon y los resultados antes y después del tratamiento se evaluaron con Chi cuadrada.

Se utilizo el programa SPSS 12.0 para los cálculos estadísticos.

Resultados

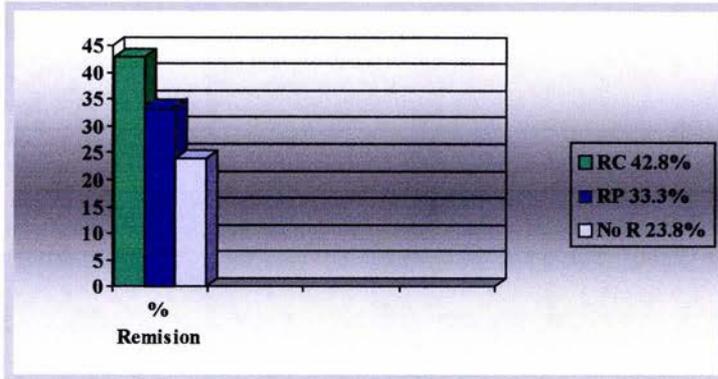
De agosto del 2003 a septiembre del 2005 se incluyeron los pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa secundaria a LES siendo un total de 21 pacientes a los cuales se les evaluó de manera bimensual, el total fueron 21 mujeres, con edad promedio de 31.3 (DE \pm 8), con tiempo de evolución del diagnóstico de LES de 9.07 años (DE \pm 6.2) y el tiempo promedio de evolución de la nefritis fue de 5 años (DE \pm 3.2) (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Variable	n - 21
Sexo Fem.	21
Edad Promedio	31.3 (DE \pm 8)
Años del L.E.S.	9.07 (DE \pm 6.2)
Años de Nefritis	5 (DE \pm 3.2)

De los 21 pacientes, en 9 (42.8%) se alcanzó remisión completa de la actividad renal, mantenida durante 24 meses de seguimiento; se obtuvo remisión parcial en 7 pacientes (33.3%) y no se obtuvo remisión en 5 (23.8%). (Figura 1)

Figura 1. Remisión de la actividad renal

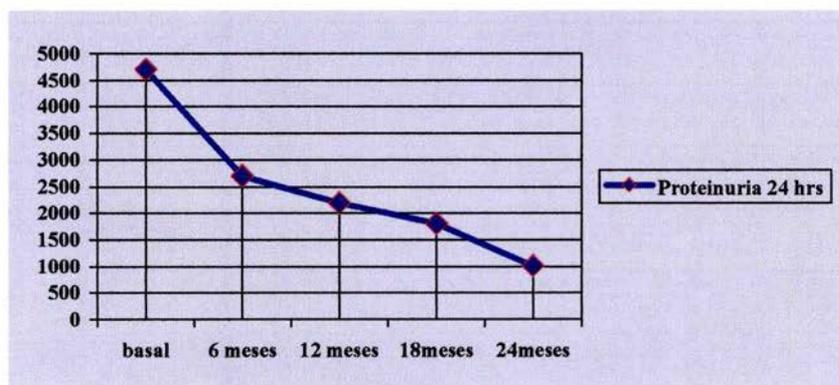


Se obtuvo disminución de la proteinuria en orina de 24 horas al comparar los valores basales contra los obtenidos a los 24 meses de seguimiento, basal 4.7 (DE +- 2.3) vs 1.03 (DE+-1.07) a los 24 meses, $p < 0.001$; sedimento activo basal 18/21 pacientes vs 4/21 pacientes a 24 meses, $p < 0.05$. La dosis de prednisona logró reducirse de nivel basal promedio de 30.6mg a 16mg a los 24 meses, $p = 0.021$. (Tabla 2 y Figura 2).

Tabla 2. Valores de laboratorio basal vs 24 meses

n= 21	Basal	18 meses	p
Cr sérica	1.2 ± 0.7	1.07 ± 0.5	NS
Proteinuria g/24 hr.	4.7± 2.3	1.03 ± 1.07	< 0.05
DCr 24 hr., ml/min	78.6± 39	78.1± 31	NS
Dosis de PDN, mg	29.6	18	<0.025
Sedimento activo	18/21	4/21	< 0.05
C3 / C4, x	68 /8	106/20	<0.05

Figura 2. Nivel de proteinuria durante el seguimiento



Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales en 5 pacientes (23.8%), principalmente náusea que no ameritaron suspensión del tratamiento y no se observaron efectos adversos graves.

Conclusión

La toxicidad secundaria al uso de ciclofosfamida en pacientes con nefropatía secundaria a lupus eritematoso sistémico ha obligado a los investigadores a buscar fármacos con menor toxicidad y con efectividad similar a la obtenida con ciclofosfamida, siendo el ácido micofenólico un de los fármacos actualmente utilizado y reportado en varios estudios no controlados a nivel mundial.

En estos estudios se ha demostrado la utilidad del ácido micofenólico en el tratamiento de las enfermedades reumáticas principalmente en nefropatía secundaria a lupus eritematoso sistémico con GMN de tipo IV y V de la OMS, con resultados muy alentadores en cuanto a la remisión de la actividad y con menores efectos adversos al ser comparado con ciclofosfamida.

En el presente estudio evaluamos la utilidad del ácido micofenólico en el tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa difusa secundaria a lupus eritematoso sistémico y que cursaban con actividad persistente a pesar de haber recibido el tratamiento de elección para esta entidad patológica (ciclofosfamida y esteroides a dosis altas), resultando que el ácido micofenólico es útil para obtener remisión de la actividad persistente en pacientes con GMNPD posterior a haber recibido pulsos de ciclofosfamida y esteroides y con adecuada tolerancia y sin efectos adversos graves en el seguimiento a 24 meses.

Anexo: 1

**RECOLECCION DE DATOS PACIENTES CON GMN + LES EN
TRATAMIENTO CON ACIDO MICOFENOLICO**

NOMBRE DEL PACIENTE:

FILIACIÓN:

EDAD:

FECHA	CREATININA Sérica Urinaria		Dep. de Cr	Volumen Urinario	E.G.O Tipo de Cilindros	Proteinuria EGO 24hrs		Anti- DNA	C-3 C-4	Dosis de PDN	Dosis CFA	Dosis MMF	Biopsia Renal

Bibliografia:

- 1.- Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E et al The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis. *Lupus* 2001; 10: 606-611.
- 2.-Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN et al Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004; 43: 377-380
- 3.- Gourley MF, Howard MD, Austin A et al Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 549-557.
- 4.- Chan TM; Li FK, Tang CSO et al Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
- 5.- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *New Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
- 6.- Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ et al Management of lupus nephritis. *Kidney International* 1996; 49: 88-92.
- 7.- Chan TM, Wong RWS, Lau CS et al Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1000A.
- 8.- Mok CC, Lai KN, Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 447-457.
- 9.- Corna D, Morigi M, Facchinetti D et al Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997; 51: 1583- 1589
- 10.- Boumpas D, Austin H, Vaughn E et al Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet* 1992; 340: 741-745.