

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



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



TÍTULO

**“Efectos del Rituximab y Mofetil Micofenolato sobre la carga viral en pacientes con
infección por Virus de Hepatitis C y enfermedad reumática.”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

REUMATOLOGÍA.

P R E S E N T A

DRA. MIREYA ELIZABETH GONZALEZ LEIJA.

ASESORES DE TESIS
DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
DR. MARIO PEREZ CRISTOBAL
DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“Efectos del Rituximab y Mofetil Micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por Virus de Hepatitis C y enfermedad reumática.”

ALUMNO:

Dra. Mireya Elizabeth González Leija

Residente de 4o. Año de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL:

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.

Profesor titular del curso de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES:

Dr. Mario Pérez Cristóbal

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Adolfo Camargo Coronel

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD
Delegación: 3 Suroeste. Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI.

Autor:

Apellido Paterno: González Materno: Leija Nombre: Mireya Elizabeth.
Matrícula: 99147771 Especialidad: Reumatología Graduación: 28/02/2010.

Título de la tesis:

Efectos del Rituximab y Mofetil Micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática.

Resumen.

La infección por virus de Hepatitis C (VHC) afecta al 3% de la población general. Cuando se asocia a padecimientos autoinmunes que requieren tratamiento inmunosupresor existe el riesgo de exacerbar la infección y no se ha evaluado el efecto de los inmunosupresores sobre la actividad de la infección por el VHC.

Objetivo: Evaluar el efecto del rituximab y mofetil micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por VHC y enfermedades reumáticas autoinmunes

Material y métodos: Se incluyeron a pacientes en los que coexistían enfermedades reumáticas con infección por VHC, se determinó la carga viral basal y posterior al tratamiento con rituximab o mofetil micofenolato por 6 meses. **Análisis estadístico:** Se realizó prueba exacta de Fisher, se utilizó el programa SPSS 15.0.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes, 9 con LES, 1 con AR y 1 con Arteritis de Takayasu. Cuatro pacientes con LES recibieron rituximab y mofetil micofenolato (MMF), cuatro (LES/AT) solo mofetil micofenolato y 3 (LES/AR) únicamente rituximab. Los 4 pacientes con tratamiento combinado permanecieron con carga viral indetectable post-tratamiento. Un paciente que recibió exclusivamente rituximab tuvo carga viral inicial indetectable y después del tratamiento se detectaron 2, 440 000 copias del VHC, sin embargo, otro paciente con AR que recibió solo rituximab tuvo una carga viral inicial de 555 000 y la de control fue de 476 000 copias. Los dos pacientes con LES que recibieron mofetil micofenolato, permanecieron con carga viral indetectable. El paciente con AT tuvo carga viral basal fue 326 000 y la control fue de 38 900.

Un paciente que recibió rituximab, incremento su carga viral y siete de nueve pacientes permanecieron con carga viral indetectable con $p=0.69$.

Conclusiones: Aunque se requieren de mayores estudios el empleo MMF no aumenta la replicación viral y podría utilizarse en los pacientes con infección por VHC y enfermedades reumáticas que requieran inmunosupresores. El tratamiento con ambos fármacos no modifica la carga viral, en tanto que el empleo de rituximab solo puede aumentar la replicación viral en estos pacientes.

Palabras Clave:

1) Enfermedad reumática. 2) Infección por VHC. 3) Tratamiento.

Páginas: 30 Ilustraciones: 1

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 06/05/2009

Estimado Mario Pérez Cristobal

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

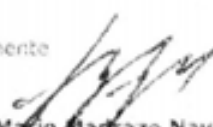
Efectos del Rituximab y Mofetil Micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por VHC y enfermedad reumática.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional:

No. de Registro
R-2009-3601-33

Atentamente


Dr(a). Mario Magrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

Dra. Diana G. Menez Díaz
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Leonor A. Barile Fabris
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

TUTOR.

Dra. Leonor A. Barile Fabris
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

ASESORES.

Dr. Mario Pérez Cristóbal
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Camargo Coronel
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

INDICE

	Pág.
RESUMEN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
ANTECEDENTES	11
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	15
JUSTIFICACIÓN	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
• Diseño del estudio	17
• Universo de trabajo	17
• Tamaño de la muestra	17
• Criterios de selección	18
• Variables	18
• Definición operativa de las variables	19
• Análisis estadístico	21
• Recursos	21
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	28
BIBLIOGRAFIA	29

Resumen

La infección por virus de Hepatitis C (VHC) afecta al 3% de la población general. Cuando se asocia a padecimientos autoinmunes que requieren tratamiento inmunosupresor existe el riesgo de exacerbar la infección y no se ha evaluado el efecto de los inmunosupresores sobre la actividad de la infección por el VHC.

Objetivo: Evaluar el efecto del rituximab y mofetil micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por VHC y enfermedades reumáticas autoinmunes

Material y métodos: Se incluyeron a pacientes en los que coexistían enfermedades reumáticas con infección por VHC, se determinó la carga viral basal y posterior al tratamiento con rituximab o mofetil micofenolato por 6 meses.

Análisis estadístico: Se realizó prueba exacta de Fisher, se utilizó el programa SPSS 15.0.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes, 9 con LES, 1 con AR y 1 con Arteritis de Takayasu. Cuatro pacientes con LES recibieron rituximab y mofetil micofenolato (MMF), cuatro (LES/AT) solo mofetil micofenolato y 3 (LES/AR) únicamente rituximab. Los 4 pacientes con tratamiento combinado permanecieron con carga viral indetectable post-tratamiento. Un paciente que recibió exclusivamente rituximab tuvo carga viral inicial indetectable y después del tratamiento se detectaron 2, 440 000 copias del VHC, sin embargo, otro paciente con AR que recibió solo rituximab tuvo una carga viral inicial de 555 000 y la de control fue de 476 000 copias. Los dos pacientes con LES que recibieron mofetil micofenolato, permanecieron con carga viral indetectable. El paciente con AT tuvo carga viral basal fue 326 000 y la control fue de 38 900.

Un paciente que recibió rituximab, incremento su carga viral y siete de nueve pacientes permanecieron con carga viral indetectable con $p= 0.69$.

Conclusiones: Aunque se requieren de mayores estudios el empleo MMF no aumenta la replicación viral y podría utilizarse en los pacientes con infección por VHC y enfermedades reumáticas que requieran inmunosupresores. El tratamiento con ambos fármacos no modifica la carga viral, en tanto que el empleo de rituximab solo puede aumentar la replicación viral en estos pacientes.

1. Datos de Alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	González Leija Mireya Elizabeth 01 866 6 33 77 12 Universidad Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad de Reumatología 508221604
2. Datos de Asesor	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Barile Fabris Leonor Adriana Pérez Cristóbal Mario Camargo Coronel Adolfo
3. Datos de tesis	3. Datos de tesis
Título No de páginas Año	Efectos del Rituximab y Mofetil Micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática 30 páginas 2010

Planteamiento del problema

En la población mexicana tenemos una alta prevalencia de positividad para infección por virus de Hepatitis C y no es infrecuente que se asocien con enfermedad reumática activa que limite las opciones terapéuticas cuando se requiere inmunosupresión prolongada lo cual puede ser contraproducente para los niveles de carga viral por lo que consideramos útil el evaluar el efecto del tratamiento con rituximab y mofetil micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática en los pacientes del servicio de reumatología del HE CMN SXXI.

Antecedentes.

La infección por virus de Hepatitis C es un problema de salud mundial que afecta al 3% de la población general, con un total de 80 millones aproximadamente. Las estrategias terapéuticas pueden ser dirigidas a la carga viral si está presente o a los eventos patogénicos. La severidad de la enfermedad y la asociación a padecimientos autoinmunes limita el uso de los tratamientos de primera línea en los padecimientos que requieren inmunosupresión prolongada.¹

Con lo anterior se limitan las opciones terapéuticas; ya que se ha descrito que dosis elevadas de corticoesteroides incrementan carga viral en infección por virus de hepatitis C y cuando esta es negativa pueden contribuir a la positivización; además hay algunos inmunosupresores que se encuentran contraindicados cuando tenemos la asociación de infección por virus de hepatitis C y enfermedad reumática; como ejemplo tenemos a la ciclofosfamida.²

El rituximab un antiCD20 humanizado monoclonal ha sido usado exitosamente en algunos casos de enfermedades asociadas con hepatitis C incluyendo crioglobulinemia mixta, nefritis lúpica y en nefropatía idiopática membranosa.³

Se ha usado en pacientes con infección por virus de Hepatitis C que respondieron a terapia con interferon pegilado y ribavirina que desarrollaron trombocitopenia autoinmune, con disminución de los niveles de RNA de virus de Hepatitis C y de las transaminasas séricas con el tratamiento combinado.⁴

Existen reportes de uso de rituximab, en un paciente con cáncer gástrico y hepatitis C que recibieron trasplante renal y se complicó por colestasis con niveles muy altos de RNA VHC, la fisiopatología de esta asociada al uso de rituximab. Por lo que se requiere más experiencia para conocer la seguridad del uso de la terapia con rituximab. ⁵

Otro inmunosupresor utilizado es el mofetil-micofenolato el cual actúa a través de su metabolito activo, el ácido micofenólico inhibiendo la proliferación de linfocitos T y B, frena la síntesis de anticuerpos y la generación de linfocitos T citotóxicos, no es nefrotóxico y no induce la producción de $TGF\beta$, el cual es fibrogénico.

Sin embargo solo se conocen datos preliminares de la eficacia y seguridad en estudios realizados en pacientes trasplantados de hígado o riñón. ⁶

La eficacia y seguridad de los tratamientos inmunosupresores, ha sido probada desde su inicio en trasplantes de órganos y más recientemente en enfermedades autoinmunes. La primera indicación para el uso de MMF en paciente con virus de Hepatitis C es en pacientes con esteroides o ciclosporina trasplantados con rechazo agudo. ⁶

Se ha mencionado el posible efecto antiviral del mofetil micofenolato el cual se podría considerar como el agente ideal para el uso en pacientes con manifestaciones autoinmunes asociados con infección por virus de Hepatitis C. ⁷

Estos nuevos agentes inmunosupresores pueden representar una opción terapéutica para tratar las manifestaciones extrahepáticas de pacientes con virus de Hepatitis C y de enfermedades autoinmunes principalmente citopenias autoinmunes y vasculitis. ⁸

En pacientes con trasplante renal, se encontró que la serología positiva para virus de Hepatitis C afectó negativamente su supervivencia y el uso de mofetil micofenolato se asoció con mayor supervivencia de los pacientes.^{9, 10.}

Objetivo General

- Evaluar el efecto del rituximab y mofetil micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática autoinmune.

Hipótesis

El rituximab y el mofetil micofenolato no modifican la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática.

Hipótesis nula

El rituximab y mofetil micofenolato incrementan o positivizan la carga viral en pacientes con infección por VHC y enfermedad reumática.

Justificación

Aparentemente contamos con una elevada prevalencia de pacientes con enfermedad reumática y con infección de virus de Hepatitis C, que limita su manejo con inmunosupresores convencionales o de primera línea para tratar enfermedades reumáticas activas, restringiendo las opciones terapéuticas disponibles, por lo que decidimos evaluar el efecto del rituximab y del mofetil micofenolato sobre la carga viral en pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática activa que requiere tratamiento inmunosupresor.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes del servicio de reumatología del hospital de especialidades CMN Siglo XXI que tuvieron diagnóstico de infección por virus de Hepatitis C y que además cumplieron criterios de clasificación para alguna enfermedad reumática de acuerdo al ACR.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con positividad serológica para infección por virus de Hepatitis C por ELISA o por alguna otra prueba.

Los pacientes debían tener carga viral basal y genotipo antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

La carga viral basal y posterior al tratamiento inmunosupresor se determinó por método de AMPLICOR.

Se determinó carga viral para virus de Hepatitis C después de por lo menos 6 meses de haber recibido rituximab o tener 6 meses de tratamiento con mofetil micofenolato.

Diseño del estudio

Prospectivo, longitudinal, descriptivo.

Universo de trabajo

Pacientes con enfermedad reumática y con infección de virus de hepatitis C que reciban tratamiento con rituximab y/o mofetil micofenolato del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

Tamaño de la muestra

Se empleó una muestra por conveniencia, de 11 pacientes consecutivos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con criterios de clasificación del ACR para alguna enfermedad reumática activa e infección por virus de hepatitis C, tratados con mofetil micofenolato y/o rituximab.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico Infección por virus de hepatitis C en los que no se cuente con el seguimiento y datos a través de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Variables:

Independiente: Pacientes con infección por virus de Hepatitis C y enfermedad reumática que se encuentren en tratamiento con rituximab y/o mofetil micofenolato

Dependiente: Valores de Carga viral posterior a tratamiento inmunosupresor.

Definiciones operativas de las variables:

Rituximab. Es un Anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20 humanizado.

Mofetil micofenolato. Es un fármaco cuyo metabolito activo el ácido micofenólico es un inmunosupresor que inhibe la proliferación de linfocitos T y B, frena la síntesis de anticuerpos y la generación de linfocitos T citotóxicos, no es nefrotóxico y no induce la producción de TGF β , el cual es fibrogénico.

Infección por virus de hepatitis C. Es la demostración de anticuerpos anti-VHC determinados por enzimoimmunoanálisis (ELISA) y en la detección de viremia por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Entre 3 y 6 semanas después todos los individuos inmunocompetentes tendrán detectable el anti-VHC.

Los métodos ELISA contienen una antígenos derivados de la nucleocápside (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 (c33-c, c100-3, C200) y de alguna parte de NS5, frente a los que se miden los anticuerpos IgG que tiene la muestra. Cuando se indica que un suero es reactivo con esta metodología se está afirmando que tiene anticuerpos frente a alguno o todos los antígenos empleados en la prueba. Con el empleo de estas pruebas se ha acortado el período de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas y, en el 80% de los casos, el paciente es seropositivo en la cuarta semana del comienzo de la enfermedad. El 90-97% de los sueros anti-VHC positivos por ELISA tienen la prueba confirmatoria positiva.

La técnica RIBA se trata de un inmunoensayo sobre tiras de nitrocelulosa al que se han adherido individualmente los diferentes antígenos utilizados en las pruebas de EIA. El RIBA de segunda generación posee dos antígenos, uno del gen no estructural (c33c) y otro del core (c22-3). El RIBA de tercera generación es más sensible y específico ya que se ha añadido a lo anterior una proteína modificada y dos antígenos sintéticos (c100p y c22p), así como la proteína recombinante NS517,18.

El sistema AMPLICOR HCV incluye 37 ciclos de amplificación seguidos de hibridación a una sonda específica para VHC de oligonucleótidos. El test AMPLICOR HCV 2.0 y posee un límite inferior de detección de 50 UI/ml²⁶. Su límite inferior de detección se estima en 600 UI/ml.

Análisis estadístico:

Se realizó Prueba de Fisher para encontrar la diferencia entre una carga viral basal y una posterior al tratamiento.

Se utilizó programa SPSS 15.0

Recursos para el estudio:Humanos:

Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Personal de laboratorio.

Materiales:

Reactivos de la institución para los análisis clínicos.

Formatos para recolección de datos.

Computadora

Base de datos en hoja de cálculo (Excel)

Programa SPSS 15.0

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

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

INTRODUCCION:

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

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

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

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

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

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

Resultados.

Se incluyeron un total de 11 pacientes con infección por virus de Hepatitis C, y enfermedad reumática de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, de la consulta externa del hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, éstos fueron 9 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), 1 con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) y 1 con diagnóstico de arteritis de Takayasu (AT).

Cuatro pacientes con diagnóstico de LES recibieron rituximab y mofetil micofenolato en combinación, cuatro pacientes (tres con LES y uno con AT) solo mofetil micofenolato y 3 pacientes (dos con LES y uno con AR) únicamente rituximab.

El tiempo promedio en meses de haber recibido el tratamiento fue de 16 (6-50), la dosis promedio de prednisona 18.13mg/día. Los 4 pacientes con tratamiento combinado permanecieron indetectables para virus de Hepatitis C en la carga viral de control post-tratamiento, el paciente que recibió solo rituximab su carga viral inicial fue indetectable y la de control de 2 440 000 copias, en dos pacientes con LES recibieron solo mofetil micofenolato, su carga viral permaneció indetectable; el paciente con AT recibió 3 gramos al día de mofetil micofenolato, su carga viral basal fue 326 000 y la de control 38 900, el paciente con AR que recibió solo rituximab presentó una carga viral inicial de 555 000 y la de control fue de 476 000 copias.

En los pacientes con LES, el SLEDAI promedio por grupo antes del tratamiento fue de 16.8 (rango 8-35) y posterior al tratamiento de 3.1 (rango 0-14) con una $p < 0.002$.

Un paciente con LES que recibió únicamente rituximab, incremento su carga viral y siete de nueve pacientes permanecieron con carga viral indetectable con $p= 0.69$.

El paciente con AT permaneció sin actividad de la enfermedad y el paciente con AR presentó una disminución del DAS28 de 5.8 a 2.6, considerándose en remisión.

Pacientes	Carga viral basal	Carga viral >6m postratamiento	Fármaco y dosis	Dosis de Predisona	SLEDAI BASAL	SLEDAI ACTUAL
1 LES	Indetectable	Indetectable	Rituximab 2gr MMF 2 gr	40 mg/día	25	0
2 LES	Indetectable	Indetectable	Rituximab 2gr MMF 3 gr	12 mg/día (Dxa)	20	14
3 LES	Indetectable	2440 000	Rituximab 2gr	5 mg/día	12	0
4 LES	Indetectable	Indetectable	Rituximab 2gr MMF 3 gr	15 mg/día	35	0
5 LES	Indetectable	Indetectable	Rituximab 2 gr MMF 2 gr	20 mg/día	18	0
6 LES	1 300 000	1 890 000	Rituximab 2 gr	15 mg/día	14	6
7 LES	Indetectable	Indetectable	MMF 2gr	5 mg/día	12	4
8 LES	Indetectable	Indetectable	MMF 2.5 gr	70 mg/día	8	4
9 LES	Indetectable	Indetectable	MMF 3 gr	2.5 mg/día	8	0
10 AT	326 000	38 900	MMF 3 gr	10 mg/día	AT Inactiva	AT Inactiva
11 AR	550 000	475000	Rituximab 2 gr	5 mg/día	AR DAS28=5.8	AR DAS28=2.6

Discusión.

Anteriormente los pacientes con infección por virus de Hepatitis C y alguna enfermedad reumática de origen autoinmune con actividad que requerían tratamiento inmunosupresor tenían mal pronóstico ya que el uso de dosis altas de corticoesteroides y otros fármacos como la ciclofosfamida están contraindicados. Sin embargo recientemente el uso de los nuevos fármacos como el rituximab y el mofetil micofenolato han mejorado su supervivencia.^{9, 10.}

Esto lo pudimos observar en nuestros pacientes, cuatro de ellos con diagnóstico de LES tratados con rituximab y mofetil micofenolato en combinación continuaron con una carga viral indetectable al menos 6 meses posterior al inicio del tratamiento.

En cuanto al uso de rituximab, dos pacientes con LES tuvieron incremento en su carga viral (uno con carga viral previamente indetectable presentó 2 440 000 copias y otro aumentó levemente de 1 300 000 a 1 890 000), sin embargo en el paciente con artritis reumatoide se mantuvo estable con una carga viral previa de 550 000 copias y posteriormente 476 000 copias, con disminución del DAS28 de 5.8 a 2.6, considerándose a los 6 meses en remisión de la enfermedad, tratada únicamente con metotrexate 10 mg por semana y sin esteroides. Además en todos los pacientes con LES se demostró eficacia con disminución en el SLEDAI a los 6 meses del tratamiento.

Nuestros pacientes tratados con mofetil-micofenolato permanecieron con carga viral indetectable y en la paciente con arteritis de Takayasu se presentó una disminución de la carga viral de 326 000 a 38 900 copias.

En los pacientes con LES, se demostró eficacia, el SLEDAI promedio por grupo antes del tratamiento fue de 16.8 (rango 8-35) y posterior al tratamiento de 3.1 (rango 0-14) con una $p < 0.002$.

Un paciente con LES que recibió únicamente rituximab, incremento su carga viral y siete de nueve pacientes permanecieron con carga viral indetectable con $p = 0.69$. Sin alcanzar significancia estadística debido al pequeño número de pacientes.

En nuestros pacientes se utilizaron diversas dosis de esteroides, la mayoría con dosis altas al inicio del tratamiento, con un promedio de 18.13 mg/día de prednisona, sin embargo éstas se disminuyeron en cuanto fue posible ya que puede ser considerado un factor confusor en cuanto a la leve elevación de la carga viral en nuestros pacientes.

El rituximab y mofetil micofenolato demostraron seguridad y eficacia tal como se ha reportado previamente en pacientes con trasplante renal y hepático ^{5,6}, sin embargo aun se requiere más experiencia para conocer la seguridad del uso de la terapia con rituximab, además se requiere investigar sobre el posible efecto antiviral del mofetil micofenolato en un mayor número de paciente ya que el único estudio a favor que existe es el de el uso de éste en pacientes con trasplante renal tratados con esteroides o ciclosporina y rechazo agudo. ⁶

Conclusión.

Aunque se requieren de mayores estudios el empleo MMF no aumenta la replicación viral y podría utilizarse en los pacientes con infección por VHC y enfermedades reumáticas que requieran inmunosupresores. El tratamiento con ambos fármacos no modifica la carga viral, en tanto que el empleo de rituximab solo puede aumentar la replicación viral en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Weitz IC. Treatment of immune thrombocytopenia associated with interferon therapy of hepatitis C with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab. *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):138-41.
2. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, Erman M, Kars A. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol.* 2006 Jun;28(3):211-4.
3. Fabrizi F, Martin P, Elli A, Montagnino G, Banfi G, Passerini P, Campise MR, Tarantino A, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and rituximab therapy after renal transplantation. *Int J Artif Organs.* 2007 May;30(5):445-9.
4. Hsieh CY, Huang HH, Lin CY, Chung LW, Liao YM, Bai LY, Chiu CF. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation after spontaneous remission in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2584-6.
5. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, Magee JC, Sung RS. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation.* 2008 Jun 15;85(11):1601-6.
6. Kornberg A, Küpper B, Wilberg J, Tannapfel A, Thrum K, Bärthel E, Hommann M, Settmacher U. Conversion to mycophenolate mofetil for modulating recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007 Dec;9(4):295-301. Epub 2007 May 19.
7. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus.* 2005;14 Suppl 1:s64-72.

8. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Cruess DF, Peters TG. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov;14(11):2908-18.
9. Fasola CG, Klintmalm GB. Hepatitis C and mycophenolate mofetil--a clarification. *Liver Transpl.* 2002 Jan;8(1):47-9.
10. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, Eghstesad B, Pokharna R, Fung JJ. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002 Jan;8(1):47-9.