



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD.
UMAE "DR ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**RESPUESTA AL ACIDO MICOFENOLICO COMO TERAPIA
DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON NEFROPATIA
LUPICA CLASE III, IV y V EN EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA Y REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ANA ELIZABETH RUIZ LOPEZ

ASESORES

DR. ALFREDO ALFARO MEJIA
DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ
DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS



MEXICO,

2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Enseñanza
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Ana Elizabeth Ruiz López
Residente de cuarto año de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Número de registro
R-2011-3501-60

INDICE

	Página
Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
Material y Métodos.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos	27

RESUMEN

Título: Respuesta al ácido micofenólico como terapia de mantenimiento en pacientes con nefropatía lúpica clase III, IV y V en el servicio de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza.

Objetivo: Describir la respuesta al Ácido Micofenólico como terapia de mantenimiento en pacientes con nefropatía lúpica (NL) en clase III, IV y V.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo en 56 pacientes con diagnóstico de NL clase III, IV y V confirmado por biopsia, quienes recibieron tratamiento de mantenimiento con Micofenolato de Mofetilo (MMF) al menos durante un mes en dosis de 1-3 gramos por día. La respuesta al tratamiento fue evaluada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología. El análisis estadístico se realizó mediante χ^2 de Pearson.

Resultados: el 83.9% de los pacientes fueron mujeres, con una edad promedio de edad de 32.8 ± 10.68 , se reportó NL clase IV en 76.8% de los casos. Se observó remisión completa en 32.1%, remisión parcial en 50% y recaída 17.9%. No se demostró una asociación significativa entre remisión parcial y/o completa y factores predictivos como edad menor de 50 años, falla renal al comienzo del tratamiento, presencia de comorbilidades, diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica, ser portador de NL clase IV o pertenecer al sexo femenino.

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio reportan una tasa de respuesta al tratamiento de mantenimiento con MMF similar a la mencionada en la literatura.

Palabras clave: micofenolato de mofetilo, nefropatía lúpica.

ABSTRACT

Title: Response to Mycophenolate Mofetil as maintenance therapy in patients with lupus nephritis class III, IV and V in the Internal Medicine and Rheumatology Department of the Hospital of Specialties from La Raza National Medical Center.

Objective: To describe the response to Mycophenolate Mofetil as maintenance therapy in patients with lupus nephritis class III, IV and V.

Material and Methods: A retrospective study that included 56 patients with lupus nephritis class III, IV and V confirmed by biopsy was performed in patients that received Mycophenolate Mofetil (MMF) 1-3 g/day as maintenance therapy for at least one month. The response to treatment was evaluated according to the American College of Rheumatology criteria. The statistics analysis was performed according to the Pearson Chi².

Results: We found 83.9% of cases were women, with a medium age of 32.8±10.68, lupus nephritis class IV was diagnosed in 76.8% of patients. The rate of patients achieving complete remission was 32.1%, partial remission 50% and that experienced relapse was 17.9%. We didn't found an association between ages less than 50 years, renal disease at the beginning of treatment, comorbidities presence, diabetes mellitus and systemic arterial hypertension, belong to feminine genre or to be a carrier of lupus nephritis class IV.

Conclusions: The results from this study show a rate of response to maintenance treatment with MMF similar to reported in literature.

Key words: Mycophenolate mofetil, lupus nephritis.

ANTECEDENTES

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica causada por la producción de anticuerpos y fijación al complemento de complejos inmunes que dan como resultado daño a tejidos. Debido a la producción de diferentes anticuerpos en los pacientes con LES, el daño a órganos y sistemas causa un amplio espectro de presentaciones clínicas, que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones¹. El riñón está comúnmente involucrado en el LES, del 60-80% de los pacientes desarrollan anormalidades en la orina o de la función renal en algún momento de su evolución clínica con evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos sugestivos de compromiso renal². Los cambios patológicos en el riñón en el LES pueden implicar a glomérulos, túbulos e intersticio, o vasos sanguíneos³.

La lesión renal en LES es debida tanto al proceso inflamatorio desencadenado por los mecanismos autoinmunes como a la respuesta de los diversos componentes del tejido renal a dicha inflamación. Es característica de la Nefropatía Lúpica (NL) la existencia de depósitos de complejos inmunes y de infiltrados celulares. Los depósitos de complejos inmunes pueden localizarse en el glomérulo, en los vasos y a lo largo de la membrana basal tubular; pueden ser debidos a la interacción de autoanticuerpos con antígenos renales o al atrapamiento renal de autoantígenos como inmunoglobulinas o nucleosomas sobre los que posteriormente se enlazan los autoanticuerpos. La falta de correlación entre el nivel de autoanticuerpos circulantes y la aparición o no de la enfermedad así como de su gravedad, indica que no todos los autoanticuerpos detectados en el LES son "nefritogénicos" y que la aparición de depósitos de complejos inmunes dentro del riñón depende de otros factores además de la tasa de autoanticuerpos circulantes. Los infiltrados celulares renales son debidos principalmente a linfocitos T y su localización es fundamentalmente intersticial. En respuesta a los depósitos de complejos inmunes y a la infiltración por linfocitos T, las células renales endógenas reaccionan con procesos de proliferación y de producción de citoquinas y quimocinas que contribuyen tanto a los procesos de inflamación como a la posterior aparición de fibrosis. La coexistencia por una parte de lesiones renales agudas correspondientes a fenómenos de inflamación y proliferación celular y por otra de lesiones crónicas de fibrosis caracterizan de forma decisiva las manifestaciones clínicas de la NL, la respuesta al tratamiento y la posible evolución hacia la insuficiencia renal irreversible⁴.

La clasificación de la NL más universalmente aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue formulada inicialmente en 1974⁵ y se modificó en 1982 y 1995^{6,7}. En el 2004 se formula una segunda clasificación propuesta de manera conjunta por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS), ésta conserva la simplicidad de la clasificación original de la OMS, pero tiene la ventaja de estandarizar los criterios patológicos y definir

con mayor precisión las diferencias entre las clases, además de ayudar a predecir el pronóstico⁸ (ver anexo III). Las 2 clasificaciones se basan totalmente en la evaluación de alteraciones glomerulares, en ninguna se individualizan las lesiones inflamatorias agudas y potencialmente reversibles con el tratamiento de las lesiones cicatriciales no susceptibles de ser tratadas, no realiza una cuantificación de dichas lesiones y no se incluye la patología tubulointersticial ni vascular. En un intento de paliar algunas de estas deficiencias se han desarrollado métodos semicuantitativos para analizar las lesiones renales a las que se les atribuye una mayor relevancia clínica y se ha intentado diferenciar las lesiones activas potencialmente reversibles de las inactivas correspondientes a cicatrices irreversibles. El método más aceptado es el descrito por Austin que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad⁹ (ver anexo IV).

Los pacientes con NL clase I no tienen evidencia clínica de enfermedad renal y su pronóstico es excelente. Los pacientes con NL clase II tienen mínima evidencia clínica de compromiso renal; un 25% de estos pacientes no presentan anomalías urinarias; en un 50% puede haber proteinuria, por lo general menor de un gramo en orina de 24 horas; algunos casos presentan hematuria microscópica y en un tercio de los casos existe disminución de C3 y C4 y aumento en los títulos de anti DNA; la hipertensión es poco frecuente y cuando está presente es de fácil control; este tipo de NL es de buen pronóstico. Los pacientes con NL clase III presentan evidencia clínica de compromiso renal, caracterizado por hematuria y/o proteinuria aislada o como un síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión arterial y sedimento urinario activo; hallazgos serológicos de actividad lúpica como la disminución de C3 y C4 y el aumento en los títulos de anti DNA se pueden presentar hasta en un 80%. Los pacientes con NL clase IV usualmente presentan enfermedad sistémica activa y la enfermedad renal con frecuencia domina el cuadro clínico, manifestándose en algunos casos como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El pronóstico es pobre, aún con tratamiento. El complemento se encuentra disminuido y los títulos de anticuerpos anti DNA están elevados; el sedimento urinario es activo (hematuria, cilindros hemáticos y otros cilindros celulares); generalmente todos los pacientes presentan proteinuria y en el 50 - 90% hay un síndrome nefrótico; la hipertensión arterial es común y la insuficiencia renal puede ser evidente hasta en el 82% de los casos. La NL clase V, membranosa pura, característicamente se presenta como un síndrome nefrótico; la proteinuria en rango nefrótico se presenta en el 60% a 70% de los pacientes; la actividad serológica es por lo general leve. La nefropatía membranosa pura se asocia con bajos índices de deterioro de la función renal. El síndrome nefrótico persistente es un riesgo para eventos cardiovasculares y tromboembólicos. La NL clase VI se manifiesta como una insuficiencia renal severa e hipertensión arterial en todos los casos; estos pacientes pueden tener hematuria microscópica y bajos niveles de una proteinuria crónica^{10,11,12}.

De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente de 0.5 g/día o >3+ si no se realiza cuantificación y /o cilindros celulares de eritrocitos, de hemoglobina, granulosa, tubulares o mixtos^{13,14} (ver anexo II).

La biopsia renal permite confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad de la enfermedad, el grado de cronicidad o daño y determinar el pronóstico y el tratamiento apropiado. El realizar una segunda biopsia permite evaluar hallazgos relacionados con la respuesta clínica, sin embargo, es necesario valorar el riesgo / beneficio que ofrece al paciente. Hay evidencias que apoyan el uso del examen de sedimento urinario para monitorizar el tratamiento de la nefritis lúpica. Los cambios en la proteinuria, la creatinina sérica, la concentración de anti-DNA y C3 sérico correlacionan con las recaídas renales y la respuesta al tratamiento, sin embargo, se debe señalar que estos estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica.¹⁵

La clasificación del ISN es el factor más importante para determinar el tratamiento en la nefritis lúpica. Los pacientes de Clase I y II pueden no requerir el uso de inmunosupresores, pero los pacientes deben ser monitorizados por el deterioro de los parámetros renales y puede necesitar biopsias repetidas. Para los de clase III y IV, los esteroides e inmunosupresores (Ciclofosfamida intravenosa o Micofenolato de mofetilo [MMF]) se recomiendan para el tratamiento inicial.

La inducción es un período de terapia intensiva con el objetivo de lograr una significativa y sostenida respuesta clínica en un paciente con enfermedad activa. La terapia de inducción, normalmente involucra el uso de Esteroides IV o VO así como Ciclofosfamida IV o MMF VO para pacientes con NL Clase III y IV. La duración del período de inducción varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, por lo general se debe continuar durante al menos 3 meses y puede ampliarse a 6 meses o más si el paciente persiste con enfermedad activa. En caso de proteinuria significativa, debe considerarse siempre la adición de un IECA o un ARA II para reducir la excreción de proteínas por orina y proteger la función renal.

El mantenimiento es un período de terapia menos intensiva posterior a un período de terapia de inducción en el que se alcanzó una respuesta parcial o completa, con el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad. En la terapia de mantenimiento usualmente se administran por vía oral corticoides, MMF o azatioprina (AZA) en dosis lo más bajas posible para mantener la respuesta. La terapia de mantenimiento también debe incluir el tratamiento de condiciones concurrentes, tales como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia¹⁶.

En el caso de la nefritis lúpica clase V de la OMS (membranosa) la combinación de corticosteroides y ciclosporina, MMF o ciclofosfamida como terapia inicial es efectiva para inducir una respuesta renal completa en muchos de los pacientes. Los regímenes más agresivos deberían ser reservados para pacientes que realmente son refractarios al tratamiento, con síndrome nefrótico

persistente o disminución de la función renal. Se ha encontrado que la ciclofosfamida y ciclosporina son efectivos en la inducción a la remisión de la proteinuria pero la ciclofosfamida ha resultado en remisiones más sostenidas. El papel del MMF requiere mayores investigaciones, su eficacia parece ser equivalente a los agentes inmunosupresores estándar y puede inducir remisión en algunos pacientes con resistencia a otros tratamientos inmunosupresores. Sin embargo, la alta tasa de recaídas y la falta de grandes ensayos clínicos aleatorizados excluyen el uso de MMF como tratamiento inicial para la nefropatía membranosa.¹⁷

El subcomité para la enfermedad renal del ACR ha establecido criterios de respuesta para Nefropatía Lúpica que incluyen la evaluación de la función renal mediante la tasa de filtración glomerular (TFG), los niveles de proteínas y las características del sedimento urinario. Así, se habla de mejoría de la función renal cuando existe un aumento del 25% en la TFG (asumiendo que la TFG de base es anormalmente baja: < 75 ml/min); función renal estable cuando se mantienen los valores TFG y empeoramiento de la función renal cuando se presenta disminución del 25% de la TFG estimada o presencia de enfermedad renal terminal. Los niveles de proteínas en orina se evalúan mediante la relación proteínas en orina/creatinina en orina. Los niveles de proteínas en orina se miden en una muestra de ésta y se calculan en gr/dl y el nivel de creatinina en orina se determina en mg/dl; así consideramos que existe mejoría cuando hay disminución de por lo menos un 50% de la relación proteínas en orina/creatinina urinaria, respuesta parcial cuando se cumple con los criterios de mejoría y la relación proteínas en orina/creatinina en orina es de 0,2 – 2,0 y respuesta completa cuando existen criterios de mejoría, y la relación proteínas en orina/creatinina en orina es $< 0,2$. Con respecto al sedimento urinario, el comité define mejoría como un cambio de un sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos por campo de alto poder, y/o ≥ 1 cilindro celular) a un sedimento urinario inactivo (≤ 5 eritrocitos por campo de alto poder, ≤ 5 leucocitos por campo de alto poder y ausencia de cilindros celulares) y empeoramiento cuando hay presencia de un sedimento urinario activo en un paciente cuyo sedimento urinario previo era inactivo, excluyendo otras posibles causas.¹⁸

El MMF es un medicamento utilizado en la NL. Es un éster derivado del ácido micofenólico (AMF), un débil ácido orgánico producido de la fermentación del hongo *Penicillium brevicompactum*, el cual inhibe a la enzima inosina 5-monofosfato deshidrogenada (IMPDH), actúa 5 veces más sobre la IMPDH tipo II, expresada en los linfocitos T y B activados, que sobre la isoforma tipo I que se expresa en otro tipo de células hematopoyéticas (incluyendo linfocitos en reposo).

El AMF disminuye los depósitos de nucleótidos purínicos de guanosina inhibiendo la proliferación de linfocitos y suprimiendo la respuesta mediada por células y la producción de anticuerpos; inhibe la glucosilación y la expresión de moléculas de adhesión y reclutamiento de linfocitos y monocitos en los sitios de inflamación; evita el reclutamiento de fibroblastos y la

proliferación de estos, disminuyendo la progresión de la enfermedad renal a fibrosis. Además, disminuye la producción de un cofactor requerido para la producción de óxido nítrico, la tetrahidrobiopterina, con lo que decrece su producción desacelerando la progresión de la aterosclerosis.¹⁹

El MMF tiene una biodisponibilidad oral de 94 % en voluntarios sanos. Después de su absorción a nivel gastrointestinal se desesterifica en su metabolito activo, el AMF, por esterasas renales, hepáticas y plasmáticas. El 97-98% del AMF se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y así se distribuye, aunque la fracción libre la que representa la forma activa. Se excreta a través de los riñones en forma de glucorónido. Su vida media es de 17.9 horas en voluntarios sanos. Los factores que pueden afectar su farmacocinética son la disfunción renal, hipoalbuminemia, acumulación de glucorónido y los niveles de hemoglobina.²⁰

La dosis usual recomendada se ha establecido entre 2 a 3 gr por día y debe ser ajustada de acuerdo a las características del individuo. Hasta el momento no se ha establecido claramente la dosis necesaria para inducción y mantenimiento, cual debe ser el ajuste de la dosis una vez que se ha alcanzado la remisión y cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados a nivel gastrointestinal son náusea, vómito y diarrea. Las infecciones más comunes son cistitis, infecciones de vías respiratorias superiores, bronquitis y celulitis. Se ha documentado infección por Herpes zoster y Citomegalovirus (en pacientes postransplantados). La frecuencia de neoplasia malignas en pacientes con LES es menor que en pacientes transplantados.²¹

El MMF es utilizado en pacientes trasplantados (transplante renal, pulmonar, cardiaco y de médula ósea). Se ha utilizado también en pacientes con LES con manifestaciones articulares, cutáneas, neurológicas, renales y vasculares. Otros de los usos clínicos del MMF incluyen vasculitis sistémicas (Granulomatosis de Wegener, Vasculitis cerebral, Vasculitis renal anti- MPO), artritis reumatoide, uveítis, epiescleritis, hepatitis autoinmune, miastenia gravis, resistencia a la insulina por anticuerpos, pénfigo bulloso y dermatitis atópica²².

Se han realizado varios estudios que tienen como finalidad comparar el uso de MMF con otros agentes inmunosupresores como ciclofosfamida y AZA para la inducción a la remisión.

Chan et al. evaluaron a 42 pacientes con nefropatía lúpica asignados de manera aleatoria para recibir MMF más prednisolona durante 12 meses o ciclofosfamida más prednisolona durante 6 meses seguido por AZA y prednisolona 6 meses, sin observar diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que presentaron remisión completa o parcial y recaídas (81% vs 76% respectivamente para remisión completa, 14% para ambos grupos en remisión parcial); encontrando únicamente menor tendencia a la presencia de infecciones en el grupo de MMF (19 vs 33%). La limitación de este estudio

fue que solo incluía población asiática.²³ Ginzler et al. encontraron que el tratamiento durante 6 meses con MMF más corticosteroide era superior a los pulsos de ciclofosfamida con corticoesteroides para la inducción a la remisión completa y parcial (22.5 vs 5.8% para remisión completa, 29.6% vs 24.6% para remisión parcial respectivamente); además de tener menor incidencia de infecciones. A diferencia del estudio previamente comentado, en éste más del 50% de la población incluida era de origen afroamericano quienes tienen una peor respuesta a ciclofosfamida.²⁴

En el 2009, Appel et al. llevaron a cabo un estudio multinacional comparando MMF y ciclofosfamida intravenosa en dos fases (inducción y mantenimiento) en pacientes con nefropatía lúpica clases III, IV y V, en éste estudio se incluyeron 28 pacientes mexicanos. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de respuesta, eventos adversos o infecciones entre ambos grupos, por lo que no se pudo comprobar la superioridad del MMF contra ciclofosfamida en pacientes con nefropatía lúpica clase IV.²⁵

Por el contrario, la terapia con MMF es una buena alternativa en pacientes que han tenido fallo terapéutico a la ciclofosfamida IV mensual, recaída o nefritis resistente, sin efectos colaterales graves. Demostrando además disminución significativa de los niveles de proteinuria, creatinina sérica y los niveles de anti DNA, así como del complemento sérico, principalmente C3²⁶⁻³².

En lo que se refiere al uso de MMF como terapia de mantenimiento, Contreras et al. evaluaron el uso de ciclofosfamida, AZA y MMF en 59 pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y Vb como terapia de mantenimiento durante 3 años (20 con ciclofosfamida, 19 con AZA y 20 con MMF), encontrando que la tasa de supervivencia libre de eventos (muerte o falla renal) a los 72 meses fue más alta en el grupo de MMF y AZA que en el grupo de ciclofosfamida. La incidencia de hospitalizaciones, amenorrea, infecciones, náusea y vómito fue significativamente menor en los grupos de AZA y MMF que en el grupo de ciclofosfamida.³³

Otro estudio que compara la eficacia de MMF vs AZA como terapia de mantenimiento para NL es el de Sahin et al. quienes incluyen a 32 pacientes en clases III, IV o V, con una media de seguimiento de 42.5 meses, en éste no se demuestran diferencias significativas en la elevación de los valores de creatinina sérica, recaídas, desarrollo de insuficiencia renal o eventos adversos.³⁴

Chan et al. realizaron un estudio en el cual 33 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa recibieron MMF más prednisolona y 31 ciclofosfamida-AZA más prednisolona durante un promedio de 63 meses, en ambos grupos más del 90% tuvieron una respuesta favorable al tratamiento(remisión parcial o completa); las tasas de supervivencia libre de recaídas en ambos grupos fueron similares presentando recaídas en 11 pacientes del grupo de MMF y 9 del grupo de ciclofosfamida-AZA. El tratamiento con MMF se asoció con menor número de infecciones y de pacientes que requirieron hospitalización por las mismas ($p < 0.013$ y 0.014 respectivamente). Cuatro

paciente en el grupo de ciclofosfamida– AZA presentaron falla renal o muerte a diferencia del grupo de MMF en el cual ninguno lo presento ($p < 0.062$ para el análisis de supervivencia).³⁵

El estudio MAINTAIN compara el uso de AZA vs MMF como terapia de mantenimiento, incluyó a 105 pacientes de 27 centros europeos con diagnóstico de NL clases III, IV, Vc o Vd, a quienes se administraron 3 pulsos diarios de metilprednisolona seguidos de corticoesteroides por vía oral y 6 pulsos de 500 mg de ciclofosfamida intravenosa. Posteriormente fueron aleatorizados para recibir AZA (2 mg/kg/día) o MMF (2 g/día) a partir de la semana 12. El tiempo medio de seguimiento fue de 48 meses. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de recaídas entre el grupo de MMF y AZA. Ambos medicamentos presentaron eficacia y perfil de toxicidad similares.³⁶

Laskari et al. analizaron el número de pacientes que presentaron remisión, remisión completa o recaída con el uso de MMF como terapia de mantenimiento durante un promedio de 29 meses. Ello reportaron una tasa de remisión de de 73%, con una tasa de remisión completa de 58% y de recaída de 12%. En 58% de los pacientes se observaron efectos adversos como infecciones, amenorrea, mielotoxicidad, complicaciones gastrointestinales, hipercolesterolemia, alopecia e intolerancia al medicamento. Ninguno de los pacientes desarrolló insuficiencia renal crónica o murió por alguna causa.³⁷

Sinclair et al. se encuentran desarrollando el Estudio para el Manejo de Lupus Aspreva (ALMS) cuyo objetivo es comparar la eficacia y seguridad del uso de MMF con corticoesteroides tanto para la inducción como para el mantenimiento. En este se incluyen pacientes con clase III, IV y V y se propone una media de seguimiento de 40 meses.³⁸

En algunos estudios se ha demostrado disminución significativa de los índices histopatológicos de actividad, sin tener cambios sobre el índice de cronicidad, así como de la actividad de lesiones inflamatorias³⁹.

Debido a que la prevalencia de la NL en la población mexicana es alta, al igual que el resto de la población hispana, y a que no existen estudios que evalúen el tratamiento de mantenimiento con MMF en pacientes lúpicos mexicanos consideramos necesario analizar cuál era la respuesta al MMF como terapia de mantenimiento en pacientes con nefropatía lúpica clase III, IV y V.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo, transversal, abierto en un centro único. Se revisaron los expedientes de pacientes de la consulta externa y hospitalizados del servicio de Medicina Interna y Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza, UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, que tuvieron diagnóstico de Nefropatía lúpica confirmada por biopsia renal y clasificada como tipo III, IV y V y que recibieron terapia de mantenimiento con Ácido Micofenólico(MMF) al menos durante un mes en dosis de 1-3 gramos por día, previamente estos pacientes tuvieron terapia de inducción a la remisión con ciclofosfamida, azatioprina o algún otro tipo de inmunosupresor.

Se excluyeron a los pacientes que recibieron tratamiento con MMF pero que lo suspendieron por presentar efectos adversos graves como intolerancia gástrica, leucopenia menor de 2000 leucocitos y procesos infecciosos, que abandonaron el tratamiento por iniciativa propia o con pérdida de seguimiento.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la fórmula para el cálculo de tamaño muestral para estimación de una proporción, considerando una prevalencia de 30%, un valor asociado al nivel de confianza de 1.96 y un error máximo permitido de 10%.

Se tomaron los siguientes datos: nombre completo, número de afiliación, edad, género, fecha de resultado histopatológico que comprobará Nefropatía Lúpica y tipo de la misma, tratamiento previo, inicio de terapia con Ácido Micofenólico, duración y dosis. Posteriormente se registraron niveles basales, a los 6, 12 y 24 meses de creatinina sérica, urea, depuración de creatinina, proteinuria, sedimento urinario, niveles de anti-DNA y creatinina urinaria para evaluar respuesta al tratamiento.

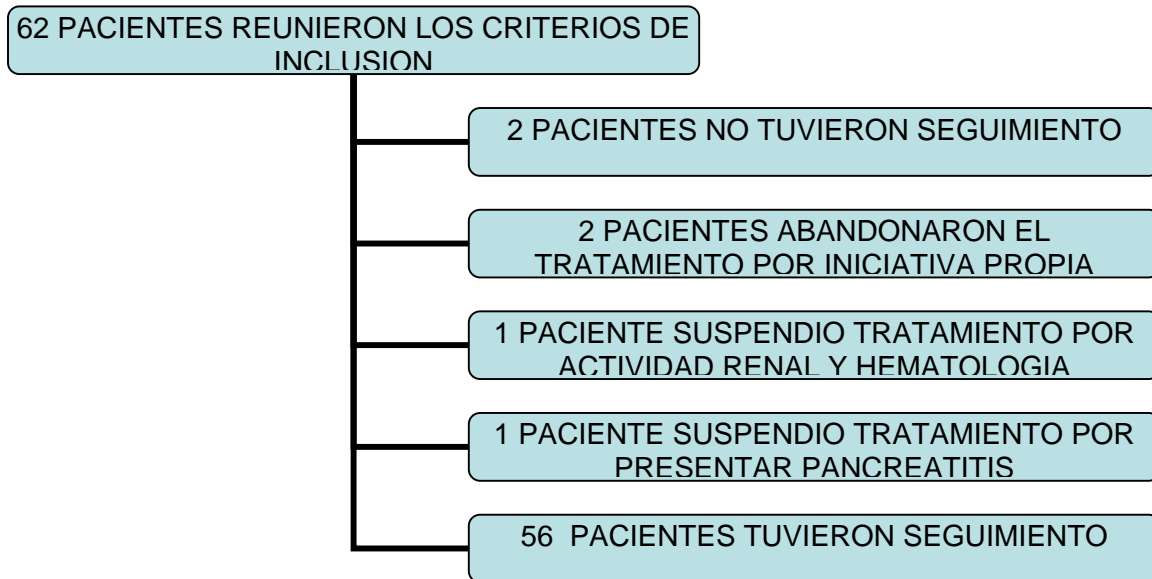
La respuesta al tratamiento fue evaluada de acuerdo a los criterios del ACR comentados en el anexo V, definiendo como tasa de recaída a los pacientes que presentaron una disminución del 25% de la tasa de filtración glomerular, un aumento en la proteinuria \geq al 50%, una relación de proteínas en orina - creatinina >2 y un sedimento urinario activo (>5 eritrocitos por campo de alto poder, >5 leucocitos por campo y/o ≥ 1 cilindro celular); como tasa de remisión completa un aumento del 25% de la tasa de filtración glomerular (asumiendo que la tasa es <75 ml/min), proteinuria menor de 500 mg en 24 h, una relación de proteínas en orina /creatinina <0.2 y un sedimento urinario inactivo (≤ 5 eritrocitos por campo de alto poder, ≤ 5 leucocitos por campo y ausencia de cilindros celulares); y como tasa de remisión de parcial la presencia de una tasa de filtración glomerular estable (con variaciones del 10% con respecto al valor inicial), una relación proteínas en orina / creatinina de 0.2-2, proteinuria menor a 3 g en 24 h y sedimento urinario inactivo (≤ 5 eritrocitos por campo de alto poder, ≤ 5 leucocitos por campo y ausencia de cilindros celulares)

Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS versión 19 para Windows. El análisis descriptivo se hizo con distribución de frecuencias, media, mediana, \pm desviación estándar, \pm rango intercuartílico de acuerdo al tipo de distribución y escala de medición de las variables estudiadas. Se analizó la asociación entre la remisión completa y/o parcial con factores predictivos como la edad menor de 50 años, falla renal al comienzo del tratamiento (depuración de creatinina menor de 60 ml/min), presencia de comorbilidades, diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica, ser portador de nefropatía lúpica clase IV y pertenecer al sexo femenino con análisis de riesgos, calculando razón de momios (OR), con intervalos de confianza del 95% mediante el método de Chi cuadrada de Pearson.

Por tratarse de un estudio de tipo retrospectivo no se requirió carta de consentimiento bajo información, los recursos materiales fueron proporcionados por los investigadores, no requiriendo financiamiento externo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

DIAGRAMA DE PARTICIPACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.



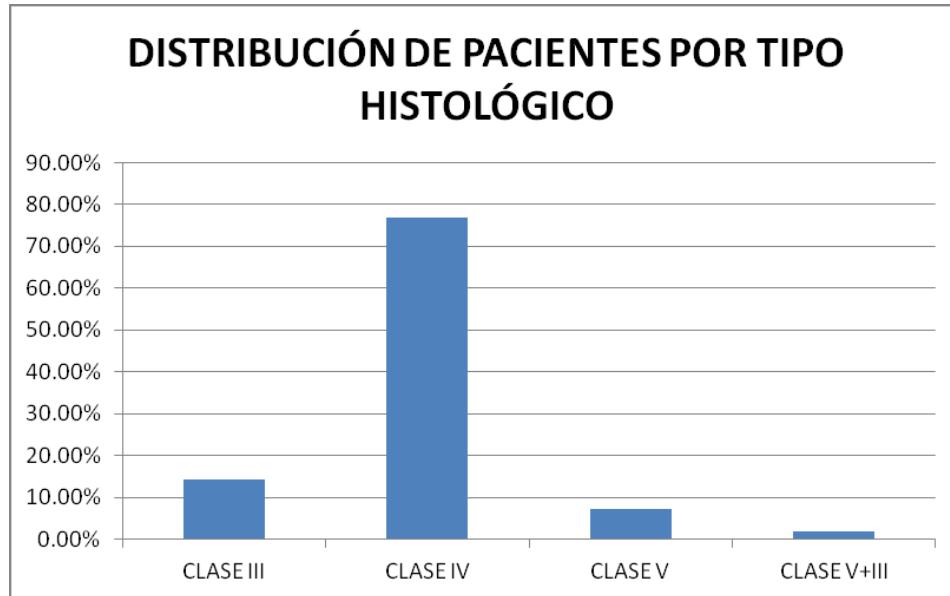
La distribución por edad y sexo se resume en la tabla 1.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

		Total	Porcentaje
SEXO	MASCULINO	9	16.1%
	FEMENINO	47	83.9%
		56	100%
EDAD	MEDIA		DESVIACIÓN ESTÁNDAR
	32.8		±10.68
	MÍNIMO		MÁXIMO
		17	65

De acuerdo al tipo histológico se encontraron 8 pacientes con nefritis lúpica clase III (14.3%), 43 pacientes clase IV (76.8%), 4 pacientes clase V (7.1%) y un paciente se clasificó como nefritis lúpica clase V+III (1.8%). (gráfica 1)

GRAFICA 1.



Al evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo a los criterios del ACR, se observó remisión completa en 18 pacientes (32.1%), remisión parcial en 28 pacientes (50%) y recaída en 10 pacientes (17.9%)(Gráfica 2).

GRAFICA 2



Las pruebas de función renal en los diferentes períodos de seguimiento se resumen en la tabla 2.

TABLA 2

	MEDIA	MEDIANA	RANGO INTERCUARTILICO	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIACION ESTANDAR
CREATININA						
Basal	1.0133	0.90	0.70-1.140	0.48	2.8	0.468
1-3 meses	1.0559	0.92	0.74-1.140	0.44	3.33	0.578
4-6 meses	1.0768	0.98	0.76-1.090	0.58	4.24	0.663
7-12 meses	1.1562	0.90	0.76-1.260	0.57	4.31	0.741
UREA						
Basal	46.2820	41.95	29.925-53.700	12.0	169.70	27.883
1-3 meses	45.2167	35.10	28.650-50.475	14.30	156.40	30.246
4-6 meses	37.9927	33.00	27.250-42.700	11.80	126.30	19.294
7-12 meses	39.9294	32.75	25.900-45.200	19.00	133.80	21.299
DEPURACION DE CREATININA						
Basal	85.118	83.400	52.625-115.270	18.29	161.82	38.788
1-3 meses	82.660	78.840	52.662-109.647	12.04	165.57	39.529
4-6 meses	75.256	70.050	51.170-91.100	15.90	179.57	35.142
7-12 meses	85.166	82.290	63.885-101.995	18.42	157.35	31.124
PROTEINURIA						
Basal	2.7286	1.4400	0.650-3.600	0.07	9.47	2.80
1-3 meses	2.0919	0.9250	0.275-3.350	0.02	9.34	2.417
4-6 meses	2.6514	1.0250	0.262-3.717	0	19.41	3.914
7-12 meses	2.2241	0.9100	0.410-2.975	0.07	14.90	3.101

Las comorbilidades se describen en la tabla 3. El 16.1 % de los pacientes no presentaron ninguna comorbilidad. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la hipertensión arterial

sistémica en el 32.1%; el síndrome de anticuerpos antifosfolípido en el 10.7%, el hipotiroidismo en el 7.1%, la dislipidemia y la epilepsia en el 3.6% de los pacientes.

En 7.1% de los pacientes se encontró hipertensión arterial sistémica asociada a hipotiroidismo, mientras que la hipertensión arterial sistémica asociada a diabetes mellitus y dislipidemia se observó en 5.4% de los pacientes en cada caso.

TABLA 3 . COMORBILIDADES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	18	32.1	32.1	32.1
DIABETES MELLITUS	1	1.8	1.8	33.9
HIPOTIROIDISMO	4	7.1	7.1	41.1
DISLIPIDEMIA	2	3.6	3.6	44.6
EPILEPSIA	2	3.6	3.6	48.2
SAAF	6	10.7	10.7	58.9
DM+HAS	3	5.4	5.4	64.3
HAS+HIPOTIROIDISMO	4	7.1	7.1	71.4
HAS+DISLIPIDEMIA	3	5.4	5.4	76.8
HAS+DM+SAAF	1	1.8	1.8	78.6
NINGUNA	9	16.1	16.1	94.6
HAS+SAAF	1	1.8	1.8	96.4
DISLIPIDEMIA+HIPOTIROIDISMO	2	3.6	3.6	100.0
Total	56	100.0	100.0	

Se analizó la relación entre remisión completa y /o parcial con los siguientes factores predictivos: edad menor de 50 años, falla renal al comienzo del tratamiento (depuración de creatinina menor de 60 ml/min), presencia de comorbilidades, diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica, ser portador de nefritis lúpica clase IV y pertenecer al sexo femenino, los resultados se detallan en la tabla 4. Ninguna de ellas mostro una asociación significativa.

TABLA 4. ASOCIACION ENTRE FACTORES PREDICTIVOS Y REMISION PARCIAL Y/O COMPLETA

	REMISIÓN COMPLETA			REMISIÓN PARCIAL		
	Razón de proporción	Intervalo de confianza	Valor de p	Razón de proporción	Intervalo de confianza	Valor de p
Edad menor de 50 años	0.964	0.08-11.15	0.944	0.533	0.04-5.63	0.481
Falla renal (DCr <60 ml/min)	0.928	0.271-3.286	0.944	1.1421	0.443-4.563	1.421
Presencia de comorbilidades	0.487	0.336-9.725	1.806	0.069	0.043-1.23	0.231
Presencia de HAS	0.129	0.131-1.31	0.415	1	0.35-2.85	1
Presencia de DM	0.693	0.222-9.6	1.45	0.693	0.24-1.013	1.56
Portador de nefritis lupica clase IV	0.322	0.49-8.46	2.03	0.211	0.131-1.603	0.459
Sexo femenino	0.14	0.522-39.4	4.53	0.275	0.507-10.18	2.27

DISCUSIÓN.

El objetivo del presente estudio era describir la respuesta al micofenolato de mofetilo como terapia de mantenimiento en pacientes con nefropatía lúpica clase III, IV y V de los servicios de Medicina Interna y Reumatología. Para ello, se revisaron los expedientes de 56 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, las pruebas de función renal registradas permitieron dar un seguimiento en promedio de un año, sin embargo, algunos pacientes recibieron tratamiento hasta por 5 años. La mayor parte tuvieron diagnóstico de nefropatía lúpica clase IV (76.8%), eran mujeres (83.9%) con una edad promedio de 32.8 ± 10.68 años. Se observó remisión completa en 32% de los pacientes, remisión parcial en 50% de los pacientes y recaída en 18 % de los pacientes.

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la hipertensión arterial sistémica, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido y el hipotiroidismo, la frecuencia de Diabetes mellitus fue baja (1.8%). Se analizaron algunos factores que pudieran contribuir a remisión parcial y/o remisión completa como la edad, el sexo, las comorbilidades, la presencia de falla renal al comenzar el tratamiento y el ser portador de nefropatía lúpica clase IV sin encontrarse alguna asociación significativa.

Existen pocos estudios en la literatura que evalúen la respuesta al tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) como terapia de mantenimiento, la mayor parte de ellos son estudios comparativos con otros fármacos como azatioprina o ciclofosfamida. De uno de ellos, el estudio Aspreva Lupus Management, aún no se reportan resultados (38). En la mayoría de los estudios revisados se reporta la tasa de recaídas, más que la tasa de remisión parcial y/o completa. Contreras et al reportaron una tasa de recaídas de 15.7%, su estudio incluyó 19 pacientes que recibieron tratamiento con MMF con clases III, IV y V (33); a diferencia del llevado a cabo por Chan et al quienes estudiaron 32 pacientes, reportando una tasa de recaídas de 34.3% (35). En el estudio Euro Lupus Maintain, con una muestra de 53 pacientes, se reportó una tasa de recaídas de 19% (36). En nuestro estudio se encontró una tasa de recaídas de 18%, la cual es similar a la reportada en este último estudio.

En cuanto a la tasa de remisión parcial y/o completa existen dos estudios que evalúan este aspecto. Sahin et al. evaluaron el tratamiento con MMF en 32 pacientes y encontraron una tasa de remisión completa de 58% y una tasa de remisión parcial de 22 % (34). En tanto que en el estudio de Laskari et al, se encontró una tasa de remisión completa al final del seguimiento de 58% y una tasa de recaídas de 12%, cabe destacar que éste último estudio es el único reportado en la literatura que sólo evalúa el tratamiento con MMF (37). En nuestro estudio la tasa de remisión completa fue de 32% y la de remisión parcial fue de 50%. Al analizar las diferencias entre el estudio de Laskari et al y el nuestro se observó que el número de pacientes con nefritis lúpica clase III y IV fue diferente, pues el

primero incluye solo 7 pacientes con nefritis lúpica clase IV a diferencia del nuestro en donde el número de pacientes incluido fue de 43. Como se ha descrito en la literatura éstos pacientes tienen una peor respuesta al tratamiento, lo que justificaría que se haya alcanzado una tasa de remisión completa menor.

Al comparar las pruebas de función renal de los pacientes incluidos en nuestro estudio, con los reportados en la literatura, se observó un resultado similar en cuanto a la cifra de depuración de creatinina, Laskari et al reporta una cifra promedio al final del seguimiento de 84 ml/min (el tiempo promedio de seguimiento fue de 29 meses) , Chan et al registran una cifra de 83 ml/min en promedio mientras que la cifra reportada en nuestro estudio es de 85 ml/min (35,37). Las cifras de creatinina reportadas también son similares a las reportadas en la literatura. Sin embargo, al analizar las cifras de proteinuria reportadas en la literatura se observan diferencias con lo encontrado en éste estudio, en general todos mencionan un claro descenso en el nivel de proteinuria que no se observó en nuestro caso; Laskari et al reportan una cifra de proteinuria al iniciar tratamiento de mantenimiento de 0.8 mg/dl y al final del seguimiento de 0.3 mg/dl, en el estudio Eurolupus Mantain la cifra de proteinuria era de 4 g al iniciar el tratamiento y de 1 g al año de tratamiento, Chan et al señalan un descenso desde 6 g al inicio del seguimiento hasta menos de 2 g al años, a diferencia de nuestro estudio en la cifra promedio inicial era de 2.72 g y al concluir un año de tratamiento de 2.22 g (35,36,37). Una de las razones por las que probablemente difiere el resultado es que en la mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio, la duración del tratamiento de inducción a la remisión fue por lo menos de 1 año e incluso en algunos casos además de completarse 12 pulsos mensuales de ciclofosfamida el tratamiento continuó con pulsos bimensuales o trimestrales , mientras que en la literatura el tiempo de duración del tratamiento de inducción a la remisión fue de 6 meses en la mayor parte de los casos, lo que justificaría una disminución mayor de las cifras de proteinuria.

En la literatura revisada no se describen como tal comorbilidades asociadas, únicamente se hace referencia a los pacientes con hipertensión arterial sistémica. No hay reportes de estudios en los que se hayan evaluado factores predictivos para respuesta a MMF por lo que estos dos puntos evaluados en el estudio no son susceptibles a comparación.

La principal limitante de nuestro estudio es ser de tipo retrospectivo. Por ello, en muchos de los casos el número de mediciones registradas fue diferente, algunos pacientes eran valorados por el médico tratante de forma mensual y en otros bimensual por ello fue necesario considerar intervalos amplios de seguimiento, más que mediciones en fechas específicas. Otro factor importante es que algunas ocasiones la evaluación de las diferentes pruebas de función renal no se realizó de forma completa, sobre todo por no llevarse a cabo la recolección de orina de 24 h para evaluar proteinuria y depuración de creatinina. Es importante señalar que no todos los pacientes recibieron tratamiento de

inducción a la remisión durante el mismo tiempo, en algunos el tratamiento de inducción a la remisión fue modificado para utilizar un segundo fármaco que permitiera alcanzar dicho objetivo. También cabe destacar que la dosis de MMF osciló entre 1-3 gramos y se ajustó de acuerdo a la evolución observada. Un aspecto que no puede ser evaluado de manera completa es el de los efectos adversos observados pues en los expedientes no siempre fueron registrados.

Sin embargo, es necesario destacar algunos puntos a favor, el primero es que el número de pacientes captados en el estudio fue alto comparado con la literatura, la mayor parte de los protocolos realizados previamente incluyen entre veinte y treinta pacientes; segundo: en nuestro trabajo se evaluó tanto la tasa de recaídas como la de remisión parcial y/o completa, a diferencia de otros en los que solo se evalúa recaídas o remisión de manera individual. Además, no se han reportado hasta el momento estudios que evalúen la respuesta de éste fármaco como terapia de mantenimiento en población mexicana (la mayoría incluyen población hispana y son realizados en otros países).

Por ello, considero que aún con las limitaciones previamente comentadas éste estudio aporta un panorama general de la respuesta al tratamiento con MMF como terapia de mantenimiento en un centro de referencia de tercer nivel, la cual es similar a la observada en otros países; evalúa la evolución de las pruebas de función renal encontrando resultados similares en cuanto la depuración de creatinina y creatinina sérica y una diferencia en las cifras de proteinuria. Además, se describen las comorbilidades asociadas más frecuentemente encontradas, algunas de las cuales podrían contribuir al deterioro de la función renal. Finalmente se descarta una asociación significativa entre los factores señalados en párrafos anteriores con la respuesta al tratamiento.

La mejor manera de corroborar los resultados reportados en éste estudio sería la realización de un estudio prospectivo en nuestra población, en donde incluso se agrupe a los pacientes de acuerdo al tratamiento de inducción a la remisión recibido, con la finalidad de igualar condiciones, se establezca un periodo de seguimiento, con mediciones en lapsos determinados y se evalúen tanto la evolución de las pruebas de función renal como los factores predictivos comentados.

CONCLUSIONES.

En conclusión, el presente estudio permitió evaluar la respuesta al tratamiento con MMF como terapia de mantenimiento, encontrando una tasa de recaída de 18%, de remisión parcial de 50% y remisión completa de 32% la cual es similar a la reportada en la literatura.

No se encontró asociación significativa entre la remisión parcial o completa con factores como la edad menor a 50 años, el sexo femenino, la presencia de comorbilidades, el ser portador de nefropatía lúpica clase IV, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y la falla renal (establecida como una función renal menor de 60 ml/min).

Los resultados en las pruebas de función renal realizadas fueron similares a las reportadas en la literatura, con excepción de la cifra de proteinuria lo cual no presentó tendencias similares a las observadas en otros estudios, probablemente debido a que la duración del tratamiento de inducción a la remisión en nuestros pacientes fue mayor al que se menciona en otros estudios.

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la hipertensión arterial sistémica, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido y el hipotiroidismo. Además destacó la asociación entre la hipertensión arterial sistémica con hipotiroidismo, diabetes mellitus y dislipidemia.

Nuestro estudio presenta como limitante el ser de tipo retrospectivo por lo que sería necesario realizar estudios de tipo prospectivo que permitan además de evaluar la respuesta al tratamiento, establecer que puedan factores predictivos que permitan elegir a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse con el uso de MMF más que con otro tipo de inmunosupresor.

BIBLIOGRAFIA

1. Grossman JM, Kalunian KC. The Definition and Classification. En Wallace D J, Hahn BH, Rhyner S, editores. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th Edition. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 16-20.
2. González LA, Vásquez GM, Uribe O. Nefropatía Lúpica: Presentación clínica, clasificación y tratamiento. Rev Colomb Reumatol 2006; 13 (4): 307 – 333.
3. Cook HT, Lightstone L. Systemic Lupus Erythematosus: Renal Involvement. En Mason J, Pusey Ch, Steen VD editores. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. 1st Edition. Johannesburg, South Africa: Elsevier; 2008. p. 465-78.
4. Sánchez – Vegazo Sánchez I, Teruel C, Menéndez J. Nefritis Lúpica. Rev Esp Patol 2002; 35 (3): 269 – 278.
5. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. J Lab Clin Med 1964; 63(4): 537 – 550.
6. Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. En Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases. 1st Edition. New York: Igaku-Shoin; 1982. p. 127-49.
7. Churg J, Bernstein J, Glassock R. Lupus nephritis. En Renal disease: Classification an atlas of glomerular disease. 2nd Edition. New York: Igaku-Shoin 1995; 151-79.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65: 521 – 530.
9. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 1984; 25 (4): 689 – 695.
10. Klippel JH. How to alter the course of lupus nephritis. J Musculoskeletal Dis 1988; 5: 29-43.
11. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. En Adu D, Emery P , Madaio M editores. Rheumatology and the kidney. 1a ed. New York: Oxford University Press; 1975. p.17-32.
12. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. En Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes I, Ruddy J, Sergent JS. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science: 2005. p. 1201-1224
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25 (11): 1271-1277.
14. Hochberg, MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus (letter). Arthritis Rheum 1997; 40: 1725

15. Bertsias G, Ioannidis JPS, Boletis J et al. EULAR recommendations for the management of Systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205.
16. Gordon C, Jayne C, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257 – 263.
17. Bertsias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis : let the treatment fit the patient. *Nature Clinical Practice* 2008; 4(9): 464-472.
18. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trial. *Arthritis and Rheumatism*, 2000; 54(2): 421-432.
19. Allison AC. Mechanisms of action of Mycophenolate Mofetil. *Lupus* 2005. 14; S2 – S8
20. Yong PFK, D´Cruz DP. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Biological Targets and Therapy* 2008 ; 2 (2) 297-310.
21. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus Erythematosus: an overview 2005; 14: s9 – s11.
22. Lipsky J, James J. Mycophenolate mofetil. *The Lancet* 1996; 348 (9038): 1357-1359
23. Chan TM, Li FK, Tang C, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1156-62
24. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2219 – 2228.
25. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–1112.
26. Daza L, Pérez S, Velasco U, et al. Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa. *Reumatol Clin*. 2006; 2(5):247-50
27. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 32: 318-322, 1998
28. Dooley MA, Cosio F, Nachman PH. Mycophenolate mofetil therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833 – 839.
29. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-217
30. Glicklich D, Acharya A: Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 318-322

31. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus Nephritis: treatment in mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004; 43 (3): 377 - 380
32. Mok CC, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 799–804
33. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 971-980
34. Sahin GM, Kiziltas S, Sahin S, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis. *Ren Fail* 2008; 30: 865-869.
35. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long – Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1076-1084.
36. Houssiau F, D´Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenilate mofetil for long- term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083-2089.
37. Laskari K, Mavragani CP, Tzioufas A et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: R208.
38. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, Wofsy D, Salomons N. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study(ALMS). *Lupus* (2007);16:972-980.
39. Ding L, Zhao M, Zou W, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study. *Lupus* (2004) 13, 113–118.

Glucosa										
Colesterol										
Colesterol HDL										
Colesterol VLDL										
Colesterol LDL										
Triglicéridos										
TA										

Comorbilidad:

Tipo: _____ Fecha de Diagnóstico: _____

Tratamiento Actual: _____

Última Biopsia Renal (fecha y reporte histopatológico):

ANEXO II

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES
<p>Eritema Malar</p> <p>Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos</p>
<p>Eritema Discoide</p> <p>Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento fácil. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica</p>
<p>Fotosensibilidad</p> <p>Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar</p>
<p>Úlceras Orales</p> <p>Ulceración Oral o nasofaríngea, por lo general indolora</p>
<p>Artritis</p> <p>Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame</p>
<p>Serositis</p> <p>Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote pleural; evidencia de derrame pleural</p> <p>Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico</p>
<p>Alteración Renal</p> <p>Proteinuria Persistente de más de 0.5g/día o >3+ si no se realiza cuantificación</p> <p>Cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulados, tubulares o mixtos</p>
<p>Alteración Neurológica</p> <p>Convulsiones en ausencia de medicamentos capaces de producirlas o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico.</p> <p>Psicosis en ausencia de medicamentos capaces de producirla o alteraciones metabólicas conocidas, conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico.</p>
<p>Alteración Hematológica</p> <p>Anemia Hemolítica</p> <p>Leucopenia <4 000/mm³ (total) en dos o más ocasiones</p> <p>Linfopenia <1 500/mm³ en dos o más ocasiones</p> <p>Trombocitopenia <100 000/mm³ en ausencia de medicamentos capaces de producirla</p>
<p>Alteración Inmunitaria</p> <p>Anticuerpos contra ADN nativo en títulos anormales</p>

Anti-SM (musculo liso)

Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado sobre un nivel sérico anormal de Anticuerpos Anticardiolipinas IgG o IgM, Resultado positivo de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o Prueba VDRL falsa positiva por lo menos por 6 meses y confirmada por pruebas de inmovilización del Treponema Pallidum o absorción de anticuerpos fluorescentes.

Anticuerpos Antinucleares

Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en algún momento, en ausencia de medicamentos que se puedan asociar con síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANEXO III

Tabla 5. Clasificación de la NL. Internacional Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003. Weening JJ y cols⁶⁷.

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulo normal por ML, y presencia de depósitos inmunes mesangiales por IF.
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matrix mesangial por ML, con depósitos inmunes mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o ME, pero no por ML.
Clase III Clase III(A) Clase III(A/C) Clase III(C)	Nefritis lúpica focal Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Lesiones activas: NL proliferativa focal. Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante. Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.
Clase IV Clase IV-S (A) Clase IV-G (A) Clase IV-S (A/C) Clase IV-G (A/C) Clase IV-S (C) Clase IV-G (C)	Nefritis lúpica difusa Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta $\geq 50\%$ de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular. Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas: NL proliferativa global difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa. Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por ML, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV. La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
Clase VI	Nefritis lúpica esclerótica avanzada $\geq 90\%$ de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

ANEXO IV

Tabla III. Índice de actividad y cronicidad (Austin, 1984)

Índice de actividad (0-24)	
Hipercelularidad endocapilar	(0-3)
Infiltración leucocítica	(0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/kariorresis	(0-3) x2
Semilunas epiteliales	(0-3) x2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de cronicidad (0-12)	
Esclerosis glomerular	(0-3)
Semilunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

ANEXO V

Table 1 The ACR renal response criteria (ACR 2006) state that all LN trials should use a minimum of four endpoints

<i>Parameter</i>	<i>Summary definition</i>
Renal function	Estimated GFR, calculated by the MDRD or Cockcroft Gault equations Worsening is defined as a 25% decline in GFR, and improvement is a 25% increase above baseline (if baseline was abnormal) Complete response is defined as normality (>90 mL/min/1.73 m ²)
Urinary protein	Measured by a spot urinary PCR Worsening is a 100% increase, improvement is a 50% decrease from baseline Partial response is defined as a ratio of 0.2–2.0 mg/mg and a complete response is a ratio of <0.2 mg/mg
Urinary sediment	Active disease is classed as >5 RBC/hpf and >5 WBC/hpf and/or ≥ 1 cellular cast Inactive disease is ≤ 5 RBC/hpf, ≤ 5 WBC/hpf and no cellular casts Improvement is defined as a change from active to inactive sediment, whereas worsening is a change from inactive to active
Adverse events	To be classified according to standard protocols

Abbreviations: hpf, high-power field; MDRD, modification of diet in renal disease; PCR, protein/creatinine ratio; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.