

Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa

Leonel Daza^a, Salvador Pérez^b, Ulises Velasco^b y Martha Hernández^a

^aUnidad de Investigación Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS. León Guanajuato. México.

^bDepartamento de Reumatología. Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS. León Guanajuato. México.

Objetivo: Evaluar el uso del micofenolato de mofetilo (MMF) en pacientes con nefropatía lúpica (NL) y fracaso al tratamiento inicial con ciclofosfamida intravenosa (i.v.), durante un período de 12 meses.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 11 pacientes con NL. La dosis de MMF fue de 1,5-2 g/día. Se midieron la depuración de creatinina, creatinina sérica y proteinuria en orina de 24 h; asimismo, se anotaron los episodios adversos con el tratamiento durante los 12 meses.

Resultados: La proteinuria basal disminuyó con MMF de 1,63 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-2,5) a 0,93 g/l (IC del 95%, 0,1-1,62) en el doceavo mes, con un valor de $p = 0,04$. La depuración de creatinina tuvo una tendencia a la mejoría, sin embargo no hubo diferencia estadística, 69,2 (IC del 95%, 51,4-87,4) frente a 79,29 ml/min (IC del 95%, 49,2-109,3), con una $p = 0,90$. Las demás variables no mostraron diferencias significativas. Los pacientes que no respondieron a MMF tuvieron los índices de cronicidad más altos que los pacientes con respuesta buena o regular.

Conclusión: El MMF a dosis de 1,5-2,0 g/día es una buena alternativa en la NL con bajos índices de cronicidad y con fallo a la ciclofosfamida i.v., sin efectos colaterales graves.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Micofenolato mofetilo. Ciclofosfamida. Lupus eritematoso generalizado.

failure to intravenous cyclophosphamide over a 12-month follow-up.

Patients and methods: Eleven patients with LN were included. MMF doses ranged from 1.5-2 grams per day. In all patients, 24-h urinary protein excretion, creatinine clearance, and serum creatinine were evaluated.

Treatment-related adverse effects were recorded over the 12-month follow-up.

Results: Basal proteinuria decreased from 1.63 g/L (95% CI: 0.78-2.5) to 0.93 (95% CI: 0.1-1.62) g/L at the end of the follow-up period ($p = 0.04$). Creatinine clearance showed a tendency to improve but no statistically significant differences were found, 69.2 (95% CI 51.4-87.4) vs. 79.29 (IC 95% 49.2-109.3) ml/min, respectively; $p = 0.90$. No significant differences were found in the remaining variables. Patients without response to MMF had a higher chronicity index than those with good or average response.

Conclusion: MMF doses of 1.5-2 grams per day are a good alternative in LN patients without response to intravenous cyclophosphamide and a low chronicity index. No severe adverse effects were found.

Key words: Lupus nephritis. Mycophenolate mofetil. Cyclophosphamide. Systemic lupus erythematosus.

Mycophenolate mofetil in lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide

Objective: To evaluate the use of mycophenolate mofetil (MMF) in lupus nephritis (LN) patients with prior

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmunitaria dependiente de células B, que se caracteriza por la producción de múltiples autoanticuerpos específicos que son dirigidos a antígenos nucleares tales como ADN e histonas. El LES afecta predominantemente a mujeres jóvenes^{1,2}. La nefritis lúpica (NL) es la manifestación clínica más común del LES^{3,4}, su prevalencia varía entre el 35 y el 70% de los pacientes con LES, además estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal^{5,6}. La presencia de los inmunocomplejos dentro del penacho glomerular ha sido uno de los elementos clave para desencadenar el

Correspondencia: Dr. L. Daza.
Unidad de Investigación Clínica.
Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS
Blvd. A. López Mateos e Insurgentes, s/n.
Colonia, Moderna. 37480 León Guanajuato. México.
Correo electrónico: leonel.daza@imss.gob.mx y daza62o8@hotmail.com

Manuscrito recibido el 3-10-2005 y aceptado el 28-6-2006.

proceso inflamatorio visto en la nefropatía por LES, con la producción subsiguiente *in situ* de mediadores de inflamación como la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y moléculas de apoptosis como FAS-L; el episodio inflamatorio crónico ocasiona la formación de las denominadas medias lunas y las características alteraciones de hialinización tubular e intersticial vista en esta enfermedad^{7,8}.

Estudios controlados de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos mostraron que la terapia con ciclofosfamida intravenosa (i.v.) fue la más efectiva para la nefropatía lúpica proliferativa, sin embargo los episodios infecciosos y la presencia de insuficiencia gonadal en edades tempranas han sido algunas de las complicaciones vistas con este tratamiento^{9,10}. Durante los últimos 4 años, el micofenolato de mofetilo (MMF) ha emergido como una alternativa para el tratamiento de la NL. El MMF es un profármaco y su metabolito activo es el ácido micofenólico (AMF), un potente inhibidor de la enzima inosina 5-monofosfato deshidrogenada (IMPDH), que interfiere con la proliferación de linfocitos B y T. Después de su administración oral, la absorción y conversión del profármaco en la primera media hora es aproximadamente del 50% y la concentración pico se alcanza alrededor de 1 h posterior a su ingestión. La unión del fármaco a las proteínas séricas disminuye en condiciones de una función renal pobre, y de hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia¹¹. El AMF suprime la producción de citocinas inflamatorias, óxido nítrico y la deshidrogenasa láctica (DHL) en los macrófagos^{12,13}. Contreras et al¹⁴, mostraron que la terapia con una dosis de mantenimiento entre 1-3 g/día de MMF después de la terapia con ciclofosfamida i.v. fue mejor que el mantenimiento con ciclofosfamida i.v. cada 4 meses. Otros estudios han mostrado que la terapia con MMF como terapia inicial mejora la NL, con la disminución de la proteinuria y la mejora de las variables fisiológicas de los pacientes con NL¹⁵.

En este contexto, nuestro objetivo fue evaluar en pacientes con NL y fallo del tratamiento inicial con ciclofosfamida i.v., la terapia con MMF durante un seguimiento de 12 meses.

Pacientes y métodos

Estudio experimental abierto, en el que se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)¹⁶ y nefritis secundaria definida como proteinuria persistente > 0,5 g/l, en una muestra de orina de 24 h, y la presencia de cilindros hialinos en el examen general de orina. Los pacientes incluidos tuvieron fallo previo al uso de ciclofosfamida i.v.; el fallo del tratamiento se definió como la no disminución de la proteinuria en al menos un 50% de los valores iniciales, un aumento en la

creatinina sérica de 0,4 mg/dl, en relación con la basal, aumento en la presión arterial (PA) diastólica (PAD) o sistólica (PAS) de 10 mmHg en relación con la basal. En 10 pacientes se efectuó biopsia renal. Para este estudio se definió "buena respuesta" al fármaco si la proteinuria disminuyó a menos de 0,5 g/l en una muestra de orina de 24 h, "regular" si al menos hubo una disminución de un 50% de los valores iniciales de la proteinuria y "mala" si no hubo mejoría de la proteinuria o ésta aumentó. Los pacientes incluidos en el estudio no tuvieron evidencia de proceso infeccioso aparente y las mujeres incluidas en el estudio no estaban embarazadas. La dosis de MMF administrado fue de 1,5 a 2 g/día, durante 12 meses, la dosis se fraccionó en 2 tomas, una por la mañana y una por la noche; además, los pacientes continuaron con su dosis habitual de mantenimiento con prednisona 10 a 20 mg/día. La PA se evaluó cada 3 meses mediante un esfigmomanómetro de mercurio. La biometría hemática, creatinina sérica, depuración de creatinina, albúmina en orina de 24 h y albúmina sérica se evaluaron cada 3 meses. Las fracciones del complemento se cuantificaron cada 3 meses. Las variables bioquímicas se midieron automáticamente con un aparato Vitros 950 (Ortho-Clinical Diagnostic, Jonson & Jonson Co.). Las fracciones del complemento se midieron en un nefelómetro Beckman Brea CA. El estudio fue aprobado por el comité local de ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad Bajío, IMSS, León Guanajuato, y los pacientes firmaron un consentimiento informado, de acuerdo a los lineamientos de la ley general de Salud para los Estados Unidos Mexicanos y con los principios de la declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Se efectuó estadística descriptiva para las variables demográficas y fisiológicas renales; para evaluar las diferencias entre los valores basales y los valores a los 6 y 12 meses para la proteinuria se realizó una prueba de Kruskal-Wallis y para los valores de la depuración de creatinina y creatinina sérica se usó una prueba de ANOVA.

Resultados

La edad media de los pacientes ingresados en el estudio fue de $25,3 \pm 8,85$ años, las características generales de los pacientes en estudio se muestran en la tabla 1. De los 11 pacientes estudiados, 6 tuvieron una buena respuesta al fármaco, 3 regular y 2 mala (2 con una evolución > 6 años de la NL). A 10 pacientes se les realizó biopsia renal, de los cuales: 6 mostraron una glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV) de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en 4 una glomerulonefritis proliferativa focal (tipo

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con nefritis lúpica y uso de micofenolato de mofetilo (MMF) al inicio del tratamiento

Edad (años)	25,3 ± 8,85
Peso (kg)	60 ± 17,5
Talla (cm)	152,7 ± 7,75
IMC (kg/m ²)	26,1 (22,6-29,6)
PDN (mg/día)	14,3 ± 7,76
MMF (mg/día)	1.593,75 (1.393,9-1.793,6)
PAS (mmHg)	113,3 ± 12,3
PAD (mmHg)	73,3 ± 9
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,35
Depuración de creatinina* (ml/min)	69,2 ± 36,3

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PDN: prednisona dosis día.

*Depuración de creatinina en orina de 24 h.

Los valores se expresan como medias y desviación estándar o medias e intervalos de confianza al 95%, según el caso.

TABLA 2. Valores de los índices de actividad y cronicidad en la biopsia renal, tipo de glomerulopatía y proteinuria en los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo

Paciente	Edad	Tipo de nefropatía	Índice de actividad	Índice de cronicidad	Proteinuria basal	Proteinuria final
1	23	tipo IV	5	2	5,4	0,3
2	28	N/R	N/R	N/R	0,5	0,8
3	19	tipo IV	4	5	1,8	1,6
4	31	tipo IV	9	1	1,4	0,0
5	36	tipo III	3	2	1,1	0,3
6	21	tipo IV	3	2	4	2,3
7	26	tipo III	3	1	0,8	0,0
8	12	tipo IV	17	8	3,1	3,8
9	35	tipo III	5	1	0,5	0,0
10	16	tipo III	2	3	1,4	0,0
11	39	tipo IV	4	1	0,5	0,9

TABLA 3. Valores a los 0, 6 y 12 meses en relación con los valores de proteínas en orina de 24 h, variables fisiológicas renales y presión arterial en pacientes con nefritis lúpica y micofenolato de mofetilo

	0	6	12	p
Proteínas urinarias (g/l)	1,63 (0,78-2,49)	1,46 (0,51-2,4)	0,6 (0,1-1,55)	0,04
Depuración de creatinina* (ml/min)	69,2 ± 36,3	73,9 ± 35,9	79,29 ± 44,7	0,90
Creatinina sérica (mg/dl)	0,91 ± 0,35	0,97 ± 0,38	0,91 ± 0,38	0,99
PAS (mmHg)	113,33 ± 12,3	118 ± 21,11	114,16 ± 21,51	0,35
PAD (mmHg)	73,33 ± 9	74,93 ± 11,92	77,33 ± 14,70	0,39
Albumina sérica	3,4 (3,1-3,7)	3,2 (2,8-3,6)	3,5 (3-3,9)	0,52

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Depuración de creatinina en orina de 24 h.

Los valores para las proteínas en orina de 24 h y albúmina sérica se expresan como medianas e intervalos de confianza del 95%; para la depuración de creatinina, creatinina sérica, PAS y PAD, los valores se expresan como medias y desviación estándar.

III). De los pacientes con mala respuesta al tratamiento, en uno no se realizó biopsia renal y en los otros 2 se encontraron índices de cronicidad elevados, en contraste con los que tuvieron buena y regular respuesta. La relación de los índices de actividad y cronicidad con la respuesta a la proteinuria se muestran en la tabla 2. Se presentaron efectos colaterales en 2 pacientes que obligaron a la disminución de la dosis del fármaco: en uno de ellos por leucopenia < 3.000 glóbulos blancos por ml, y en el otro por una infección de vías aéreas superiores; ambos episodios mejoraron al disminuir la dosis de 2 a 1 g/día, el resto de pacientes toleró adecuadamente el fármaco.

Al evaluar al grupo de pacientes en tratamiento con MMF, se observó una disminución en la proteinuria en orina de 24 h, de los valores basales de 1,63 (0,78-2,49)

a los valores de 0,6 (0,1-1,55) posterior a 12 meses de tratamiento, con un valor significativo de $p = 0,04$. Los valores de la PAS, PAD, albúmina sérica y proteinuria en orina de 24 h durante el período de estudio no mostraron diferencias significativas (tabla 3).

Los valores del completo sérico C3, tanto al mes 0 como al mes 12 no presentaron modificaciones: $99,2 \pm 38,4$ frente a $90,9 \pm 22,2$, respectivamente.

Discusión

El uso de la ciclofosfamida i.v. permanece como el tratamiento de elección para NL, con altas tasas de mejoría clínica, sin embargo hay pacientes en los cuales hay fallo en este esquema terapéutico, por lo que evaluar el

uso de otras terapias alternas es justificable. El MMF en NL ha mostrado beneficios clínicos en la gran mayoría de estudios que se han reportado, con menores efectos colaterales que la terapia habitual con ciclofosfamida i.v. mensual¹⁷. En nuestro estudio, no se encontraron efectos colaterales severos que pusieran en peligro la vida del paciente. Durante el año de seguimiento en estos pacientes, se encontró que un 81% de los evaluados tuvo una respuesta buena o regular con el uso del fármaco, con una disminución en la proteinuria estadísticamente significativa a los 12 meses en los 11 pacientes, y una tendencia a mejorar la depuración de creatinina, aunque esta última no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, habría que mencionar que, a pesar de esta mejoría clínica y estadística de la proteinuria como grupo, sólo en 6 de los 9 pacientes, la proteinuria disminuyó a menos de 0,5 g/l y en 2 pacientes hubo fallo del tratamiento. En los 2 pacientes que tuvieron fallo del tratamiento, los índices de cronicidad fueron los más elevados. Aun cuando el fármaco mejoró la proteinuria en el grupo total, sólo el 54% de los pacientes tuvieron una buena respuesta, y la proteinuria bajó a menos de 0,5 g, y un 27% una respuesta regular, y la proteinuria disminuyó al menos un 50% de los valores iniciales. De acuerdo a los datos anteriores, valdrá la pena hacer algunas consideraciones en el uso del MMF en la NL. Nosotros arbitrariamente conformamos 3 grupos puesto que, a pesar de poder definirse como buena respuesta a la terapia una disminución del 50% en la proteinuria, se ha demostrado que la presencia de proteinuria sostenida induce daño tubular¹⁸, por lo que una buena respuesta sólo podría definirse como la disminución de los valores de proteinuria a un rango < 0,5 g en una muestra de orina de 24 h. La evolución prolongada de la enfermedad (mayor de 6 años) y el alto índice de cronicidad evaluado en la biopsia renal, influyeron en la mala respuesta de 2 de nuestros pacientes. Basándose en lo anterior, la información de la biopsia renal para obtener los índices de actividad y cronicidad continúa siendo primordial en el pronóstico de estos pacientes¹⁹. De igual forma, los pacientes con fallo del tratamiento tuvieron un mayor tiempo de evolución con la NL. Bujais et al²⁰, han mencionado la importancia de tomar en cuenta el tipo de afección inicial en el LES y el tiempo de evolución de la manifestación inicial, ya que estos 2 factores tienen implicaciones pronósticas. Mejores resultados terapéuticos podrían obtenerse si el fármaco se usa en etapas tempranas como primera opción terapéutica. La mayoría de estudios que han evaluado el MMF en NL son estudios abiertos^{21,22}, y faltan estudios con un número mayor de pacientes, doble ciego y en etapas tempranas de la enfermedad para darle valor a este fármaco como primera opción de tratamiento en la NL, también hay que tener en cuenta que el coste de la terapia con MMF es mayor que el de la terapia habitual con ciclofosfamida mensual i.v. La

evidencia actual sugiere el uso del MMF en la NL con bajos índices de cronicidad como una buena alternativa en pacientes que han tenido fallo terapéutico a la ciclofosfamida i.v. mensual, sin efectos colaterales graves, usualmente relacionados con procesos infecciosos y leucopenia.

Bibliografía

- Carroll MC. The lupus paradox: Natural immunity is protective against disease. *Kidney Int.* 2004;65:1540.
- Pisetski D. Systemic lupus erythematosus, epidemiology, pathology and pathogenesis. En: Klippel J, editor. *Primer on the rheumatic diseases.* Atlanta Georgia: Arthritis Foundation Ed.; 1997. p. 246-51.
- Martins L, Rocha G, Rodríguez A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol.* 2002;57:114-9.
- Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis.* 2000;35:904-14.
- Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastián G, Gil A, Lavilla P, et al; and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 1993;72:113-24.
- Abu Shakra M, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995;22:1259-64.
- Herrera-Esparza R, Barbosa O, Villalobos H, Avalos E. Renal expression of IL-6 and TNF alpha genes in lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7:134-8.
- Badillo-Almaraz I, Daza L, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Glomerular expression of FAS ligand and BAX mRNA in lupus nephritis. *Autoimmunity.* 2001;34:283-9.
- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614-9.
- Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125:549-57.
- Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinetics.* 1998;34:429.
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000;47:85.
- Jonsson CA, Carlsten H. Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses production of pro-inflammatory cytokines, nitric oxide, and LDH in macrophages. *Cell Immunol.* 2002;216:93-101.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Leonz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004;350:971-80.
- Cross J, Dwomoa A, Andrews P, Burns A, Gordon C, Main J, et al. Renal Association Clinical Trials Subcommittee. Mycophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100:c92-100.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:59-64.
- Hill G, Delahousse M, Nochy D, Mandet CH, Bariéty J. Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2001;60:1893-903.
- Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7:611-7.
- Bujais S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortés J, et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:859-65.
- Ding L, Zhao M, Zou W, Liu Y, Wang H. Mycophenolate mofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study. *Lupus.* 2004;13:113-8.
- 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;16:1076-84.