

TERAPIA DE RESCATE CON MICOFENOLATO MOFETIL EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA

RESCUE THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS PATIENTS
WITH MICOPHENOLATO MOFETIL

**Viviana B. Pretini, Gastón F. Avila López, Ana M. Sesín, Beatriz H. Dotto,
Marcelo Sanchez Freytes, Jorge Sesín, Juan C. Vergottini.**

Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Nacional de Clínicas,
Universidad Nacional de Córdoba

Servicio de Reumatología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba

ANTECEDENTES

La terapia a largo plazo con ciclofosfamida combinada con esteroides mejora la sobrevida renal en pacientes con Nefritis Lúpica Proliferativa, pero con efectos tóxicos considerables. En años recientes, el Micofenolato Mofetil (MMF) un inmunosupresor usado en trasplante, parece ser efectivo en casos selectos de Nefritis Lúpica.

Métodos

Describiremos 6 pacientes con Nefritis Lúpica clase IV y V según OMS que por distintas razones debieron ser tratados con MMF como droga de rescate. El mismo estabilizó la función renal, controló la actividad del LES y permitió la disminución o suspensión del corticoide.

Resultados

En tres casos se logró remisión completa, dos presentaron remisión parcial y tuvimos un fracaso por plaquetopenia y leucopenia severa con sepsis grave a punto de partida de una neumopatía; en este paciente se suspendió el tratamiento. Uno de ellos presentó un herpes zóster que se trató con Aciclovir y la suspensión transitoria de MMF.

Conclusión

EL MMF fue efectivo para conseguir remisiones en la NL y mantener inactivo el LES, por lo que se lo debiera considerar como terapia de rescate, o bien para tratamiento de mantenimiento luego

de la inducción con ciclofosfamida, o directamente como terapia de inducción en aquellos pacientes donde la fertilidad es un factor importante. Seguimientos a largo plazo de las pacientes son necesarios para evaluar su efectividad en la sobrevida renal, como ya ha sido demostrado con la Ciclofosfamida.

BACKGROUND

Long term cyclophosphamide combined steroids therapy improves renal survival in patients with Proliferate Lupus Nephritis, with considerable toxic effects. In lately years MMF, a immune suppressor used in transplant, seems to be effective in selected cases of Lupus Nephritis.

Methods

We will describe six patients with Lupus Nephritis class IV and V (OMS Classification), that what different causes they must be treated with MMF like rescue drug. This stabilizes the renal function, controls LES activity and allows reductions or end of corticoids.

Results

In tree cases we achievement total remission, two show partial remission and we had a fail because plaquetopenia and severe leucopenia with serious sepsis to give rise to neumopatya; this patient broke off the treatment. One presented Zoster

Herpes that was treated with Aciclovir and temporary treatment break off.

Conclusion

MMF was effective to get remission in NL and maintain inactive LES, so it must be considering as rescue therapy, or maintenance treatment after cyclophosphamide induction. In patients where fertility is important must be considering like elective drug. Is necessary long time patients follow up to asses' effectiveness in renal survival, like cyclophosphamide.

Key words: Micofenolato mofetil, Lupus Nephritis, rescue treatment,

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil (1). La afectación renal se desarrolla en más del 60% de pacientes con LES de los cuales el 25% al 50% lo hacen tempranamente (2); la misma lleva asociado un aumento en la morbi-mortalidad, siendo la variedad más agresiva la glomérulonefritis proliferativa difusa.(3)

El tratamiento de la nefritis lúpica (NL) se considera más un arte que una ciencia (4). La ciclofosfamida EV ha sido durante años el tratamiento de elección para la NL severa; sin embargo su uso es limitado por los potenciales efectos colaterales, incluyendo cistitis hemorrágica, supresión medular, infecciones oportunistas, enfermedades malignas y fallo gonadal prematuro (5). Por esta razón permanentemente se intentan terapias alternativas.

En los últimos años hubo un incremento en las publicaciones sobre el uso de micofenolato mofetil (MMF) en la NL, en un principio como alternativa frente a intolerancia y al fracaso del tratamiento con ciclofosfamida; y actualmente como terapia de inducción.

El MMF, es un inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo en transplantados con buenos resultados; su metabolito activo el **ácido micofenólico**,

suprime selectivamente la proliferación de los linfocitos T y B, la producción de anticuerpos y la glicosilación de moléculas de adhesión por inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, la cual disminuye la síntesis de nucleótidos de purina, deplecionando así a los linfocitos y monocitos del guanosin trifosfato (GTP). El lupus activo se caracteriza por la activación de linfocitos y la producción de autoanticuerpos. La ciclofosfamida es una droga citotóxica inespecífica mientras que el MMF suprime de manera selectiva la proliferación de linfocitos. El efecto del MMF de deplecionar a los linfocitos del guanosin trifosfato y de suprimir la glicosilación de moléculas de adhesión, puede dar un beneficio clínico adicional. (6,7).

Sus efectos adversos se comparan favorablemente con los de la ciclofosfamida, siendo los trastornos gastrointestinales los más comunes (8).

En el presente trabajo se describirá el uso de MMF en seis pacientes latinoamericanos con nefritis lúpica.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se analizaron las Historias clínicas de 6 pacientes de sexo femenino en edad fértil con diagnóstico de LES y NL tipo IV y V según la clasificación de la OMS, tratadas con MMF en los años comprendidos entre 2003 y 2006.

Paciente 1 con NL tipo IV se realizó esquema completo de Austin con mejoría clínica parcial; fue re biopsiada al final del mismo presentando mayores índices de actividad y cicatrices glomerulares con respecto a la primer biopsia.

Paciente 2 estaba siendo tratada con Prednisona y Azatioprina cuando aparecen alteraciones urinarias (proteinuria y hematuria); por lo que se decide hacer biopsia diagnosticándose NL tipo IV. La paciente rehúsa el uso de ciclofosfamida por la toxicidad gonadal.

Paciente 3 fue tratada, cuando se hizo diagnóstico de lupus, con corticoides y ciclofosfamida vía oral, habiendo recibido una dosis total de esta última aproximada

de 15 gramos. Luego de 12 años de LES aparecen signos de NL.

Paciente 4 con GN membranosa y componente mesangial (año 2000) se la medica con Azatioprina más corticoides, en el año 2005 nueva biopsia renal diagnosticándose GN Proliferativa difusa; la paciente rehúsa el uso de ciclofosfamida por la toxicidad gonadal.

Paciente 5, que 15 años atrás se diagnostica LES con GN mesangiocapilar, se le realiza esquema de Austin completo con buena respuesta. A los 6 años recaída

de su nefritis tratada con ciclosporina; se controla luego con nueva biopsia renal que muestra GN Proliferativa difusa indicándose Azatioprina sin respuesta.

Paciente 6 con diagnóstico de LES en el año 2000 tratada con Prednisona - Azatioprina. En Febrero del 2005 aparecen signos de NL, se realiza biopsia donde se diagnostica GN Membranosa con componente proliferativo. Rehúsa el tratamiento con ciclofosfamida por la toxicidad gonadal.

Las características clínicas de las pacientes se muestran en la Tabla 1.

Características pacientes en estudio						
Paciente	Edad	Sexo	Años LES	Tiempo de Nefritis	Tipo Nefritis	Terapia previa
1	28	F	6 años	6 años	IV	Ciclof - P
2	30	F	11 años	2 años	IV	A-P
3	48	F	12 años	2 años	IV	Ciclof-A-P
4	38	F	10 años	6 años	IV	A-P
5	39	F	15 años	15 años	IV	Ciclof-CsA-A-P
6	27	F	6 años	1 año	V	A-P

Tabla 1 Características clínicas de pacientes. Referencia: **Ciclof**: Ciclofosfamida; **A**: Azatioprina; **P**: Prednisona; **CsA**: Ciclosporina A.

La dosis de inicio de MMF en cada uno de las pacientes no se ajusto a ningún protocolo; la dosis de mantenimiento fue la necesaria para mantener inactivo el

sedimento y estable la función renal. Todos recibieron Prednisona vía oral únicamente. En la Tabla 2 se especifican las dosis,

Dosis de MMF por paciente				
Paciente	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Duración tratamiento	Corticoides
1	1gr/d	2gr/d	14 meses	VO
2	1gr/d	1,5gr/d	18 meses©	VO
3	500mg/d	500mg/d	2 meses	VO
4	2gr/d	1gr/d	19 meses©	VO
5	1gr/d	1gr/d	21 meses©	VO
6	1,5 gr/d	500 mg/d	22 meses©	VO

Tabla 2 Dosis de MMF por Paciente: Ver comentario en el texto. Referencia © : Pacientes que continúan con MMF en la actualidad

Los parámetros bioquímicos al comienzo y al final de la terapia con MMF fueron comparados de acuerdo a las siguientes definiciones:

Remisión Completa (RC): Creatinina sérica no mayor al 15% comparados a los valores iniciales, proteinuria < 300mg/día,

dosis de prednisona < 5mg/día, sin síntomas extrarenales de lupus y sedimento urinario inactivo (< 3 eritrocitos / campo, sin cilindruria)

Remisión Parcial (RP): Creatinina sérica estable, proteinuria entre 300 mg.



y 2900 mg en orina de 24 horas, y sin síntomas extrarenales de lupus.-

Fracaso: Sin remisión completa ni parcial, por la aparición de efectos adversos serios, por el deterioro de la función renal o muerte.

RESULTADOS

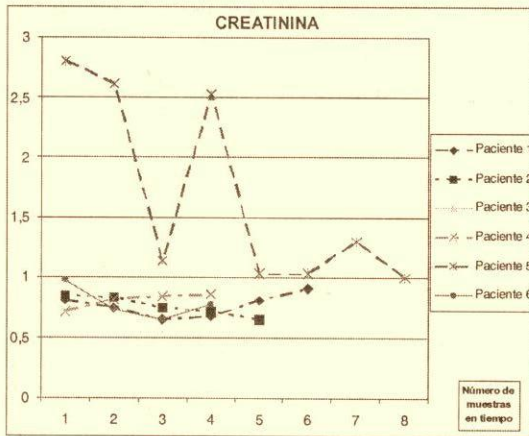
Los principales resultados son mostrados en la Tabla 3. Tres pacientes tuvieron remisión completa (Paciente 2, 5 y 6), dos remisión parcial (Paciente 1 y 4) y un fracaso (Paciente 3).

Resultado del tratamiento con MMF					
Paciente	Remisión completa	Remisión parcial	Efectos adversos	Recaída LUPUS	Muerte
1		si	no	no	no
2	si		no	no	no
3			si	no	no
4		si	no	no	no
5	si		si	no	no
6	si		no	no	no

Tabla 3. Resultado de tratamiento con MMF. Ver comentario en texto anterior

La evolución de la función renal fue favorable, manteniéndose normal y estable en cuatro de ellas, la paciente 5 normalizó

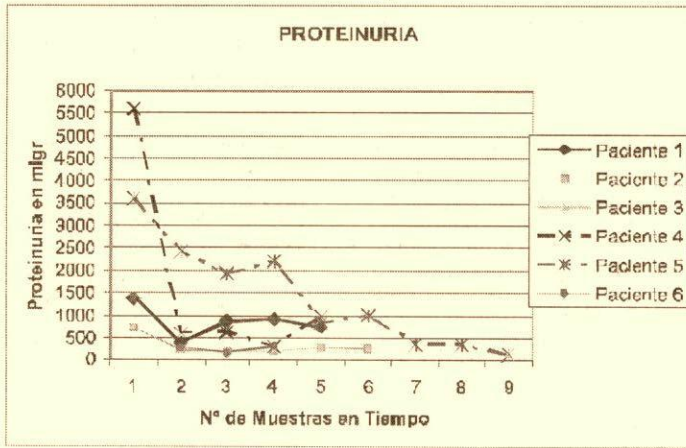
su creatinina habiendo comenzado con valores de 2.8 mg. %. (Ver Grafico 1).-



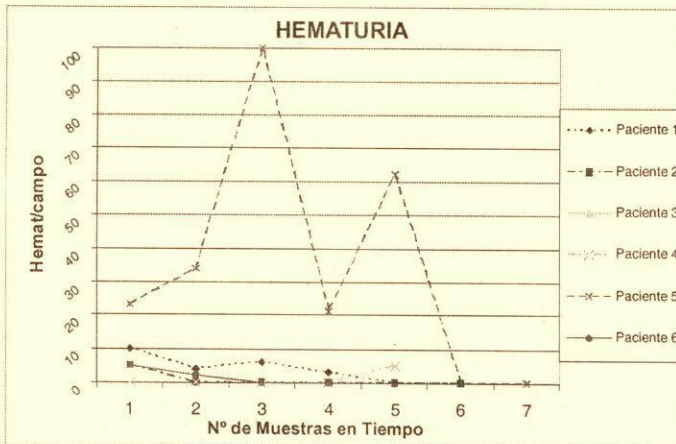
	CREATININA (mg/24hs)							
	Numero de Muestras en tiempo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Paciente 1	0,81	0,75	0,65	0,68	0,81	0,91		
Paciente 2	0,85	0,83	0,75	0,72	0,65			
Paciente 3								
Paciente 4	0,72	0,82	0,84	0,86				
Paciente 5	2,8	2,61	1,14	2,53	1,03	1,03	1,3	1
Paciente 6	0,98	0,74	0,65	0,78				

La proteinuria disminuyó en todas las pacientes a valores por debajo de los 1000

mg/d y en 3 de ellas menores a 300 mg gr/día. (Ver Gráfico 2).-



La micro hematuria desapareció en cuatro de las pacientes. (Ver Gráfico 3).-



	HEMATURIA (eritrocitos/campo)						
	Numero de Muestras en tiempo						
	1	2	3	4	5	6	7
Paciente 1	10	4	6	3	0	0	
Paciente 2	5	0	0	0	0	0	
Paciente 3							
Paciente 4	0	0	0	0	5		
Paciente 5	23	34	100	21	62	0	0
Paciente 6	5	2	0,1	0,1			

En ninguna paciente se observó reactivación lúpica durante el tratamiento y actualmente la enfermedad permanece inactiva a pesar de la suspensión del corticoide (Paciente 1, 2, y 6) o la reducción a dosis mínima (Paciente 4 y 5).

La paciente 1 luego de 14 meses de MMF queda con tratamiento de mantenimiento con Azatioprina.

Los **efectos adversos** fueron: en la Paciente 3 leucopenia y plaquetopenia severas con sepsis a punto de partida de una neumopatía, motivo por el cual se suspendió el tratamiento con MMF luego de dos meses del mismo; Paciente 5 desarrolló Herpes Zoster en miembro superior derecho tratada con Acyclovir y suspensión transitoria del MMF.

DISCUSIÓN

Datos del National Institute of Health (NIH) mostraron que pacientes con nefritis lúpica tratados con glucocorticoides y un curso prolongado de agentes citotóxicos tienen mejor supervivencia renal a largo plazo que los que fueron tratados con corticoides solamente.(9)

A pesar de la aceptación general de la ciclofosfamida para el tratamiento de la nefritis lúpica sus efectos tóxicos severos y su eficacia limitada han llevado a la búsqueda de tratamientos alternativos. En el **Euro - Lupus Nephritis Trial**, Houssian et al. Demostraron que la exposición a ciclofosfamida como terapia de inducción puede reducirse a una dosis acumulativa de 3 grs. con un régimen secuencial, manteniendo la eficacia y reduciendo el riesgo de eventos adversos. La terapia de mantenimiento se realizó con Azatioprina.(10). (11) En base a reportes anecdóticos descriptos con MMF en nefritis

lúpica en alto riesgo de progresión a la insuficiencia renal, el mismo podría ser tan efectivo como la Ciclofosfamida EV en inducir remisiones con menos efectos tóxicos y mejor aceptación por parte del paciente. (12)

Sin embargo la eficacia del uso del MMF en la NL es aún preliminar; nosotros agregamos nuestra experiencia en 6 pacientes con LES y compromiso renal. Se observó remisión completa o parcial en 5 pacientes, en uno (paciente 3) falló el tratamiento por efecto adverso serio (leucopenia y sepsis) a pesar de estar recibiendo una dosis baja (500 mgr/d); la paciente en los dos meses de tratamiento no realizó los controles de laboratorio requeridos.

Hu et al. reportaron 46 pacientes con nefritis clase IV y concluyeron que seis meses de MMF fueron mas efectivos que la ciclofosfamida EV en reducir la proteinuria, la hematuria y la producción de autoanticuerpos. (13) Nosotros tuvimos una muy buena respuesta en cuanto a la reducción de la proteinuria, la desaparición de la microhematuria, y mejoría o estabilización de la función renal. Medicamentos como IECA y ARA II que afectan la proteinuria, no fueron modificados durante el tratamiento.

Contreras et. al. estudiaron 59 pacientes con nefritis lúpica con inducción por 6 meses con ciclofosfamida EV, y luego terapia de mantenimiento con ciclofosfamida EV cada 3 meses, o azatioprina 1-3mg/kg/d o MMF 500-3000mg/d por 1-3 años. Durante la terapia de mantenimiento fallecieron por sepsis 4 pacientes del grupo de ciclofosfamida y uno de los tratados con MMF. Desarrollaron insuficiencia renal crónica 3 de los tratados con ciclofosfamida, uno del grupo con azatioprina y uno de los tratados con MMF.

La incidencia de efectos colaterales fueron menores en el grupo con azatioprina y MMF; las recaídas de las nefritis fueron mayor en el grupo tratado con ciclofosfamida. (14) Chan et al. En su trabajo que incluyen 64 pacientes con una media de seguimiento de 63 meses, concluyen que el MMF fue tan efectivo como la ciclofosfamida en la inducción de remisión en pacientes con NL, ambos combinados con corticoides. El grupo tratado con MMF tuvo menor incidencia de infecciones y menos infecciones que requirieron internación, menos casos de amonorea, y la misma fue transitoria; si tuvieron aumento de incidencia en trastornos gastrointestinales. En los tratados con ciclofosfamida más azatioprina hubo dos pacientes que llegaron a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y dos muertes (TBC y hemorragia cerebral), además solo en este grupo hubo casos de leucopenia y alopecia. Mok and Lai notaron que los trastornos gastrointestinales fueron los efectos más frecuentes del MMF, pero raramente tuvieron que suspender la droga. (15) Nuestro período de seguimiento fue de 19 +/- 3 meses en el cual no tuvimos como efectos adversos los trastornos gastrointestinales, pero sí infecciones (Herpes y Neumopatía) de las cuales una fue muy severa.

En nuestros pacientes se mantuvo inactivo el LES en el corto período de seguimiento, habiéndose suspendido o disminuido a dosis mínima el corticoide. Pisoni et al. Evaluaron la eficacia de MMF en 86 pacientes con LES que fueron resistentes a otros regimenes de inmunosupresores. El 59 % tenían compromiso renal y el resto otras manifestaciones relacionadas al LES, la eficacia se midió por cambios en la dosis oral de prednisona, European Consensus Lupus Activity Measurement Index (ECLAM), VSG, PCR y títulos anti - DNA. En pacientes con nefritis lúpica se evaluó cambios en la creatinemia, clarence de creatinina y proteinuria de 24 horas. Los efectos adversos más frecuentes fueron la intolerancia gastrointestinal (29%) e infecciones (23.3%). Concluyendo que el MMF es una buena alternativa terapéutica para pacientes con LES y compromiso renal

o actividad de la enfermedad refractaria. (16)

Luis Felipe Flores-Suarez informó sobre 7 pacientes que fueron tratados con MMF y nefritis lúpica persistente o recaídas, habiendo sido tratados con otros regimenes inmunosupresores, excepto uno que usó de comienzo el MMF, ya que el mismo rehusó la ciclofosfamida por la toxicidad gonadal. La posibilidad de elección es fundamental para una correcta adhesión al tratamiento, en nuestro caso tres pacientes rechazaron el uso de ciclofosfamida por el mismo motivo, y las otras tres por falla con los otros tratamientos inmunosupresores. Dichos autores lograron que el MMF estabilice la función renal y controle las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, disminuyendo la dosis de corticoides. (17)

Hay pocas dudas que el MMF es menos tóxico que la ciclofosfamida y es más aceptado por los pacientes. En los estudios sobre trasplantados es posible también que el MMF pueda ayudar a retardar el desarrollo de aterosclerosis acelerada, una complicación a largo plazo en los pacientes con lupus, particularmente aquellos con nefritis lúpica. En estudios randomizados comparando MMF con ciclofosfamida EV para la nefritis lúpica, biopsias renales seriadas sugieren una mayor reducción y mejoría en los signos histológicos de injuria vascular en el grupo con MMF. (11)

Una vasta experiencia clínica usando ciclofosfamida EV muestran un grado de recaídas mayor al 45% en pacientes con nefritis lúpica proliferativa a pesar de una respuesta clínica completa en la terapia de inducción. (18) Es imperioso estudios prospectivos para comparar la eficacia a largo plazo del MMF con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida en la presentación de recaídas y sobrevida renal y definir el régimen de mantenimiento óptimo. Dado el período de seguimiento relativamente corto (19 +/- 3 meses), y el pequeño grupo de pacientes tratadas, nuestros resultados deben ser interpretados con cautela. Cuatro de nuestras pacientes aún continúan con tratamiento con MMF, y se deberá evaluar si la respuesta se mantiene luego de la

suspensión de mismo, y cuanto tiempo permanecen libres de recaídas.

CONCLUSIÓN

EL MMF fue efectivo para conseguir remisiones en la NL y mantener inactivo el LES, por lo que se lo debiera considerar como terapia de rescate, o bien para tratamiento de mantenimiento luego de la inducción con ciclofosfamida, o directamente como terapia de inducción en aquellos pacientes donde la fertilidad es un factor importante. Seguimientos a largo plazo de las pacientes son necesarios para evaluar su efectividad en la supervivencia renal, como ya ha sido demostrado con la Ciclofosfamida.

En nuestro medio la alternativa con MMF se ven limitado por el alto costo de la medicación.-

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Cune, W Joseph, Mycophenolate Mofetil Lupus Nephritis, NEJM 2005, 353:2282-2284
2. Cameron JS. *Lupus Nephritis*. J Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 413-424.
3. Falk, RJ, com ed, Treatment of Lupus Nephritis-A work in progress, 2000, 343:1182-1183.
4. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk RJ. *Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans*. Kidney Int 1997;51:1188-1195.
5. Steinberg AD, Steinberg SC. *Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only*. Arthritis Rheum 1991;34:945-950.
6. Allison AC, Eugui EM. *Purine metabolism and immunosuppressive effects micophenolate mofetil (MMF)*. Clin Transplant 1996;10:77-84.
7. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Hooftman I, Barker C, Groth C. *Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double blind, clinical studies in prevention rejection*. Transplantation 1997;63:39-47.
8. European Micophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Placebo controlled study of micophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection*. Lancet 1999;345:1321-1325.
9. Austin HA III, Klippel JH, et al. *Therapy of lupus nephritis controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs*. NEJM 1986, 314:614-9.
10. Houssian FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. *Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro - Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high - dose intravenous cyclophosphamide*. Arthritis Rheum 2002; 46:2121-31.
11. Houssian FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. *Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis lessons from long - term followup of patients in the Euro - Lupus Nephritis Trial*. Arthritis Rheum 2004; 50: 3934-40.
12. Ellen M. Ginzler, Dooley Mary Anne, et al. *Micophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis*. 2005, 353:2219-28
13. Hu W, Li KF, Chen H, et al. *Mycophenolate mofetil vs. Cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis*. Clin Med J 2002; 115: 705-709.
14. Contreras G., Pardo V. *Sequential therapies for proliferative lupus nephritis*. NEJM 2004; 350:971-982
15. Mok CC, Lai KN *Mycophenolate Mofetil in lupus glomerulonephritis*. Am J Kidney Dis. 2002;4:447-457.
16. Pisoni CN, Sanchez F, Karim Y, et al. *Mycophenolate Mofetil in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy and Tolerability in 86 Patients*. The journal of Rheumatology 2005; 32:6 1047-52.
17. Suárez LF. *Remission of Severe Relapsing or persistent lupus nephritis using micophenolate mofetil*. Arch. Of Medical Research 2006; 37:68-73.
18. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. *Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long term followup of cohort of 142 patients participating in randomized controlled studies*. Arthritis Rheum 2002; 46:995-1002.