



ORIGINALES

Micofenolato mofetil en la nefritis lúpica

L. Álvarez, F. Rivera, C. M.^a Gil, L. A. Jiménez del Cerro y J. Olivares

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.

RESUMEN

El tratamiento de la nefritis lúpica grave se basa en la asociación de esteroides e inmunosupresores. La ciclofosfamida parenteral administrada en «bolus» es eficaz en la inducción de remisión, pero en casos refractarios o recidivantes son necesarias otras alternativas. El micofenolato mofetil, eficaz para prevenir el rechazo en el trasplante renal, puede ser útil en estas ocasiones. Describimos la evolución de 6 pacientes (5 mujeres y 1 varón; edad 17-45 años) y nefritis lúpica grave que tras responder al tratamiento con ciclofosfamida iv y esteroides orales (5 pacientes) o ciclosporina A (1 paciente) presentaron recidiva e iniciaron tratamiento con micofenolato a dosis de 1.000-2.000 mg/día. Dos pacientes han completado 24 meses, 1 paciente 2 ciclos de 12 meses, 2 pacientes 18 meses y 1 paciente 6 meses. Tras este tratamiento, 3 de ellos han entrado en remisión completa y 3 en remisión parcial. No existió fracaso terapéutico ni abandono del tratamiento, si bien un paciente presentó una recidiva. Globalmente no encontramos modificaciones de leucocitos, creatinina ni albúmina sérica. Los anticuerpos α DNA y ANA descendieron y apreciamos una disminución significativa ($p < 0,05$) de la proteinuria (relación proteína/creatinina en orina inicial 3 y final 0,3) y de la dosis de prednisona (inicial 17,5 mg/d y final 5 mg/d). Los únicos efectos secundarios fueron náuseas y molestias digestivas que desaparecieron sin suspender el tratamiento. Concluimos que el micofenolato puede ser un fármaco eficaz en las formas recidivantes de nefritis lúpica.

Palabras clave: **Nefritis lúpica. Micofenolato mofetil.**

MYCOPHENOLATE MOFETIL IN LUPUS NEPHRITIS

SUMMARY

The treatment of severe lupus nephritis is based on the combination of steroids and cytotoxic drugs. Intravenous cyclophosphamide administered in «pulses» is effective in the induction of remission but other therapeutic alternatives are sought in

Recibido: 24-V-2001.
Revisión definitiva: 5-IX-2001.
Aceptado: 25-IX-2001.

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera Hernández
Servicio de Nefrología
Hospital Alarcos
Avda. Pío XII, s/n.
13002 Ciudad Real
E-mail: francisco.rivera@wanadoo.es

refractory cases or severely relapsing patients. Mycophenolate mofetil, used in renal transplantation, also can be useful in severe lupus nephritis. We describe the evolution of 6 patients (5 women and 1 man; age 17-45 years) with severe lupus nephropathy who after achieving remission with intravenous cyclophosphamide and steroids (5 cases) or cyclosporin A (1 case) showed relapse of proteinuria and were treated with mycophenolate mofetil (dose 1000-2000 mg/day). Two patients have completed 24 months, 1 patient two cycles of 12 months, 2 patients 18 months and 1 patient 6 months. After this treatment, all patients have achieved remission (3 partial and 3 complete). There was no treatment failure and no one patient discontinued medication; however 1 case relapsed. There were no changes in leucocytes, haemoglobin, serum creatinine and serum albumin. ANA and α DNA antibodies decreased. Proteinuria (measured as protein/creatinine urine ratio: initial 3 and final 0.3) and dose of steroids (initial: 17.5 mg/d and final 5 mg/d) decreased significantly ($p < 0.05$ Wilcoxon t-test). The most common side effects were nausea and abdominal discomfort that improved without discontinuation of treatment. We conclude that mycophenolate mofetil is effective and a safe drug in severe relapsing lupus nephritis.

Key words: **Lupus nephritis. Mycophenolate mofetil.**

INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica no tiene aún tratamiento curativo por el desconocimiento de gran parte de sus mecanismos patogénicos. Se han implicado factores raciales, genéticos y ambientales que inducen la pérdida de tolerancia inmune con alteraciones de linfocitos T, hiperproducción de autoanticuerpos por linfocitos B y el consiguiente depósito renal de complejos inmunes que ocasionan inflamación, necrosis, apoptosis, fibrosis e insuficiencia renal progresiva¹.

El tratamiento actual de las formas graves de nefritis lúpica (proliferativa difusa, algunas formas de proliferativa focal y membranosa) consiste en inmunosupresión inespecífica basada en la asociación de glucocorticoides e inmunosupresores, por su capacidad de mejorar la supervivencia renal y de los pacientes. Esta combinación reduce la mortalidad en un 13,2% con respecto a los glucocorticoides aislados² y ha permitido supervivencias a los 10 años de los pacientes de un 60%-95% y del riñón entre 31% y 94%, dependiendo de la respuesta inicial³. Aunque no parece del todo demostrada la superioridad de unos inmunosupresores sobre otros ni la vía de administración, el tratamiento más aceptado se basa en la asociación de esteroides y ciclofosfamida parenteral intravenosa en dosis intermitentes (denominadas «*bolus*» o «*pulsos*») entre al menos 6 meses y un máximo de 2 años, si bien las dosis y la duración del tratamiento no están claramente establecidos⁴⁻⁶. Con estos tratamientos se logra la remisión de la nefritis en un 43%-76% de los casos, existiendo por tanto un número considerable de casos problemáticos: resistentes, con mala tolerancia o

bien recidivantes al suspender o disminuir la medicación. Estas situaciones suponen un reto para el clínico al no estar establecida la pauta terapéutica más adecuada a seguir, con diferentes alternativas basadas en la experiencia personal. Se han empleado varios tratamientos complementarios encaminados a mitigar la respuesta inmune hasta que se disponga de un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador más específico⁷.

El micofenolato mofetil (MMF) es un profármaco que tras la absorción oral es hidrolizado a su forma activa, ácido micofenólico. Este inhibe la inosin-5' fosfato deshidrogenasa y disminuye específicamente la síntesis «*de novo*» de purinas y la proliferación de monocitos y linfocitos T y B activados. Además disminuye la glucosilación de moléculas de adhesión y, por tanto, la migración leucocitaria a las zonas de inflamación^{8,9}. En ciertos modelos animales de ablación renal se ha demostrado su capacidad para retardar la progresión de la insuficiencia renal por disminución del acúmulo de linfocitos y macrófagos^{10,11}. En humanos, está demostrada cierta superioridad comparada con la azatioprina para prevenir o revertir rechazo agudo en trasplantes de órganos sólidos^{12,13}. Como era de esperar, también se ha empleado en enfermedades humanas autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide, miastenia, uveítis, arteritis de Takayasu, anemia hemolítica y, especialmente, en glomerulonefritis idiopáticas rebeldes (cambios mínimos, esclerosante focal, membranosa, nefropatía IgA) y secundarias (vasculitis asociadas a ANCA), con aparentes buenos resultados¹⁴⁻¹⁷. Todo ello ha justificado su empleo en la nefritis lúpica, máxime cuando en ciertos modelos experimentales de lupus en ratones es capaz de re-

ducir la síntesis de autoanticuerpos, disminuir la proteinuria y frenar el deterioro de la función renal¹⁸⁻²¹. En el año 1997 se comenzó a utilizar MMF en humanos en la nefritis lúpica grave refractaria o recidivante e incluso como tratamiento de inducción. Aunque la mayoría de los trabajos son retrospectivos, no controlados o bien casos aislados, los resultados son alentadores²².

En este trabajo describimos, por vez primera en nuestro país, la evolución clínica y analítica de 6 pacientes con nefritis lúpica grave que habían sido previamente tratados con ciclofosfamida iv y esteroides y que tras recidiva iniciaron tratamiento con MMF. Detallamos la evolución de: i) función renal, ii) proteinuria, iii) marcadores inmunológicos (ANA, anticuerpos α DNA, complemento), y iv) efectos secundarios.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Describimos la evolución de 6 pacientes (5 mujeres y 1 varón) diagnosticados de nefritis lúpica recidivante, tratados inicialmente con pulsos de ciclofosfamida iv y esteroides en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Alicante, según protocolo descrito en otra publicación⁶. Fueron excluidos del tratamiento con MMF los pacientes con infección activa, gestación, aplasia medular, diátesis hemorrágica e insuficiencia renal con creatinina sérica ≥ 3 mg/dl.

Tratamiento

Al comprobar recidiva de la nefropatía, fueron tratados con MMF, en principio durante un máximo de 2 años, a dosis entre 1.000 y 2.000 mg/d, en dos dosis al día. Todos fueron informados sobre las nuevas indicaciones de MMF en las enfermedades humanas, dando su consentimiento. Se programó tratamiento con esteroides a dosis decrecientes y recibieron tratamiento antihipertensivo con intención de mantener cifras de presión arterial inferiores a 140/70 mmHg.

Evolución

A continuación resumimos la evolución de los 6 pacientes antes de ser incluidos en tratamiento con MMF, esquematizada en la tabla I.

Caso 1

Mujer diagnosticada de lupus eritematoso sistémico a los 24 años por anemia, poliartalgias y lesiones cutáneas. A los 29 años se detectó proteinuria 1,5 g/d, creatinina 0,9 mg/dl, microhematuria y anticuerpos α DNA 1/640 sin hipertensión arterial. La biopsia renal demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa. Recibió tratamiento con 12 pulsos de ciclofosfamida iv y esteroides (2 años), con buena respuesta (proteinuria 0,3 g/d, anticuerpos α DNA 1/80). A los 31 años presenta gestación complicada con brote lúpico en el

Tabla I. Descripción de los casos con nefropatía lúpica tratada con MMF

Caso	Sexo	Peso (kgs)	Dosis MMF (g/d) y tiempo (meses)	Afectación extrarrenal*	Tipo GN (OMS)	Edad inicio nefritis (años)	Edad inicio MMF (años)	Tratamientos previos***
1	H	59	1.500 24 m	A,P,H	IV	29	34	CF iv, PD
2	H	46	1.000 12 m 1.500 12 m	P,AAF	IV	20	26	CF iv, PD, Aza
3 CsA	V	72	1.500 15 m 2.000 9 m	P,AAF	IV	41	45	CF iv, PD,
4	H	52	1.500 18 m	A,P,AAF	IV	14	24	CF iv, PD, Aza
5	H	48	1.500 6 m	P,H,S	II**	18	24	CF iv, PD
6	H	60	1.000 14 m 2.000 4 m	A,P,H,AAF	IV	14	17	CF iv, PD

* A: articular, P: piel, H: hematológico, AAF: anticuerpos antifosfolípido, S: serositis.

** Evolución hacia forma más grave en inicio de MMF.

*** CF iv: ciclofosfamida iv, PD: prednisona, Aza: azatioprina, CsA: ciclosporina A.

5º mes (síndrome nefrótico, anticuerpos α DNA 1/80, CH_{50} disminuido y tensión arterial normal), tratada con esteroides orales y remisión parcial. Se realizó cesárea a las 30 semanas, sin complicaciones pero con sufrimiento fetal. En los meses sucesivos, se observó persistencia de proteinuria nefrótica, ANA 1/160, anticuerpos α DNA 1/80, e inicio de hipertensión arterial y de insuficiencia renal (creatinina sérica 1,4 mg/dl). Inicia MMF a dosis de 1500 mg/d. La tensión arterial es controlada durante el período de tratamiento con quinapril (20 mg/d).

Caso 2

Mujer diagnosticada de lupus eritematoso sistémico a los 20 años por alopecia, fenómeno de Raynaud y título elevado de ANA y anticuerpos α DNA. Asociado a inmunodeficiencia de IgA, hipotiroidismo autoinmune y anticuerpos antifosfolípidos positivos. Presentaba afectación renal inicial con síndrome nefrótico y microhematuria. La función renal y la tensión arterial fueron normales. La biopsia renal demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa. Recibió tratamiento con 12 pulsos de ciclofosfamida iv y esteroides (2 años), presentando al finalizar remisión parcial con proteinuria 0,6 g/d. Recibió tratamiento con azatioprina y esteroides a dosis bajas, presentando 2 años más tarde elevación de anticuerpos α DNA y aumento de la proteinuria a 2,2 g/d, sin hipertensión arterial. Inició MMF a dosis de 1.000 mg/d durante 12 meses, con respuesta parcial, manteniendo posteriormente tratamiento con esteroides a dosis decrecientes. Tres meses más tarde presentó un cuadro de poliserositis, síndrome nefrótico y aumento de anticuerpos α DNA. En una segunda biopsia se evidenció una glomerulonefritis proliferativa difusa. Se programó un segundo ciclo durante 12 meses de MMF a dosis de 1500 mg/d. No precisó antihipertensivos en momento alguno.

Caso 3

Varón diagnosticado a los 38 años de lupus eritematoso sistémico con afectación cutánea, tromboflebitis en miembro inferior y tromboembolismo pulmonar con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Fue tratado con esteroides y anticoagulación oral. A los 41 años desarrolló un síndrome nefrótico con biopsia renal de glomerulonefritis proliferativa difusa. Recibió tratamiento con 3 pulsos de ciclofosfamida iv asociados a esteroides (3 meses), suspendidos por leucopenia, herpes zoster recidivante y respuesta parcial. Durante el año siguiente fue tratado con ci-

closporina-A (300 mg/d) y esteroides a dosis bajas con buena respuesta inicial entrando en remisión completa. No obstante, meses más tarde presentó recidiva sistémica (pleuritis) y renal (proteinuria nefrótica e hipertensión arterial) con elevación de anticuerpos α DNA. Reinició tratamiento con 5 pulsos de ciclofosfamida (6 meses) sin respuesta y con leucopenia, por lo que inicia MMF a dosis de 1.500 mg/d. Un año después y en tratamiento con MMF hizo una recidiva con pleuritis, síndrome nefrótico, ANA 1/1.280, anticuerpos α DNA 1/160, tratada con aumento de la dosis basal de esteroides y de MMF a 2.000 mg/d. Durante este tiempo la tensión arterial fue controlada con irbesartán (150 mg/d).

Caso 4

Mujer diagnosticada de lupus sistémico a los 14 años, con afectación cutánea y articular. A los 3 meses del diagnóstico se detecta proteinuria 0,8 g/d, microhematuria y anticuerpos antifosfolípidos positivos, sin hipertensión ni insuficiencia renal. La biopsia renal demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa, recibiendo tratamiento con esteroides y dos pulsos de ciclofosfamida iv. Se apreció la remisión parcial de la nefritis, siendo tratada con esteroides a dosis decrecientes. A los 19 años presentó cuadro constitucional, hipertensión arterial, síndrome nefrótico y aumento importante de los anticuerpos α DNA. Recibió tratamiento con 12 pulsos de ciclofosfamida y esteroides (2 años), con remisión completa. A los 23 años, después de permanecer 1 año en remisión completa presentó aumento de la proteinuria, sin respuesta a azatioprina. Pocos meses después desarrolló un brote con poliartralgias, proteinuria 3,7 g/d y título elevado de anticuerpos α DNA. En una segunda biopsia renal se apreciaron lesiones de glomerulonefritis proliferativa difusa, con predominio de los datos de actividad. Recibió tratamiento con 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida iv asociados a esteroides, según pauta estándar. Al cabo de este tiempo, disminución de ANA y anticuerpos α DNA negativos. Por la recidiva de la nefritis y por rechazo de la paciente a recibir más pulsos de ciclofosfamida, inició MMF a dosis de 1.500 mg/d. Durante este tiempo la tensión arterial fue controlada con lisinopril (5 mg/d).

Caso 5

Mujer diagnosticada de lupus sistémico a los 17 años por pleuritis, poliartralgias y anemia. Un año después se detectó proteinuria 1,5 g/d, sin hipertensión ni insuficiencia renal. La biopsia renal demostró una glomerulonefritis mesangial tratada con esteroides. Diez

meses después desarrolla un cuadro de astenia y síndrome nefrótico con aumento de los anticuerpos α DNA. Asumiendo la transformación a una forma más grave de nefritis lúpica recibió tratamiento con 12 pulsos de ciclofosfamida y esteroides con buena respuesta y proteinuria final de 0,3 g/d. Fue tratada a continuación con esteroides a dosis decrecientes, pero seis meses más tarde presenta poliartalgias, síndrome nefrótico, hipertensión arterial e incremento de los títulos de anticuerpos α DNA. Tras el aumento de la dosis de esteroides presentó cierta mejoría clínica pero ante la persistencia del síndrome nefrótico se administraron 6 bolos de ciclofosfamida, iniciando a continuación MMF a dosis de 1.500 mg/d. Durante este tiempo la tensión arterial se controló con ramipril (2,5 mg/d).

Caso 6

Mujer diagnosticada de lupus eritematoso sistémico a los 17 años con afectación articular, cutánea, anemia hemolítica autoinmune y anticuerpos antifosfolípido positivos. Además proteinuria no nefrótica (1 g/d), con microhematuria, hipertensión arterial y función renal normal. La biopsia renal demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa. Recibió tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y esteroides, presentando remisión completa (ausencia de proteinuria, anticuerpos α DNA negativos y tensión normalizada sin tratamiento) hasta la 9ª dosis y 18 meses de tratamiento cuando presentó un brote con fiebre, poliartrosis, anemia, incremento de la proteinuria (1,3 g/d) y de los anticuerpos α DNA a 1/2.560. Entró nuevamente en remisión tras incrementar la dosis de esteroides y administrar 5 bolos iv añadidos de ciclofosfamida. A continuación y después de la última dosis, inicia MMF a dosis de 1.500 mg/d. Durante este tiempo la presión arterial fue normal sin tratamiento.

Seguimiento

Una vez iniciado tratamiento con MMF, los pacientes fueron revisados en nuestra consulta externa cada 3 meses o al presentar problemas intercurrentes. Además de la anamnesis y exploración física se realizó: hemograma, creatinina sérica, albúmina sérica, título de ANA y anticuerpos α DNA, niveles de C3, C4, índice proteinuria/creatinina en muestra matutina de orina (empleado por su excelente correlación con proteinuria cuantificada en orina de 24 horas) y sedimento urinario.

Se consideró: i) remisión completa cuando en la última revisión tenían una relación proteinuria/creatinina $< 0,3$ y creatinina sérica normal o descenso de un 15% sobre los valores basales; ii) remisión parcial cuando la relación proteinuria/creatinina estaba entre 0,3 y 2,9 con función renal estable; iii) fracaso terapéutico cuando la relación proteinuria/creatinina ≥ 3 e incremento de creatinina sérica $> 15\%$ sobre el nivel basal o cuando fue necesario suspender el tratamiento por efectos secundarios.

Estadística

La significación estadística se determinó mediante test de Wilcoxon de medidas repetidas, considerando valores significativos si $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla II se indica la evolución de los datos analíticos y dosis de prednisona en los pacientes descritos. El caso 2 recibió dos ciclos de tratamiento de 1 año cada uno de ellos, con un intervalo libre de

Tabla II. Evolución de los datos en los pacientes con nefropatía lúpica tratados con micofenolato

	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
TAS/TAD (mmHg)	110/70	130/80	130/70	120/75	120/75	112/72	125/75
Leucocitos (mm ³)	7.000	6.685	6.080	6.985	6.535	6.195	6.355
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9	0,8	0,9	0,9	0,8	0,9	1,3
Albúmina sérica (g/dl)	3,3	2,9	3,2	3,8	3,6	3,6	3,6
C3 (mg/dl)	68	54	69	67	66	79	105
C4 (mg/dl)	10	13	12	8	11	8	14
ANA	2.560	320	2.560	640	640	640	320
Anti-DNA	80	80	60	80	80	0	0
Proteína/creatinina (orina)	3	1,3	1,1*	0,7*	0,7*	0,6*	0,3*
Hematíes por campo	5	2	2	5	2	0	1
Prednisona (mg/d)	17,5	12,5*	10*	7,5*	5*	5*	5*

Los datos se expresan como mediana.

* $p < 0,05$ respecto a 0 meses (test de Wilcoxon).

MMF de 6 meses, por lo que el análisis de los resultados se hace por separado.

No apreciamos modificaciones de presión arterial, hemoglobina, leucocitos, creatinina sérica y albúmina sérica. Los niveles de C3 y C4 mostraron cierta tendencia a aumentar. Los títulos de ANA y de anticuerpos α DNA disminuyeron, sin alcanzar significación estadística. No hubo cambios destacables en el sedimento urinario.

Las únicas variaciones con significado estadístico las encontramos en la disminución de la proteinuria a partir del 6.^º mes y de la dosis requerida de prednisona a partir del 3.^{er} mes. La evolución de la proteinuria en cada caso está representada en la figura 1.

En los 7 períodos de tratamiento apreciamos que no hubo fracaso terapéutico en ningún caso, si bien un paciente tuvo una recidiva controlada con aumento de la dosis de esteroides y de micofenolato. En 4 casos se logró la remisión parcial (caso 2 en los 2 períodos de tratamiento, y casos 4 y 5) y los 3 restantes remisión completa (casos 1, 3 y 6). Los 2 casos que han completado 2 años continuados de tratamiento y han suspendido MMF no han presentado recidiva en los 6 meses siguientes.

El único efecto secundario referido fue la aparición de epigastralgias, náuseas y disconfort abdominal en 3 casos (2.^º, 3.^º y 4.^º) que mejoraron al dividir la dosis total en 3-4 tomas al día. Ningún paciente abandonó el tratamiento a causa de los efectos secundarios.

DISCUSIÓN

En este trabajo describimos la evolución de 6 pacientes con nefritis lúpica grave recidivante que iniciaron tratamiento con MMF, 5 con sustrato morfológico de glomerulonefritis tipo IV (proliferativa difusa) y 1 tipo II (mesangial) pero con evolución clínica y analítica muy sugerente de transformación hacia una forma difusa. En cinco casos se obtuvo la remisión inicial tras tratamiento estándar con ciclofosfamida iv y esteroides (4 completa y 1 parcial) y el restante alcanzó la remisión completa tras esta pauta seguida de ciclosporina A. Una vez conseguida la remisión todos recidivaron y nos pareció justificado el empleo de otros fármacos inmunosupresores. Entre las posibles alternativas elegimos el uso de MMF por su especificidad linfocitaria, su efecto sobre el reclutamiento celular y la capacidad de disminuir la proliferación mesangial y la fibrosis¹³. Asimismo, al revisar la literatura referida al tratamiento de las formas graves de nefritis lúpica (recidivante o refractaria) aparece este fármaco como el más prometedor, al menos hasta disponer de tratamientos más específicos²². En la tabla III están resumidas las 15 publicaciones^{14, 16, 23-35} acerca del tratamiento de la nefritis lúpica con MMF, encontradas en la búsqueda en MEDLINE hasta mayo de 2001. Se han publicado 117 casos, 48 en artículos originales y los 69 restantes en forma de resúmenes de congresos. Si bien muchos trabajos aportan casos aislados o anecdóticos^{16, 23, 24, 28, 31, 33} los trabajos de Chan³⁴ y Contreras²⁷ son los únicos con número considerable de pacientes, realizados de forma controlada y con resultados interesantes como comentaremos más adelante. Nuestro estudio aporta 6 casos más, y aunque no hay grupo control ni el tratamiento se ha indicado de forma aleatoria, defectos intrínsecos a los estudios de un solo centro en esta patología, creemos que aporta resultados válidos por su carácter prospectivo, la homogeneidad de los casos seleccionados y un período de seguimiento razonable. Hay que destacar la ausencia de publicaciones en nuestro país, por lo que somos los primeros en comunicar resultados en nuestro medio.

Aunque no está establecida la dosis y tiempo de administración, parece ser que deben ser inferiores a las empleadas en la prevención del rechazo en el trasplante de órganos. Muy posiblemente, según nuestra experiencia, la dosis adecuada estaría entre 1.500 y 2.000 mg/día, según que el peso sea inferior o superior a 60 kg, respectivamente. No obstante, ciertos autores recomiendan dosis algo inferiores, entre 500 y 1.000 g/d^{23, 26} con intención de encontrar (12 dosis) mínima efectiva. La monitorización plasmática del fármaco y el cálculo del área bajo la curva podrían ayu-

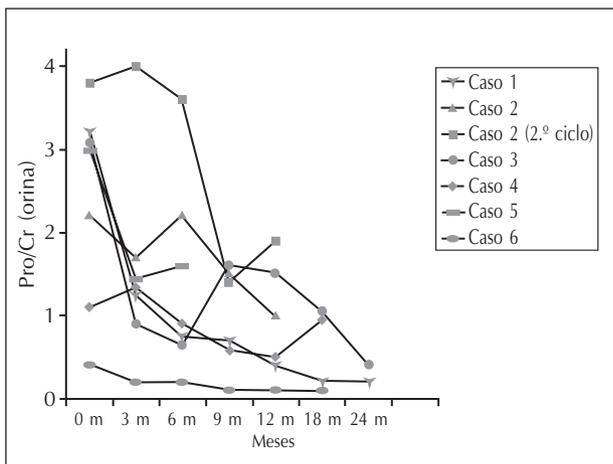


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria en los pacientes con nefritis lúpica tratada con MMF. Dos pacientes han completado 24 meses, 1 paciente 2 ciclos de 12 meses, 2 pacientes 18 meses y 1 paciente 6 meses.

Tabla III. Experiencia con MMF en la nefropatía lúpica grave

Referencia (Núm. cita)	Año	Indicación	Dosis (g/día)	N.º de casos	Tiempo de seguimiento	Resultados	Efectos secundarios
Hebert ¹⁴	1997	Refractaria	2,1	9	34 s	—	Leucopenia, náuseas
Briggs ^{16**}	1998	Refractaria	1,5-2	2	2 m y 3 m	↓ proteinuria, ↓ αDNA	—
Glickilch ^{23**}	1998	Refractaria	0,5-2	2	24 m y 1 m	↓ proteinuria, ↓ creatinina, ↓ αDNA	Leucopenia
Pashinian ²⁴	1998	Refractaria	1-2	4	6 m	↓ proteinuria	Anemia, náuseas
Petri ²⁵	1999	Inducción	2-3	10	No especificado	↓ αDNA, proteinuria no modificada	Diarrea
Dooley ^{26**}	1999	Refractaria	0,5-2	13	3-24 m	↓ proteinuria, ↓ creatinina	Leucopenia, pancreatitis, molestias digestivas
Contreras ²⁷	1999	Mantenimiento	0,5-3	7	1-3 a	↓ proteinuria, ↓ αDNA, ↓ creatinina	—
Gaubitz ^{28**}	1999	Refractaria	1,5-2	4	8-16 m	Mejoría histológica, proteinuria no modificada	Diarrea
Chen ²⁹	1999	Inducción	1-1,5	6	9 m	↓ proteinuria, ↓ creatinina	Herpes zoster
Filler ³⁰	1999	Mantenimiento	1.005 ± 296	6	13,5 m	Seguro y eficaz	Diarrea, leucopenia
Horn ³¹	1999	Inducción, manifestaciones extrarrenales	1-2	4	11-15 m	↓ proteinuria	Leucopenia
Li ³²	1999	Refractaria	1-1,5	23	6-20 m	↓ proteinuria, ↓ creatinina, ↓ αDNA	—
Wallman ^{33**}	2000	Refractaria	2	4	14-17 m	↓ proteinuria, ↓ αDNA	Disconfort abdominal
Chan ^{34**}	2000	Inducción	1-2	21	12 m	Similar a CF vo y menos efectos secundarios	Leucopenia, diarrea, infección respiratoria, herpes zoster
Fu ^{35**}	2001	Refractaria	0,5-1	2	11 y 12 m	↓ proteinuria, ↓ αDNA	Ninguno

** Trabajos originales, el resto en forma de Abstract.

dar a individualizar la dosis y lograr la máxima respuesta sin exceso de inmunosupresión³⁰. Respecto al tiempo no parece recomendable superar los 2 años, aunque los resultados pueden ser observados al cabo de 6 meses, o incluso antes^{16, 23, 35}. Empleamos MMF como tratamiento inductor de remisión en los casos 1 y 2, de rescate como forma refractaria en el caso 3 y como mantenimiento de remisión tras un segundo ciclo corto de ciclofosfamida iv en los casos 4, 5 y 6. Como mantenimiento de remisión tras un nuevo ciclo corto de ciclofosfamida iv. En nuestra serie un paciente (caso 2) tuvo una recidiva a los pocos meses de suspender el tratamiento con dosis de 1.000 mg/d y otro paciente (caso 3) presentó un brote estando en tratamiento con 1.500 mg/d que se yuguló tras aumentar la dosis a 2.000 mg/d e incrementar los esteroides.

No apreciamos modificaciones de la función renal, si bien todos tenían función renal preservada (excepto Caso 1) al inicio del estudio. En varios trabajos se aprecia estabilización o mejoría de la función renal^{23, 26, 27, 29, 32}. Está demostrado que los mejores resultados en el tratamiento de la nefritis lúpica a largo plazo se obtienen al lograr la remisión en el inicio de la enfermedad³ antes de que aparezcan cambios irreversibles como fibrosis y esclerosis mesangial.

No hemos apreciado modificaciones estadísticas de los títulos de ANA y de anticuerpos αDNA, si bien observamos cierta tendencia a disminuir. Independientemente de las limitaciones de la estadística en muestras tan pequeñas, 4 pacientes iniciaron MMF después de haber recibido ciclofosfamida iv. En la serie de Dooley²⁶ 4 pacientes iniciaron trata-

miento con anticuerpos α DNA negativo y sólo 3 de 7 tuvieron disminución de anticuerpos α DNA. No obstante, la mayoría encuentran mejoría de perfil inmunológico^{16,23,25,27,28,32,33,35}. La forma ideal para valorar la eficacia del tratamiento es comparar los cambios histológicos, pero la repetición de biopsias en pacientes con lupus y más cuando la evolución clínica es buena resulta cuestionable y desde luego rechazada por la mayoría de nuestros enfermos, motivo por el que no disponemos de este control. En la experiencia de algunos autores se aprecia disminución de los índices de actividad^{29,32} e incluso menor expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1) en glomérulos y túbulos³².

En nuestro trabajo el resultado más significativo es la disminución de la proteinuria que se mantiene hasta el final del período de seguimiento, con disminución también significativa de la dosis de esteroides. Además, entre las 7 tandas de tratamiento apreciamos que en 4 se logró la remisión parcial y los 3 restantes remisión completa. Esto coincide con la mayoría de los trabajos publicados^{16,23,24,26,27,29,31-35}; sin embargo, en otros no se modifica la proteinuria a pesar de la mejoría general y de los parámetros inmunológicos^{25,28}. No podemos descartar que la disminución de la proteinuria sea una consecuencia del tratamiento con IECAs o ARA II, si bien este no se modificó durante el período de seguimiento y el caso que no recibió este tratamiento la proteinuria disminuyó igualmente. Por otro lado, no pensamos que esta disminución global sea un fenómeno de regresión a la media ya que la nefritis lúpica tiene escasa tendencia a la remisión espontánea²⁶. En el reciente ensayo controlado de Chan se comprueba que el tratamiento con MMF durante 1 año es capaz de inducir remisiones en el 95% de los casos (14% de ellas parciales) de forma similar a la combinación de ciclofosfamida oral durante 6 meses asociada a esteroides y seguida de azatioprina³⁴, con mejor tolerancia y menos efectos indeseables. En otro estudio similar controlado comparando MMF con ciclofosfamida iv las conclusiones son similares²⁷.

No encontramos efectos secundarios importantes y la tolerancia fue excelente, sin ningún abandono del tratamiento. Las complicaciones más comunes descritas en la literatura se encuentran enumeradas en la tabla III, entre las que destacan diarrea, molestias abdominales e infecciones víricas o bacterianas. Entre las más importantes hay que destacar pancreatitis, neutropenia²⁶, sepsis estafilocócica²³, diarrea que obligó a abandonar el tratamiento³⁴ y linfoma de Hodgkin¹⁷, si bien este último apareció en una paciente tratada por síndrome nefrótico idiopático.

También se ha descrito su eficacia en niños^{30,35} y en los casos con complicaciones extrarrenales graves: lesiones neurológicas, cutáneas, articulares y vasculitis³¹.

Finalmente, podemos concluir que el MMF es un fármaco útil en la nefritis lúpica recidivante y capaz de inducir remisión en la mayoría de los pacientes al menos a corto plazo y muy bien tolerado, como se ha descrito en otras series^{24,28}. No obstante y hasta no disponer de estudios multicéntricos, con poblaciones amplias y homogéneas, y ensayos controlados se plantean los siguientes problemas^{36,37}: i) eficacia a largo plazo, ii) recidiva al suspender el tratamiento, iii) eficacia en sujetos de alto riesgo (varones, raza negra, insuficiencia renal de inicio), iv) efectos secundarios, y v) dudosa superioridad frente a ciclofosfamida, ya que independientemente de su efecto terapéutico, el MMF es 200 veces más caro. Esperamos que buena parte de estas preguntas sean contestadas en dos ensayos multicéntricos prácticamente simultáneos que están en marcha en nuestro país. El Dr. Frutos del Hospital Carlos Haya de Málaga coordina un estudio sobre «Eficacia de MMF versus ciclofosfamida en pulsos iv en la nefritis lúpica como inductor primario de remisión» y la Dra. Checa del Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria sobre «Uso de MMF en la nefritis lúpica resistente a ciclofosfamida iv». Esperamos que sus conclusiones arrojen luz sobre el difícil y apasionante tema del tratamiento de las formas complicadas de nefritis lúpica donde, como acertadamente comenta Falk³⁸, es más arte que ciencia en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balow JE, Austin III HA: Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 107-115, 2000.
2. Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29: 193-199, 1997.
3. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz M, Reichlin M, Evans J, Rohde RD, for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 35: 904-914, 2000.
4. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45: 544-550, 1994.
5. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745, 1992.
6. Gil CM^ª, Rivera F, Crespo A, Egea JJ, Gil M^ªT, Olivares J: Evolución de la nefritis lúpica grave tratada con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales. *Nefrología* 19: 514-521, 1999.
7. Rose BD, Appel GB: Treatment of resistant lupus nephritis. *Up To Date* 9.2, Rose BD (ed.), Up To Date Wellesey, MA, 2001.

8. Lacy Ch: Mycophenolate. Drug Information. Up To Date 9.2, Rose BD (ed.) Up To Date, Wellesley, MA, 2001.
9. Fulton B, Markham A: Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacology and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 51: 278-298, 1996.
10. Remuzzi G, Zoja C, Gagliardini E, Coma D, Abbate M, Benigni A: Combining an antiproteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals. *J Am Soc Nephrol* 1999 10:1542-1549, 1999.
11. Romero F, Rodríguez-Isturbe B, Parra G, González L, Herrera-Acosta J, Tapia E: Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 55: 945-955, 1999.
12. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
13. Hauser IA, Sterzel RB: Mycophenolate mofetil: therapeutic applications in kidney transplantation and immune-mediated renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 1-6, 1999.
14. Hebert LA, Cosio FG, Bay WH, Hernández R, Lautman J: Mycophenolate mofetil therapy of systemic lupus erythematosus and ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 8: 87A, 1997.
15. Nowack R, Birck R, Van der Woode FJ: Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 349: 774, 1997.
16. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 31: 213-217, 1998.
17. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ: Follow-up on mycophenolate treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31: 898-899, 1998.
18. Coma D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G: Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 51: 1583-1589, 1997.
19. Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H: Beneficial effect of inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus (SLE)-prone MRL/lpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 116: 534-541, 1999.
20. Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH: Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 9: 1407-1415, 1998.
21. McMurray RW, Elbourne KB, Lagoo A, Lal S: Mycophenolate Mofetil Suppresses Autoimmunity and Mortality in the Female NZBxNZW F1 Mouse Model of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 25: 2364-2370, 1998.
22. Cross J, Jayne D: Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 9: 647-650, 2000.
23. Glicklich D, Acharya A: Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 32: 318-322, 1998.
24. Pashinian N, Wallace DJ, Klinenberg JR: Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41 (Supl. 9): S110, 1998.
25. Petri M: Mycophenolate mofetil treatment of SLE. *Arthritis Rheum* 42: S303, 1999.
26. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, Hebert LA: Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 10: 833-839, 1999.
27. Contreras G, Roth D, Berho M, Pérez G, Gómez E, Acosta M, Toral C, Camp A, Merrill D, De Velasco A, Diego J, Striker L, Ortega L, Bourgoignie J, Vaamonde C, Oster J, Green D: Immunosuppressive therapy for proliferative lupus nephritis: preliminary report of a prospective, randomised clinical trial with mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 10: 99A, 1999.
28. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W: Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 8: 731-736, 1999.
29. Chen Y, Lu F, Li A, Chen W, Zou W: Mycophenolate mofetil combined with corticosteroid to treat type IV lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 98A, 1999.
30. Filler G, Franke D, Mai I, Keitzer R: Mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *J Am Soc Nephrol* 10: 100A, 1999.
31. Horn SU, Holzer H: Mycophenolate mofetil (MMF) therapy in severe systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 10: 104A, 1999.
32. Li LS, Hu WX, Zhou H, Liu ZH: Clinico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil therapy in twenty-three cases of diffuse proliferative lupus nephritis (SLE-DPGN). *J Am Soc Nephrol* 10: 172A, 1999.
33. Wallman L, Stewart G, Chapman J, O'Connell P, Fulcher D: Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust N Z J Med* 30: 712-715, 2000.
34. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
35. Fu YF, Liu GL: Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 55: 318-321, 2001.
36. Karassa FB, Isenberg DA: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse lupus nephritis. *N Engl J Med* 344: 382-383, 2001.
37. Adu D, Cross J, Jayne DRW: Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus* 10: 203-208, 2001.
38. Falk RJ: Treatment of lupus nephritis –A work in progress. *N Engl J Med* 343: 1182-1183, 2000.