

UTILIDAD DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO EN LA NEFRITIS LUPICA

Veronica Savio*, Paula Alba**, Alejandra M Babini ***

Introducción

Micofenolato de Mofetilo (MM) es un agente inmunosupresor que fue inicialmente usado para prevenir el rechazo en trasplante de órganos sólidos, y que luego se utilizó para tratar enfermedades autoinmunes sistémicas.

En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se utilizó inicialmente para el tratamiento de la Nefropatía Lúpica (NL) y es considerado hoy un importante agente alternativo para la NL refractaria a otros fármacos así como en el tratamiento de inducción con resultados prometedores y menor toxicidad ⁽¹⁻³⁾.

Los primeros estudios se limitaron a describir series con escaso número de pacientes donde MM se utilizó para tratar pacientes con enfermedad resistente al uso de Ciclofosfamida (CF) y Azatioprina (AZA) con resultados favorables ⁽⁵⁾.

Posteriormente varios estudios randomizados demostraron resultados satisfactorios en el tratamiento de la NL tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, comparados con el uso de CF y AZA ⁽⁶⁻⁹⁾.

Los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de la NL llevaron a que el MM comenzara a usarse para el tratamiento de otras manifestaciones de la enfermedad, tales como vasculitis, neurológicas, cutáneas, hematológicas y signos o síntomas de actividad de la enfermedad en general.

Mecanismo de Acción

El agente activo de MM es el ácido micofenólico. Esta molécula inhibe en forma no competitiva la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que cataliza un paso

limitante en la síntesis de guanina, produciendo una depleción de guanosina monofosfato y una consecuente reducción de sustratos necesarios para la síntesis de ADN. Los linfocitos T y B dependen de la síntesis de novo de nucleótidos de purina, de manera que MM inhibe la proliferación de linfocitos T y B al inhibir esta síntesis. La enzima IMPDH tiene dos isoformas, la tipo I que es constitutiva y se encuentra en los linfocitos en reposo y la tipo II que es la forma inducible que se expresa luego de la estimulación en los linfocitos en proliferación. El ácido micofenólico inhibe cinco veces más a IMPDH inducible que la forma constitutiva, de manera que inhibe en forma más potente los linfocitos en etapa proliferativa ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, MM también reduce la producción de anticuerpos e inhibe la transferencia de fructosa y manosa a las glicoproteínas bloqueando la expresión de moléculas de adhesión, y reduce la proliferación de células mesangiales renales en animales de experimentación ⁽¹¹⁾.

Farmacocinética y Toxicidad

EL MM se absorbe rápidamente por vía oral y se metaboliza a ácido micofenólico a través de esterasas plasmáticas y se transporta unido a la albúmina plasmática con alta afinidad. El 93% se elimina por orina y el resto en materia fecal. ⁽¹²⁾

EL efecto colateral más común es la intolerancia gastrointestinal. Una gran proporción de pacientes presentan diarrea, que parece ser dosis dependiente. La incidencia de diarrea en los estudios randomizados en el tratamiento de NL oscila entre el 12% y el 18% en dife-

*Médica Reumatóloga del Hospital Italiano de Córdoba. Docente de Cátedra de Fisiología Humana. Universidad Nacional de Córdoba.

**Médica Reumatóloga del Hospital Córdoba e Italiano de Córdoba. Docente Postgrado de Reumatología. Cátedra de Medicina I. UHMI N 3. Universidad Nacional de Córdoba

***Jefa de Servicio de Reumatología. Hospital Italiano de Córdoba.

Autor correspondiente : veronicasavio@hotmail.com

rentes estudios ⁽⁸⁻⁹⁾. Otros efectos colaterales gastrointestinales son náuseas, vómitos y dispepsia que se observaron en más del 15 % ⁽⁸⁻⁹⁾. El uso de antieméticos, el uso de MM con cubierta gastrointestinal y la reducción de la dosis o el uso de dosis divididas son beneficiosos para evitar discontinuar MM debido a efectos colaterales gastrointestinales.

Otros efectos menos frecuentes son la constipación, leucopenia, irregularidades menstruales y rash cutáneo. La incidencia de amenorrea es marcadamente menor que la producida por el uso de CF endovenosa. ⁽⁶⁻⁸⁾. En el estudio de Contreras y col el 6% de pacientes tratados con MM presentó amenorrea vs. 32% de los pacientes en CF endovenosa ⁽⁹⁾.

La incidencia de infecciones con el uso de MM es alrededor del 20 al 50%. En un metanálisis de tratamiento con MM en NL lúpica, la incidencia de infecciones fue de 39% en estudios randomizados y del 23% en estudios abiertos, siendo la incidencia de infecciones severas de un 4% ⁽¹³⁾. Las infecciones más comunes fueron cistitis, infecciones respiratorias altas, celulitis, bronquitis, faringitis y herpes zoster ⁽⁶⁻⁸⁻⁹⁻¹⁴⁾.

La mayor experiencia sobre la incidencia de tumores con el uso de MM proviene de su uso en transplante de órganos sólidos. Los estudios randomizados en pacientes con lupus tienen corta duración y no han descrito casos de tumores. El estudio tricontinental multicéntrico que compara el uso de AZA y MM en pacientes trasplantados no demostró diferencia en la incidencia de tumores entre las dos drogas usadas ⁽²⁰⁾. Un estudio de población basado en el registro de pacientes trasplantados mostró una reducción significativa de la incidencia de todo tipo de tumores con el uso de MM comparado con AZA ⁽¹⁹⁾. Un metaanálisis reciente mostró también que MM reduce la incidencia de rechazo, que evita el uso de anticuerpos para tratar el rechazo ⁽²²⁾.

El uso de MM está contraindicado durante el embarazo. En pacientes trasplantadas fue descrito un aumento de la incidencia de abortos durante el primer trimestre, malformaciones del oído externo, labio leporino, paladar hendido, micrognatia, atresia del canal auditivo externo e hiperpelorismo y malformaciones cardiovasculares. ^(1,15-18).

Se recomienda suspender la medicación an-

tes del embarazo y se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos diferentes 4 semanas antes, durante y 6 semanas después de discontinuar la medicación ⁽¹⁹⁾.

Aplicación Clínica

Tratamiento de Nefropatía Lúpica

MM se utiliza como terapia de inducción y mantenimiento en el tratamiento de la NL. La mayor experiencia proviene del tratamiento de pacientes con nefropatía proliferativa (clases III y IV) ⁽⁶⁻⁸⁻⁹⁾. MM también ha sido usado con éxito para tratar pacientes con nefropatía membranosa (clase V) ⁽²³⁻²⁴⁾.

Chan y colaboradores en el año 2000 publicaron el primer estudio randomizado que comparaba el uso de MM con CF oral para la inducción de remisión en pacientes con NL clase IV. El porcentaje de remisión completa fue 81% en los pacientes tratados con MM y esteroides y de 76% en el grupo de CF y corticoides orales. Ambas drogas produjeron una disminución significativa de la proteinuria e incremento de la albúmina sérica. La dosis de MM utilizada fue de 2g por día y el seguimiento de 12 meses. La tasa de recaída durante el mantenimiento fue similar ⁽⁶⁾. Un seguimiento posterior a largo plazo (63 meses) de este estudio encontró que la tasa de remisión completa, remisión parcial e insuficiencia renal fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron MM tuvieron significativa menos incidencia de infecciones y amenorrea ⁽⁷⁾.

Contreras y colaboradores condujeron un estudio randomizado en pacientes con NL proliferativa (clases III, IV; Vb) donde todos los pacientes recibieron inducción con CF endovenosa utilizando la pauta del National Institute of Health (NIH) y luego fueron divididos en 3 grupos para el mantenimiento con MM, AZA o CF endovenosa. Este estudio demostró que AZA y MM son superiores como terapia de mantenimiento a CF endovenosa. Los pacientes con tratamiento con MM y AZA tuvieron mayor supervivencia renal y menor incidencia de insuficiencia renal. La tasa de recaída de la enfermedad renal fue menor en el grupo que recibió MM comparado con CF y AZA ⁽⁷⁾.

Ginzler y colaboradores condujeron un estudio randomizado de inducción con MM comparado con CF endovenosa (pauta del NIH) en pacientes con NL proliferativa (clases III, IV,

V). Los pacientes fueron seguidos por 24 semanas y la dosis de MM inicial fue 3g. La tasa de remisión completa fue del 25% en el grupo que recibió MM y 7,4% en el grupo de CF y la tasa de remisión parcial fue 29 y 44% respectivamente ⁽⁸⁾.

Posteriormente el estudio ALMS fase III no pudo demostrar su objetivo primario de la superioridad de MM que CF endovenosa (ev), en el tratamiento de inducción de NL clase III, IV-S o IV-G activa o activa/crónica y clase V (25). En este estudio la fase de inducción dura 24 semanas y comparó MM y CF ev, la dosis máxima de MM fue hasta 3g por día. La dosis de CF osciló entre 0.5 a 1g/m². Este estudio tiene la importancia de ser multiétnico y demostró que pacientes no caucásicos y no asiáticos (hispanos y negros) responden mejor a MM que a CF ⁽²⁵⁾. Un meta análisis de estudios randomizados en el tratamiento de NL (inducción y mantenimiento) publicado en 2007, basado en el análisis de 5 estudios randomizados que incluyen 307 pacientes con NL, concluye que MM es más efectivo (mayor tasa de remisión) y más seguro (menor incidencia de infecciones y leucopenia) para el tratamiento de inducción cuando se compara con CF endovenosa. La conclusión del metaanálisis para los estudios de mantenimiento, fue que MM y AZA tienen similar eficacia y riesgo de amenoreya y herpes zoster ⁽²⁷⁾.

Por otra parte, Koo y colaboradores evaluaron en un estudio retrospectivo la eficacia de CF ev versus MF en términos de progresión a enfermedad renal terminal o muerte, resultando la CF más eficaz en evitar estas dos condiciones. ⁽³⁹⁾ Sin embargo, estos resultados deberán ser evaluados en futuros estudios prospectivos.

En conclusión, MM sería tan efectivo como CF para el tratamiento de inducción en NL proliferativa con beneficio de menor toxicidad. Algunos autores sugieren que MM debería ser usado como droga de primera línea tanto en la inducción como mantenimiento de la NL severa ⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Con respecto al tratamiento de mantenimiento 2 estudios recientes han evaluado esta cuestión. El estudio MAINTAIN que incluyó 105 pacientes que todos recibieron como terapia de inducción CF ev en alta y baja dosis, y posteriormente randomizados a AZA (2mg /kg /día) o MF (2 grs /día) a las 12 semanas. El tiempo

de seguimiento fue de 48 meses y se analizó el tiempo a las recaídas renales. Este estudio observó menos recaídas en el grupo de MF aunque la diferencia no fue significativa. ⁽⁴⁰⁾

Por otra parte, este mismo estudio analizó posteriormente las biopsias renales repetidas a los 2 años en 30 pacientes, 16 con tratamiento con AZA y 14 con MM usando la clasificación ISN/RNP y comparando los índices de actividad y cronicidad. Estos autores no encontraron diferencias en el estudio patológico repetido a los 2 años de los pacientes tratados con AZA vs MM. ⁽⁴¹⁾

Sin embargo, los resultados del estudio ALMS que incluyó un total de 227 pacientes que fueron randomizados a recibir MM o AZA, encontró que MM fue superior que AZA con respecto al fallo al tratamiento, recaída renal y el tiempo necesitar terapia de rescate. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones leves y trastornos gastrointestinales (95% de ambos grupos) ⁽³⁴⁾.

Una mención aparte merece el tratamiento de la nefropatía membranosa que no ha sido tan detalladamente estudiada como el tratamiento de la nefropatía proliferativa. La mayoría de los estudios tienen poco número de pacientes, ya que la NLM es una presentación menos común que la nefropatía proliferativa. Numerosos fármacos han sido utilizados con resultados variables, como la CF ev logrando una tasa de remisión de alrededor del 55%, ciclosporina A de alrededor de un 30 a un 40%, y la AZA y el clorambucilo ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

La evidencia del uso de MM en NLM es limitada pero parece ser de utilidad en reducir proteinuria en inducir remisión de la enfermedad. Kasitanon y colaboradores publicaron recientemente un estudio del uso de MM para tratamiento de pacientes con NLM. Se dividen los pacientes en dos grupos uno con NLM (10 pacientes) y otro con lesiones mixtas proliferativa y membranosa (19 pacientes). La dosis de MM fue 2g inicialmente y aumentada a 3g si los pacientes lo toleraban. La tasa de remisión completa a los 12 meses fue 40% en NLM pura y 36,8% en los pacientes con lesiones mixtas (diferencia no significativa). La tasa de recaída fue de 18%, todos los que recayeron tenían NLM pura ⁽²⁴⁾.

Spetie y col publicaron la experiencia de 13 pacientes con NLM (12 NLM pura y 1 paciente

con clase III y V) mostrando una remisión completa en 9 de 13 pacientes a los 6 meses de tratamiento con MM pura⁽³¹⁾.

Kapitsinou y colaboradores trataron 18 pacientes con NL con MM, de los cuales 6 tenían NLM (3 NLM pura y 3 NLM asociada con cambios proliferativos). La dosis de MM utilizada fue 2g y el seguimiento 15.3 meses (media). Diez pacientes tuvieron remisión completa, 4 remisión parcial y 4 fallaron al tratamiento (todos con nefropatía membranosa). Los autores concluyen que la eficacia en pacientes con nefropatía membranosa con MM no es clara⁽³²⁾. Karim y colaboradores demostraron en 10 pacientes con NLM predominante (6 pacientes Vc y 4 Va o Vb) seguidos por 19 meses una reducción significativa de la proteinuria y elevación de la albúmina sérica.⁽²³⁾

En NLM el MM aparece como una opción que ha demostrado similar eficacia a otras drogas previamente usadas con menor toxicidad.

Conclusión

El MM es hoy una terapia efectiva para el tratamiento de inducción y mantenimiento en la NL así como en las manifestaciones no renales del LES, con un perfil de menor toxicidad y mejor tolerancia a largo plazo permitiendo el ahorro de esteroides.

Bibliografía

1. ANDERKA MT, LIN AE, ABUELO DN, et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1241-8.
2. 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.
3. GAUBITZ M, SCHORAT A, SCHOTTE H, KERN P, DOMSCHKE W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8(9): 731-6.
4. BIJL M, HORST G, BOOTSMA H, LIMBURG PC, KALLENBERG CG. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(6): 534-9.
5. KARIM MY, ALBA P, CUADRADO MJ, ET AL. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 41(8):876-82.
6. CHAN TM, LI FK, TANG CS, ET AL. Efficacy of

Mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000; 343(16):1156-62.

7. 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(4):1076-84.

8. GINZLER EM, DOOLEY MA, ARANOW C, ET AL. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2219-28.

9. CONTRERAS PG, PARDO V, LECLERICO B, ET AL. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350(10):971-80.

10. ALLISON AC, EUGUI EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3):85-118.

11. ALLISON AC, KOWALSKI WJ, MULLER CJ, WATERS RV, EUGUI EM. Mycophenolate acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc* 1993; 25(3 Suppl 2):67-70.

12. ROCHE LABORATORIES INC. Cellcept (Mycophenolate Mofetil) Product Information, 2007.

13. MOORE RA, DERRY E. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(6):R182.

14. PISONI CN, SANCHEZ FJ, KARIM Y, ET AL. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: Efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005; 32(6):1047-52.

15. ARMENTI VT, RADOMSKI JS, MORITZ MJ, ET AL. Report from the National Transplantation. *Clin Transpl* 2005:69-83.

16. EL SEBAELY Z, CHARPENTIER B, SNANOUDJ R. Fetal malformations associated with Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2722.

17. PERGOLA E, KANCHARLA A, RILEY DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with Mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001; 71(7):994-7.

18. SIFONTIS NM, COSCIA LA, CONSTANTINESCU S, LAVELANET AF, MORITZ MJ, ARMENTI VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to Mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82(12):1698-702.

19. Knowledge document Cellcept: CEL 1035; Fertility and Pregnancy outcomes.

20. A blinded, randomized clinical trial of Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996; 61(7):1029-37.

21. BUTCHER JA, HARIHARAN S, ADAMS MB, JOHNSON CP, ROZA AM, COHEN EP. Renal transplantation for end-stage renal disease following bone marrow transplantation: a report of six cases, with and without immunosuppression. *Clin Transplant* 1999; 13(4):330-5.
22. WANG K, ZHANG H, LI Y, ET AL. Safety of Mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systemic review. *Transplant Proc* 2004; 36(7):2068-70.
23. KARIM MY, PISONI CN, FERRO L, ET AL. Reduction of proteinuria with Mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(10):1317-21.
24. KASITANON N, PETRI M, HAAS M, MAGDER LS, FINE DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; 17(1):40-5.
25. SINCLAIR A, APPEL G, DOOLEY MA, ET AL. 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(12):972-80.
26. GINZLER, E.M., G.B. APPEL, M.A. DOOLEY, ET AL. (2007). "Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide in racial Group." *Arthritis and Rheumatism* 56(12):4308.
27. ZHU B, CHEN N, LIN Y, ET AL. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7):1933-42.
28. CHAN TM, LI FK, HAO WK, ET AL. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999; 8(7):545-51.
29. TAM LS, LI FK, SZETO CC, ET AL. Treatment of membranous lupus nephritis with prednisone, azathioprine and cyclosporin A. *Lupus* 2001; 10(11):827-9.
30. HU W, LIU Z, SHEN S, ET AL. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(12):1827-30.
31. SPETIE DN, TANG Y, ROVIN BH, ET AL. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66(6):2411-5.
32. KAPITSINOU PP, BOLETIS JN, SKOPOULI FN, BOKI KA, MOUTSOPOULOS HM. Lupus nephritis: treatment with Mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(3):377-80.
33. WOFYSY D, APPEL GB, DOOLEY MA, et al. Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010;19(Suppl):27 (CS12.5).
34. DOOLEY MA, JAYNE D, GINZLER EM, for the ALMS Group. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
35. HOGAN J, SCHWENK M, RADHAKRISHNAN J. Should mycophenolate mofetil replace cyclophosphamide as first-line therapy for severe lupus nephritis? *Kidney Int.* 2012 May 30.
36. LIU LL, JIANG Y, WANG LN, YAO L, LI ZL. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Therapy of Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2012 Jul 30;72(11):1521-33
37. AL RASHIDI A, ALAJMI M, HEGAZI MO. Mycophenolate mofetil as a maintenance therapy for lupus-related diffuse alveolar hemorrhage: a case report. *Lupus* 2011 Dec; 20(14):1551-3.
38. DALL'ERA M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):454-8.
39. KOO HS, KIM YC, LEE SW ET AL. The effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on end stage renal disease and death of Lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20:1442-9.
40. HOUSSIAU FA, D'CRUZ D, SANGLE S ET AL. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine vs Mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis. Resukts from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 ;2083-9.
41. STOENIOIU, MS, AYDIN S, TEKTONIDOU M, et al. Repeated kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis. Data from the MAINTAIN Nephritis trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1924-30.