

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mofetil micofenolato como tratamiento de las manifestaciones no renales del lupus eritematoso sistémico

Luis Alonso González Naranjo¹

Resumen

Mofetil micofenolato (MMF), un agente inmunosupresor eficaz en el tratamiento de trasplante de órganos sólidos, ha sido utilizado exitosamente en la terapia de inducción y de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa y membranosa. La evidencia sobre su uso en manifestaciones lúpicas no renales es limitada y se basa principalmente en series de casos y estudios abiertos. Según la evidencia, MMF puede ser eficaz en manifestaciones hematológicas y cutáneas refractarias; sin embargo, su eficacia en estas manifestaciones debe ser confirmada con estudios controlados.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico no renal, mofetil micofenolato, tratamiento.

Summary

Mycophenolate mofetil (MMF), an efficacious immunosuppressive agent in the management of solid organ transplantation, has been successfully used in the induction and maintenance therapy of proliferative and membranous lupus nephritis. The evidence on its use in non renal systemic lupus erythematosus manifestations is limited and mainly based on case series and open-labelled trials. According to the evidence, MMF may be effective in refractory hematological and cutaneous manifestations, although its effectiveness in these manifestations has to be confirmed with controlled studies.

Key words: non-renal systemic lupus erythematosus, mycophenolate mofetil, treatment.

Introducción

El MMF es un éster del ácido micofenólico (MPA), el cual es producido por especies de hongos del género *Penicillium*¹. En el hígado el MMF es convertido por hidrólisis de ésteres a su metabolito activo, el MPA², el cual inhibe de manera reversible y no competitiva la actividad de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) durante la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Esta enzima juega un papel importante en la síntesis *de novo*

de nucleótidos de guanosina. Por lo tanto, la inhibición de la IMPDH lleva a una disminución de nucleótidos de guanosina y a un aumento de nucleótidos de adenosina lo cual finalmente produce una inhibición de la síntesis de ADN y de la proliferación celular. Otra vía para la síntesis de purinas, es la vía de salvamento, la cual lleva a la producción de nucleótidos de guanosina a partir de guanina y es catalizada por la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa y la fosforibosilpirofosfato sintetasa. En los linfocitos la vía de salvamento de la síntesis

1 Profesor Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo electrónico: luisalonsogonzalez@une.net.com

Recibido: noviembre 2 de 2008
Aceptado: diciembre 12 de 2008

de purinas es menos activa que la síntesis *de novo*, por lo tanto los linfocitos dependen de la conversión de 5-fosforibosil-1-fosfato a inosina monofosfato (IMP). A su vez, la IMP es convertida a guanosina monofosfato (GMP) por la IMPDH^{3, 4}.

Existen dos isoformas de la IMPDH: la tipo 1 que es constitutiva y la tipo 2 que es inducible⁵. La tipo 1 se expresa en linfocitos en reposo y la tipo 2 en linfocitos activados⁶. La isoforma tipo 2 es cinco veces más sensible a la inhibición ejercida por el MPA que la isoforma tipo 1, la cual se expresa en la mayoría de los tipos celulares³. Por lo tanto, el MPA posee efectos citostáticos más potentes en linfocitos activados que en otros tipos de células, siendo este el principal mecanismo mediante el cual el MPA ejerce acciones inmunosupresoras³.

Existen otros mecanismos que pueden contribuir a la eficacia del MMF. El primero es la inducción de apoptosis de linfocitos T activados policlonalmente, lo cual elimina clones de células que responden a estimulación antigénica⁷. Otro mecanismo derivado de la disminución de los nucleótidos de guanosina, es la inhibición de la glicosilación y expresión de moléculas de adhesión; por lo tanto, disminuye el reclutamiento de linfocitos y monocitos en sitios de inflamación⁸. El MMF inhibe la forma inducible de la sintetasa de óxido nítrico (iNOS), lo cual lleva a una menor producción de óxido nítrico y consecuentemente a un menor daño celular⁹. El MMF tiene efectos favorables en la enfermedad cardiovascular, ya que mediante la inhibición de la iNOS disminuye la oxidación de lipoproteínas y por lo tanto retarda la progresión de la aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)⁴. Además, hay evidencia de que el MMF suprime la producción de autoanticuerpos al inhibir la proliferación de células B³.

El MMF tiene efectos antiproliferativos y antifibróticos ya que al inhibir el reclutamiento de monocitos y macrófagos en órganos y tejidos, disminuye la producción de TNF- α e IL-1, las cuales reclutan y estimulan la proliferación de fibroblastos. Además, a diferencia de los inhibidores de la calcineurina, el MMF no induce la producción de TGF- β , una citoquina con propiedades fibrogénicas^{4, 10}.

Tratamiento de las manifestaciones no renales del LES

El MMF es ampliamente utilizado en el trasplante de órganos sólidos y tiene mayor eficacia que la azatioprina en la prevención del rechazo agudo del trasplante¹¹. Debido a su menor toxicidad, en los últimos años el MMF ha sido estudiado en el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la nefritis lúpica (NL) (clases III, IV y V). Seis estudios aleatorizados y controlados (cinco de ellos que comparan la combinación de glucocorticoides y MMF con glucocorticoides y ciclofosfamida durante la fase de inducción¹²⁻¹⁶ y dos de ellos el efecto del MMF frente al de la azatioprina durante la fase de mantenimiento^{15, 17}) y tres meta-análisis (dos incluyen únicamente estudios aleatorizados^{18, 19} y uno incluye estudios de cohortes de pacientes con NL tratados con MMF²⁰) sitúan al MMF como una alternativa terapéutica prometedora tanto para la terapia de inducción como para la terapia de mantenimiento de la NL, con una eficacia similar o mejor y con menos toxicidad, con respecto a amenorrea sostenida y tasas de infección, que los regímenes con ciclofosfamida. Sin embargo, debido a la usencia de estudios controlados, el nivel de evidencia sobre su uso y eficacia en el tratamiento de las manifestaciones no renales del LES es muy limitado y se basa principalmente en informes anecdóticos. Recientemente Mok²¹ en una revisión sistemática de 20 estudios (series de casos o estudios abiertos) concluye que el MMF puede ser eficaz en las manifestaciones hematológicas y dermatológicas del LES; sin embargo, tal eficacia requiere ser confirmada mediante estudios controlados ya que la evidencia proviene de series de casos y de estudios abiertos no controlados de pacientes con manifestaciones refractarias al tratamiento convencional o en pacientes con intolerancia a otros inmunosupresores.

Manifestaciones hematológicas

En la tabla 1 se resumen los informes publicados sobre el uso de MMF en once pacientes con manifestaciones hematológicas del LES (cinco con anemia hemolítica, cuatro con trombocitopenia, uno con leucopenia y uno con aplasia pura de

Tabla 1. MMF como tratamiento para manifestaciones hematológicas del LES.

Autor, año (Ref.)	Edad (años)	Sexo	Raza	Duración del LES (años)	Manifestaciones hematológicas	Tratamiento previo	Régimen de MMF	Resultados terapéuticos
Gaubitz y cols. 1999 (22)	36	F	Caucásica	3	Trombocitopenia refractaria	PDN, HCQ, IVIG	MMF 2 g/d	Recuento plaquetario: 30000? 104000/ μ L en 6 meses.
	31	F	Caucásica	2	Leucopenia	PDN, HCQ	MMF 2 g/d	Mejoría en el SLAM y en recuento leucocitario.
Alba y cols. 2003 (23)	45	F	Caucásica	21	Anemia hemolítica refractaria	PDN, AZA, IVIG	MMF 2 g/d	Respuesta en 4 meses con hemoglobina normal, sin recaída luego de 18 meses de seguimiento.
	29	F	Negra	4	Anemia hemolítica refractaria	PDN, CFM	Pulsos de MP + MMF 2 g/d	Respuesta en 3 meses con hemoglobina normal sin recaída luego de 12 meses de seguimiento.
Vasso y cols. 2003 (24)	23	F	Asiática	0	Trombocitopenia refractaria severa	Pulsos de MP, PDN, AZA, IVIG	Pulsos de MP + MMF 2 g/d	Recuento plaquetario luego de 4 semanas de tratamiento: 137000/ μ L.
Mak y Mok 2005 (25)	34	F	Asiática	1	Anemia hemolítica refractaria	Pulsos de MP, PDN, AZA, IVIG CFM, CSA	MMF 2 g/d	Respuesta en 4 meses con hemoglobina > 10g/dl, sin recaída luego de 18 meses de seguimiento.
Chang 2005 (26)	26	F	Asiática	2	Trombocitopenia refractaria	PDN, HCQ, CFM, AZA, CSA, IVIG, danazol, esplenectomía	MMF 1 g/d	Recuento plaquetario luego de 2 semanas de tratamiento > 100000/ μ L. Plaquetas normales luego de 3 meses de tratamiento.
Arcasoy y Chao 2005 (27)	34	F	NR	5	Aplasia pura de células rojas refractaria	PDN, IVIG, CFM, EPO, rituximab	CSA 2,5-5mg/kg/d + MMF 1,5 g/d	Niveles de hemoglobina estables (> 10g/dl) luego de 3 meses de tratamiento.
Pisoni y cols. 2005 (28)	3 de 86 pacientes tratados con MMF presentaron manifestaciones hematológicas				Anemia hemolítica (n = 2) Trombocitopenia (n = 1)	Todos recibieron uno o más inmunosupresores (CFM, AZA y MTX)	MMF 0,5-2,5 g/d	Buena respuesta en pacientes con anemia hemolítica. Recuento de plaquetas estable en paciente trombocitopénico.

MMF: mofetil micofenolato; LES: lupus eritematoso sistémico; NR: no reportado; PDN: prednisona; HCQ: hidroxiquina; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MP: metilprednisolona; CSA: ciclosporina A; EPO: eritropoyetina; SLAM (Systemic Lupus Activity Measure-Revised): instrumento para medir actividad lúpica.

células rojas) refractarias a pulsos de metilprednisolona, dosis altas de glucocorticoides, inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina), danazol, inmunoglobulina intravenosa, rituximab (aplasia pura de células rojas) y esplenectomía (un paciente con trombocitopenia refractaria)²²⁻²⁸; en los informes detallados, todos los pacientes fueron mujeres con edades entre los 23 y 45 años; la dosis más común de MMF fue de 2 gramos al día y en tres de estos pacientes se utilizaron simultáneamente pulsos de metilprednisolona y ciclosporina.

Todos los pacientes tuvieron una buena respuesta al MMF. En los pacientes con anemia hemolítica el nivel de hemoglobina se normalizó o estabilizó en 3 a 4 meses luego de iniciado el tratamiento con MMF; luego de un seguimiento de 12 a 18 meses, con MMF como terapia de mantenimiento, no se presentaron recaídas hemolíticas. Con respecto a los pacientes con trombocitopenia refractaria también hubo una respuesta favorable al tratamiento con MMF, incluso uno de ellos había sido esplenectomizado previamente; sin embargo, el recuento plaquetario no retornó a valores normales en algunos de los casos informados. Finalmente, un caso de aplasia pura de células rojas fue tratado exitosamente con ciclosporina y MMF²²⁻²⁸.

Aunque no hay estudios controlados y los informes se limitan a pequeñas series de pacientes tratados exitosamente con MMF con citopenias refractarias, este inmunosupresor podría ser considerado como una terapia de segunda o tercera línea en pacientes lúpicos con manifestaciones hematológicas refractarias.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Los resultados de diez pacientes con LES neuropsiquiátrico tratados con MMF se resumen en la tabla 2²⁸⁻³³; cinco de ellos presentaron mielopatía, tres presentaron psicosis, vasculitis del sistema nervioso central y "lupus cerebral", respectivamente, y en dos de ellos no se describió la manifestación neurológica específica. La dosis utilizada con mayor frecuencia de MMF fue de 2 gramos diarios; en cinco pacientes se utilizó simultáneamente inmunoglobulina intravenosa y

pulsos de metilprednisolona, seguidos de dosis altas de prednisona²⁹⁻³¹. En otro paciente con mielitis transversa refractaria a pulsos intravenosos de metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, y ciclofosfamida oral, se obtuvo una recuperación completa con infusiones continuas de dexametasona intravenosa (12 mg/día, 8 mg/día y 6 mg/día, cada una por tres días) cada cuatro meses y con MMF 2 g/día, el cual se continuó como terapia de mantenimiento durante la cual no se presentaron recaídas³².

Dos pacientes que presentaron vasculitis cerebral y psicosis respondieron al tratamiento luego de tres a seis meses^{29, 30}; sin embargo, debido al uso concomitante de glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoadsorción (vasculitis del sistema nervioso central), es difícil sacar una conclusión definitiva sobre la eficacia del MMF en estos pacientes. Mok y Mak³¹ encontraron una respuesta modesta al MMF en pacientes con mielopatía. Dos pacientes respondieron parcialmente al MMF, a pesar de la adición de inmunoglobulina intravenosa y pulsos de metilprednisolona; ambos presentaron recaída posteriormente a pesar del uso de MMF como terapia de mantenimiento; solamente un paciente presentó remisión completa a la terapia combinada con inmunoglobulina intravenosa, pulsos de metilprednisolona y MMF, sin presentar recaída luego de 18 meses de seguimiento. En un estudio retrospectivo dos de 86 pacientes tratados con MMF tuvieron como indicación compromiso del sistema nervioso central: "lupus cerebral" y mielitis transversa, respectivamente; el desenlace del paciente con "lupus cerebral" no fue informado, mientras que el paciente con mielitis transversa tuvo una pobre respuesta²⁸.

En otro estudio, Karim y cols.³³ informaron dos pacientes con compromiso neuropsiquiátrico refractario a ciclofosfamida y azatioprina en uno de ellos y a azatioprina en otro; ambos respondieron favorablemente con prednisona y MMF 2 g/día como dosis de inicio; en uno de ellos la dosis de MMF fue disminuida gradualmente a 1 g/día. Las manifestaciones neurológicas en estos dos pacientes no fueron descritas detalladamente.

Tabla 2. MMF como tratamiento para manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.

Autor, año (Ref.)	Edad (años)	Sexo	Raza	Duración del LES (años)	Manifestaciones neuropsiquiátricas	Tratamiento previo	Régimen de MMF	Resultados terapéuticos
Lotta y cols. 2004 (29)	23	F	Caucásica	18	Vasculitis cerebral	PDN, AZA	PDN + IVIG + MMF 2g/d + inmuno-absorción	Recuperación casi completa del déficit neurológico después de 6 meses.
Jose y cols. 2005 (30)	24	F	Asiática	0	Psicosis, movimientos coreiformes	PDN, HCQ	Pulsos de MP + IVIG + MMF 2g/d	Remisión completa luego de tres meses sin recaídas en 15 meses de tratamiento con MMF.
Mok y Mak 2006 (31)	51	F	Asiática	8	Mielopatía refractaria	PDN, HCQ, CFM	Pulsos de MP + PDN + IVIG + MMF 2g/d	Respuesta parcial; recaída a los 8 meses.
	39	F	Asiática	0	Mielopatía	No (renuente a CFM)	Pulsos de MP + PDN + IVIG + MMF 2g/d	Respuesta parcial después de 6 semanas; recaída a los 5 meses y posterior respuesta parcial a pulsos de CFM.
	27	F	Asiática	2	Mielopatía	PDN, HCQ, CSA	Pulsos de MP + PDN + IVIG + MMF 2g/d	Remisión completa después de 3,5 semanas; sin recaídas a 18 meses de seguimiento.
Tomietto y cols. 2007 (32)	33	F	Caucásica	11	Mielitis transversa	Pulsos de MP, PDN, CSA, AZA, CFM	Dexame-tasona IV + MMF 2g/d	Después de 9 meses, se observó una reducción significativa de la lesión medular en la RM con recuperación clínica completa.
Pisoni y cols. 2005 (28)	Dos de 86 pacientes tratados con MMF presentaron compromiso del sistema nervioso central				"Lupus cerebral" (n = 1) Mielitis transversa (n = 1)	Todos recibieron uno o más inmuno-supresores (CFM, AZA y MTX)	MMF 0,5-2,5 g/d	Desenlace del paciente con "lupus cerebral" no mencionado. Pobre respuesta en el paciente con mielitis transversa.
Karim y cols. 2002 (33)	Dos de 21 pacientes tratados con MMF presentaron compromiso del sistema nervioso central					CFM, AZA	PDN + MMF 2g/d	Disminución de la actividad lúpica según SLEDAI. Ahorrador de glucocorticoides.
						AZA	PDN + MMF 2g/d ? 1g/d	

MMF: mofetil micofenolato; LES: lupus eritematoso sistémico; PDN: prednisona; HCQ: hidroxicloroquina; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MP: metilprednisolona; CSA: ciclosporina A; RM: resonancia magnética; SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus disease activity index): instrumento para medir actividad lúpica.

De acuerdo con la información disponible, la eficacia del MMF en manifestaciones neuropsiquiátricas del LES es modesta y difícil de determinar debido a las modalidades terapéuticas utilizadas simultáneamente.

Manifestaciones cutáneas

Los resultados de 17 pacientes (15 mujeres) con manifestaciones cutáneas refractarias del LES tratados con MMF se resumen en la tabla 3³⁴⁻³⁹; la manifestación cutánea más frecuente fue el lupus discoide ($n = 6$), seguido de lupus cutáneo subagudo ($n = 5$), lupus cutáneo agudo ($n = 4$), lupus sabañón ($n = 3$), lupus profundo ($n = 1$), lupus tumidus ($n = 1$) y vasculitis urticarial ($n = 1$). La dosis más común de MMF fue de 2 gramos al día, aunque seis pacientes recibieron dosis mayores (3 gramos al día).

Con respecto a la respuesta terapéutica, once pacientes (65%) tuvieron buena respuesta al MMF la cual se presentó entre seis semanas y cuatro meses luego de iniciado el tratamiento; de esos pacientes, tres tuvieron recaídas cuando la dosis de MMF se disminuyó a 1 gramo diario. Una pobre respuesta al MMF se informó en cinco pacientes (29%) los cuales correspondían a una serie de siete pacientes con lupus cutáneo refractario³⁸; de esta serie, un paciente tuvo respuesta parcial, mientras que el restante tuvo una respuesta inicial pero posteriormente presentó recaída de su compromiso cutáneo durante el tratamiento con MMF. Los autores en la discusión mencionan que la duración corta del tratamiento con MMF (dos meses en tres pacientes) y la no utilización de una dosis mayor de MMF a la empleada en la mayoría de los pacientes pudieran ser dos factores que expliquen la falta de respuesta al MMF³⁸.

Moder y cols.⁴⁰, en un estudio prospectivo de seis meses en 23 pacientes con LES sin compromiso renal con actividad leve a moderada a pesar del uso de prednisona a dosis entre 7 y 20 mg/día e hidroxiclороquina, encontraron que cinco de siete pacientes con compromiso cutáneo (73%) y dos de cuatro (50%) con úlceras orales respondieron favorablemente al MMF; la dosis empleada fue de 500 mg al día y posteriormente incrementada a 2 gramos al día según tole-

rancia; sin embargo, una descripción detallada de esta manifestación no fue reportada.

En un estudio abierto, prospectivo, no aleatorizado, Kreuter y cols.⁴¹ evaluaron la eficacia del micofenolato sódico con cubierta entérica como monoterapia en pacientes con lupus cutáneo subagudo, el cual es una formulación de ácido micofenólico específicamente diseñado para disminuir los efectos adversos gastrointestinales. Todos los pacientes recibieron una dosis de 1440 mg al día por un total de tres meses; esta dosis corresponde a una dosis diaria de 2 g de MMF. Todos los pacientes presentaron una marcada mejoría de las lesiones cutáneas y una disminución significativa del CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, un instrumento para medir el daño y actividad de las lesiones cutáneas del lupus) de $10,8 \pm 6,0$ al inicio a $2,9 \pm 2,6$ al final del tratamiento ($P < 0,05$). Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 4.

La información disponible respecto a la eficacia del MMF en lupus cutáneo refractario muestra resultados contradictorios. El 65% de los pacientes pueden tener una respuesta favorable al MMF. Dosis mayores de MMF (3 gramos al día) pudieran aumentar su eficacia en aquellos pacientes que tuvieron una pobre respuesta; igualmente, una terapia de mantenimiento a largo plazo pudiera ser necesaria para evitar nuevas recaídas. Debido a la falta de evidencia, el MMF pudiera ser una alternativa para aquellos casos refractarios donde varias alternativas terapéuticas se han agotado.

Manifestaciones pulmonares y cardíacas

Existe poca información sobre el uso de MMF en pacientes con LES y compromiso pulmonar y/o cardíaco. En un estudio retrospectivo, Riskalla y cols.⁴² informaron 54 pacientes con LES tratados con MMF, de los cuales cuatro tuvieron pericarditis, ocho pleuritis y tres compromiso pulmonar; sin embargo, dado que este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia del MMF, sino su tolerabilidad en pacientes con LES, los resultados obtenidos con MMF para estas manifestaciones no fueron informados por separado.

Tabla 3. MMF como tratamiento para manifestaciones cutáneas del LES.

Autor, año (Ref.)	Edad (años)	Sexo	Raza	Duración del LES (años)	Manifestaciones cutáneas	Tratamiento previo	Régimen de MMF g/d	Resultados terapéuticos
Goyal y Nousari 2001 (34)	42	F	Negra	10	Lupus discoide refractario (plantar)	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ, dapsona, MTX	2-3 g/d	Marcada mejoría luego de 4 meses de tratamiento.
	43	F	Negra	20	Lupus discoide refractario (palmar y plantar)	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ, AZA	2 g/d	Marcada mejoría luego de 3 meses de tratamiento.
Boehm y Bieber 2001 (35)	75	F	Caucásica	5	Lupus sabañón	Glucocorticoides sistémicos, CQ, HCQ, dapsona, AZA	2 g/d	Mejoría luego de 6 semanas de tratamiento, con recurrencias cuando la dosis de MMF fue disminuida a 1g/d.
Schanz y cols. 2002 (36)	53	F	Caucásica	20	Lupus cutáneo subagudo refractario	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ, AZA	2 g/d	Desaparición de las lesiones luego de 3 meses de tratamiento.
	60	M	Caucásica	7	Lupus cutáneo subagudo refractario	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, CQ, AZA	2 g/d	Mejoría luego de 8 semanas de tratamiento. Recaída cuando la dosis de MMF fue disminuida a 1 g/d.
Hanjani y Nousari 2002 (37)	58	F	Negra	17	Lupus profundo refractario	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ, AZA, quinacrina	3 g/d	Remisión completa luego de 3 meses, no recaídas en 8 meses de
	40	F	Negra	NR	Lupus tumidus	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ	3 g/d	Remisión completa luego de 6 semanas, no recaídas en 1 año de tratamiento.
	34	F	Caucásica	NR	Lupus discoide y lupus pernicioso (sabañón)	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ	2-3 g/d	Remisión completa luego de 6 semanas, no recaídas en 7 meses de tratamiento.

Continuación tabla 3. MMF como tratamiento para manifestaciones cutáneas del LES.

Autor, año (Ref.)	Edad (años)	Sexo	Raza	Duración del LES (años)	Manifestaciones cutáneas	Tratamiento previo	Régimen de MMF g/d	Resultados terapéuticos
	45	F	Caucásica	NR	Lupus cutáneo subagudo refractario	Glucocorticoides tópicos y sistémicos, HCQ.	3 g/d	Remisión completa luego de 3 meses, no recaídas en 10 meses de tratamiento.
Pisoni y cols. 2005 (38)	22	F	Caucásica	9	Lupus cutáneo agudo	PDN, CQ, AZA, MTX, quinacrina, CSA, CFM, talidomida, MP, AZA, HCQ, MTZ	2 g/d	No respuesta luego de 2 meses de tratamiento.
	53	F	Caucásica	7	Lupus cutáneo subagudo refractario	PDN, AZA, MTX, HCQ, auranofin, MP, talidomida.	2 g/d	No respuesta luego de 2 meses de tratamiento.
	42	F	Caucásica	18	Lupus cutáneo agudo y lupus discoide	PDN, MTX, HCQ, auranofin, MP, talidomida.	2 g/d	No respuesta luego de 24 meses de tratamiento (nefropatía).
	29	F	Caucásica	5	Lupus cutáneo agudo y lupus discoide (mucosa oral)	PDN, MTX, CSA, CFM.	3 g/d	Respuesta inicial y exacerbación posterior; MMF suspendido a los 2 meses.
	35	M	Negra	9	Lupus cutáneo agudo, lupus discoide	PDN, HCQ	2 g/d	No respuesta luego de 42 meses de tratamiento (nefropatía).
	50	F	Caucásica	10	Vasculitis urticarial refractaria	PDN, dapsona, AZA, talidomida, MTX	2 g/d	Respuesta parcial a los dos meses de tratamiento.
	18	F	Caucásica	6	Lupus sabañón	PDN, CFM, AZA	2 g/d	No respuesta luego de 11 meses de tratamiento.
Cetkovská y cols. 2006 (39)	39	F	Caucásica	10	Lupus cutáneo subagudo refractario inducido por terfenabina	MP oral, pulsos de MP, AZA, CSA	2 g/d	Remisión completa luego de 8 semanas, sin recaídas a los 15 meses luego de la remisión.

Tabla 4. Micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) como tratamiento del lupus cutáneo subagudo refractario*

Paciente	Edad	Sexo	Subtipo de LCSA	Duración del LES (años)	Tratamiento previo	CLASI antes del EC-MPS	CLASI después del EC-MPS
1	57	M	Papulo-escamoso	4	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos	12	2
2	43	F	Anular	2	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos, AZA	8	0
3	49	F	Anular	3	Antimaláricos, glucocorticoides tópicos	4	0
4	52	F	Anular	26	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos	12	3
5	68	F	Anular	1	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos, AZA	25	5
6	54	F	Anular	2	Antimaláricos, glucocorticoides tópicos	5	0
7	37	F	Anular	8	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos, AZA	8	4
8	66	M	Papulo-escamoso	1	Antimaláricos, glucocorticoides tópicos	15	2
9	54	F	Papulo-escamoso	3	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos	7	6
10	51	F	Papulo-escamoso	15	Antimaláricos, glucocorticoides sistémicos y tópicos	12	9
Promedio $\pm$ DE						10,8 $\pm$ 6,0	2,9 $\pm$ 2,6

Adaptado de Ref. 41. *Todos los pacientes recibieron EC-MPS 1440 mg/d por 3 meses; AZA: azatioprina.

Swigris y cols.⁴³, en otro estudio retrospectivo, informaron el uso de MMF (dosis promedio de 2 gramos al día) en 28 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con enfermedad del tejido conectivo, de los cuales dos tuvieron diagnóstico de síndrome de sobreposición de LES y esclerodermia limitada y otro paciente de LES; el MMF fue bien tolerado, seguro y preservó la función pulmonar. Pisoni y cols.²⁸ reportaron un paciente lúpico con enfermedad pulmonar intersticial en quien la capacidad de difusión de monóxido de carbono mejoró con MMF.

Samad y Lyndsley⁴⁴ informaron sobre un paciente de 14 años con LES, quien presentó hemorragia alveolar recurrente y nefritis lúpica severa. Su enfermedad no respondió favorablemente al tratamiento estándar para nefritis lúpica con pulsos de metil prednisolona y ciclofosfamida, así como tampoco a plasmáferesis ni a inmunoglobulina intravenosa. El MMF a dosis intrave-

nosas de 500 mg dos veces diarias fue eficaz en el tratamiento de la hemorragia pulmonar.

En una revisión de doce pacientes con síndrome hemofagocítico asociado al LES se encontró una alta frecuencia de compromiso cardíaco en quince episodios de síndrome hemofagocítico (cinco episodios de pericarditis y cuatro de miocarditis). MMF se utilizó como terapia de mantenimiento en dos pacientes; sin embargo, su eficacia en el compromiso cardíaco no fue descrita⁴⁵.

Compromiso articular y otras manifestaciones del LES

La información disponible en la literatura sobre el uso de MMF en el compromiso articular del LES también es limitada. En un estudio piloto de diez pacientes con LES cuya actividad había sido mal controlada a pesar del uso de glucocorticoides, antimaláricos e inmunosupresores, Gaubitz y cols. describieron siete pacientes con artritis y/o

Tabla 5. MMF en LES de difícil control. Características clínicas.

Paciente	Edad	Sexo	Duración del LES (años)	Manifestaciones clínicas	Tratamiento previo
1	35	F	11	Nefritis (WHO IV)	PDN, CFM pulsos
2	36	F	18	Pleuritis, eritema, malestar, SAF, artralgia	PDN, AZA, HCQ, MTX, CFM pulsos
3	35	F	18	Vasculitis del SNC, polineuritis, mialgia, artralgia	PDN, AZA, HCQ, CFM pulsos
4	21	F	9	Nefritis (WHO IV), pleuritis, anemia, eritema, artralgia	PDN, AZA, HCQ, CSA, CFM pulsos
5	46	F	5	Eritema, mialgia, artralgia	PDN, AZA, HCQ
6	24	F	6	Nefritis (WHO III), artralgia , eritema, anemia	PDN, HCQ, MTX, CFM pulsos
7	16	F	3	Eritema, lupus discoide, leucopenia	PDN, AZA, HCQ
8	31	F	8	Nefritis (WHO IV), trombocitopenia, artritis	PDN, CFM pulsos
9	36	F	3	Trombocitopenia	PDN, HCQ, IVIG
10	31	F	2	Leucopenia, artritis	PDN, HCQ

Adaptado de Ref. 22. PDN: prednisona; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; HCQ: hidroxiclороquina; MTX: metotrexate; CSA: ciclosporina A; IVIG: inmunoglobulina intravenosa.

artralgias. En cinco de ellos hubo una buena respuesta de los síntomas articulares al MMF (1,5-2 gramos al día)²². En la tabla 5 se describen las características clínicas de estos pacientes.

En el estudio de Karim y cols.³³, 20 pacientes con compromiso articular fueron tratados con MMF; el uso de MMF llevó a una reducción en la actividad de la enfermedad; sin embargo, el porcentaje de respuesta de los síntomas articulares no fue informado por separado.

Recientemente, Merrill y cols. en un estudio placebo controlado⁴⁶ encontraron eficacia de la terapia con MMF en el tratamiento de la artritis de pacientes con LES; bajas dosis de glucocorticoides e hidroxiclороquina se utilizaron simultáneamente. En este estudio ningún paciente del grupo placebo (n = 14) cumplió el criterio principal de evaluación (respuesta completa, definida como un BILAG “C” para artritis a la semana 12 con $\leq 0,25$ del recuento articular inicial), mientras que cuatro de trece pacientes tratados con MMF sí (p = 0,041); del mismo modo, ningún paciente en el grupo placebo y cinco en el grupo tratado con MMF (p = 0,016) cumplieron con el criterio secundario de

evaluación (BILAG “C” para artritis a la semana 12 con $\leq 0,5$ del recuento articular inicial).

Se han descrito informes de caso en los cuales el MMF fue eficaz como terapia de mantenimiento luego del uso de pulsos intravenosos de ciclofosfamida en el tratamiento de otras manifestaciones del LES como en el síndrome de resistencia a la insulina tipo B y pancreatitis^{47, 48}.

Tolerabilidad

El perfil de toxicidad del MMF en LES, se deriva principalmente de estudios realizados en nefritis lúpica, debido al número limitado de pacientes tratados con MMF para indicaciones no renales. En general, el MMF ha sido bien tolerado en estos pacientes.

Mok y Lai⁴⁹, en un artículo de revisión combinó los efectos adversos del MMF en 74 pacientes con nefritis lúpica informados en estudios no controlados y en series de casos (n = 53) y en un estudio controlado (n = 21)¹²; en los estudios no controlados y en los informes de casos, la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómito y diarrea) fue el efecto adverso más común, presentándose

en el 18,8% de los pacientes, seguido de infecciones y leucopenia en el 17% y 11% de los pacientes, respectivamente. Las infecciones fueron en su mayoría leves y sólo un paciente tuvo un evento infeccioso severo. En un estudio controlado, Chan y cols.¹², encontraron que las infecciones eran los eventos adversos más frecuentes en cuatro (19%) pacientes, mientras que un solo paciente tuvo diarrea (5%).

Riskalla y cols.⁴², encontraron buena tolerancia en la mayoría de los pacientes tratados con MMF (n = 54); 36 de ellos (66,7%) presentaron efectos adversos; 21 (38,9%) tuvieron un total de 28 efectos adversos gastrointestinales distribuidos así: náuseas (n = 15 episodios), diarrea (n = 8), vómito (n = 4) y dolor abdominal (n = 1); 24 (44,4%) pacientes tuvieron un total de 37 eventos adversos infecciosos, de los cuales sólo un paciente requirió hospitalización por neumonía; tres casos de leucopenia se presentaron, pero en ninguno hubo necesidad de ajustar la dosis. Dieciséis de ellos suspendieron MMF debido a eventos adversos (n = 9), falta de eficacia (n = 3), embarazo (n = 2) y por razones administrativas (n = 2).

Pisoni y cols.²⁸ evaluaron la eficacia y tolerabilidad del MMF en 86 pacientes con LES. Treinta y siete pacientes (42,8%) presentaron efectos adversos, de los cuales el más frecuente fue la intolerancia gastrointestinal (náusea y diarrea) en 25 (29%) pacientes, seguido por las infecciones en 20 (23,2%) pacientes. MMF fue suspendido en 14 (16,3%) pacientes debido a efectos adversos, en 12 pacientes por falta de eficacia y en 6 pacientes porque lograron remisión y buscaban concebir.

En resumen, los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia gástrica y las infecciones. La mayoría de estos eventos adversos son leves y rara vez se requiere suspender el tratamiento con MMF y/o la hospitalización del paciente. Las infecciones severas son inusuales y se presentan en el 2% de los pacientes estudiados²¹.

Conclusiones sobre la utilización de MMF en las manifestaciones no renales del LES

Existe una evidencia limitada sobre el uso de MMF en manifestaciones no renales del LES la

cual proviene de estudios abiertos no controlados y de series de casos; por lo tanto, la eficacia del MMF en estas manifestaciones pudo haber sido sobreestimada. La evidencia actual se limita principalmente a manifestaciones clínicas que no responden favorablemente al tratamiento convencional, que presentan recaídas frecuentes o al uso de MMF en pacientes que no toleran otros inmunosupresores.

La evidencia disponible sugiere que el MMF puede ser eficaz en el tratamiento de manifestaciones hematológicas refractarias como anemia hemolítica y trombocitopenia, siendo éste una alternativa en el tratamiento de lupus hematológico refractario a otros inmunosupresores. En lupus cutáneo refractario tratado con MMF, la evidencia disponible muestra que un 65% de esos pacientes pueden responder favorablemente. Cuando las lesiones cutáneas no responden adecuadamente al MMF podrían utilizarse dosis mayores (hasta de 3 gramos al día). Al igual que en las manifestaciones hematológicas refractarias, el MMF es una alternativa en lupus cutáneo refractario a otras terapias inmunosupresoras y puede ser necesario para prevenir exacerbaciones tanto hematológicas como de las lesiones cutáneas. En compromiso articular, MMF puede ser una alternativa en casos de difícil tratamiento refractarios a otros inmunosupresores. Respecto a las manifestaciones neuropsiquiátricas, cardíacas y pulmonares la eficacia del MMF es difícil de determinar debido a la poca información disponible y al uso simultáneo de otros inmunosupresores.

Finalmente, aunque el MMF puede ser una alternativa útil en el tratamiento de manifestaciones no renales refractarias del LES, particularmente hematológicas y cutáneas, estudios aleatorizados controlados son necesarios con el fin de determinar su eficacia terapéutica en esas manifestaciones del LES.

Referencias

1. Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM. *In vitro* immunosuppressive effects of mycophenolic acid an ester produg, RS-61443. *Transplant Proc* 1991; 23 (Suppl. 2): 10-14.
2. Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC. RS-61443—a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 1991; 51: 27-31.

3. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.
4. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 Suppl 1: s2-s8.
5. Natsumeda Y, Ohno S, Kawasaki H, Konno Y, Weber G, Suzuki K. Two distinct cDNAs for human IMP dehydrogenase. *J Biol Chem* 1990; 265(265): 5292-5295.
6. Konno Y, Natsumeda Y, Nagai M, Yamaji Y, Ohno S, Suzuki K, et al. Expression of human IMP dehydrogenase types I and II in *Escherichia coli* and distribution in human normal lymphocytes and leukemic cell lines. *J Biol Chem* 1991; 266: 506-509.
7. Cohn RG, Mirkovich A, Dunlap B, Burton P, Chiu SH, Eugui E, et al. Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. *Transplantation* 1999; 68: 411-418.
8. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, Waters RV, Eugui EM. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc* 1993; 25(Suppl 2): 67-70.
9. Senda M, DeLustro B, Eugui E, Natsumeda Y. Mycophenolic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric oxide production in mouse and rat vascular endothelial cells. *Transplantation* 1995; 60 (10): 1143-1148.
10. Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M, et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl 17): 25-29.
11. Bardsley-Elliot A, Noble S, Foster RH. Mycophenolate mofetil: a review of its use in the management of solid organ transplantation. *BioDrugs* 1999; 12: 363-410.
12. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, 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: 1156-1162.
13. Ginzler AM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
14. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazali R et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 504-510.
15. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1076-1084.
16. Flores-Suarez LF, Villa AR. Open randomized trial comparing mycophenolate mofetil versus intravenous cyclophosphamide as induction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: PO257.
17. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
18. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968-975.
19. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, 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: 1933-1942.
20. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R182 (doi: 10.1186/ar2093).
21. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 329-337.
22. Gaubitz M, Schorath A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-736.
23. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 633-635.
24. Vasso S, Thumboo J, Fong K-Y. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003; 12: 630-632.
25. Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 856-858.
26. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 883-885.
27. Arcasoy MO, Chao NJ. T-cell-mediated pure red-cell aplasia in systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin A and mycophenolate mofetil. *Am J Hematol* 2005; 78: 161-163.
28. Pisoni CN, Sánchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D'Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005; 32: 1047-1052.
29. Lhotta K, Würzner R, Rosenkranz AR, Beer R, Rudisch A, Neumair F, et al. Cerebral vasculitis in a patient with hereditary complete C4 deficiency and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 139-141.
30. Jose J, Paulose K, Vasuki Z, Danda D. Mycophenolate mofetil in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Sci* 2005; 59: 353-356.
31. Mok CC, Mak A, To CH. Mycophenolate mofetil for lupus related myelopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 971-973.
32. Tomietto, D'Agostini S, Annese V, De Vita S, Ferraccioli G. Mycophenolate mofetil and intravenous dexamethasone in the treatment of persistent lupus myelitis. *J Rheumatol* 2007; 34: 588-591.
33. Karim MY, Alba P, Cuadrado M-J, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41: 876-882.
34. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142-144.

35. Boehm I, Bieber T. Childblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235-236.
36. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174-178.
37. Hanjani NM, Noursari HC. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1616-1618.
38. Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado MJ, Sánchez FJ, Karim Y, Sepp NT, et al. Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: results with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 393-396.
39. Cetkovská P, Pizinger K. Coexisting subacute and systemic lupus erythematosus after terfenadine administration: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Int J Dermatol* 2006; 45: 320-322.
40. Moder KG, Amin S, Mazlumzadeh M, Crowson C, Ytterberg S. The effect of mycophenolate mofetil on patients with active non-renal SLE. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 932.
41. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to estándar therapy. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1321-1327.
42. Riskalla M, Somers EC, Fatica RA, McCune WJ. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1508-1512.
43. Swigris JJ, Olson AM, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30-36.
44. Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *South Med J* 2003; 96: 705-707.
45. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine* 2006; 85: 169-182.
46. Merrill JT, Carthen FC, Wilson SK, Kamp S, Kutcheson J, Rawdon J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for treatment of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): S564.
47. Gehi A, Webb A, Nolte M, Davis J. Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1067-1070.
48. Perrin L, Giurgea I, Baudet-Bonneville V, Deschenes G, Bensman A, Ulinski T. Acute pancreatitis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr* 2006; 95: 121-124.
49. Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 447-457.

TERCIO HUMIRO