



Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí  
Facultad de medicina • División de posgrados

Hospital Central  
Dr. Ignacio Morones Prieto



# Especialidad en Nefrología



# Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de medicina • División de postgrados

---

Tesis de postgrado titulada:

**Relación entre los niveles plasmáticos de ácido micofenólico y respuesta a tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica**

Para obtener el grado en la

## Especialidad en Nefrología

Presenta: Dr. Federico Parra Salcedo

---

Director de tesis: Dr. Jaime Antonio Borjas García

Co-Director de tesis: Dra. Silvia Romano Moreno

Director metodológico: Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

---

Sinodales:

Presidente: Dr. Francisco Aranda Verástegui \_

Sinodal: Dr. Francisco Gerardo Alfaro Abundiz

Sinodal: Dr. José Alejandro Chevaile Ramos \_

---

# ÍNDICE

	Página
1. Antecedentes-----	1
2. Pregunta de investigación-----	4
3. Justificación-----	5
4. Objetivos-----	6
5. Hipótesis-----	7
6. Diseño del estudio-----	7
7. Método del estudio-----	7
8. Plan de trabajo-----	14
9. Cronograma de actividades-----	15
10. Resultados-----	17
11. Discusión-----	36
12. Conclusión-----	38

# RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA

## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica caracterizada por pérdida en la tolerancia contra autoantígenos nucleares, proliferación de linfocitos autorreactivos, producción de autoanticuerpos, generación de inmunocomplejos e inflamación crónica [1]. La nefropatía lúpica o nefritis lúpica (NL) es la manifestación clínica grave más común y afecta a más del 50 % de los pacientes con diagnóstico de LEG [2,3]. En el 2012 se publicaron las recomendaciones para el tratamiento de NL del American College of Rheumatology (ACR) [4] y Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR / ERA-EDTA) [5]. Entre las opciones de tratamiento que se recomiendan en estas para inducción a la remisión de la NL el uso de 3 g/día de micofenotato de mofetilo (MMF) durante 6 meses. Son pocos pacientes a los que se les indica la dosis máxima recomendada [6,7]; sin embargo, los pacientes que toleran las dosis recomendadas logran adecuada respuesta clínica al tratamiento.

En pocos estudios, el porcentaje de pacientes con NL que logran respuesta al tratamiento con MMF es hasta del 80%, con lo que se puede inferir que además de la dosis de MMF intervienen otros factores en la respuesta clínica que impactan en la progresión a enfermedad renal crónica (ERC) [7,11-13].

El MMF es un profármaco que posterior al suministro por vía oral es desesterificado por esterasas hepáticas, intestinales y plasmáticas con lo que resulta la molécula biológicamente activa, el ácido micofenólico (AMF). La biodisponibilidad media del MMF por vía oral, determinada mediante el área bajo la curva (ABC) del AMF, es de 94 %. El ABC-AMF es un parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica; es decir, expresa cuantitativamente la cantidad del fármaco al que el paciente está expuesto después de la toma del mismo. El valor del ABC-AMF no representa una



sola medición en algún tiempo determinado, este parámetro es calculado con varias mediciones de concentración a lo largo un periodo de tiempo establecido. La tasa de filtrado glomerular (TFG), diversos fármacos así como la presencia de polimorfismos en los genes que codifican las enzimas (UGT) y transportadores (ABC y OATP) que intervienen en el metabolismo del AMF pueden afectar el valor de  $ABC_{0-12}$ .

El AMF inhibe a la inosina-5-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima implicada en la síntesis de *ново* de nucleótidos; por lo tanto, el AMF ejerce su efecto inmunosupresor mediante la inhibición de la proliferación y activación de linfocitos T y B [16]. El AMF inhibe preferentemente a la isoforma tipo II de la IMPDH, enzima que se expresa principalmente en los linfocitos T y B activados. Una de las principales vías de daño en NL es la activación de los linfocitos T y B autoreactivos: por ello, el tratamiento con AMF tiene como objetivo impedir la activación de células B y T [17]. No obstante, recientemente se ha cuestionado si las concentraciones sanguíneas de AMF en pacientes con NL influyen en la remisión de las manifestaciones clínicas, así como las recaídas de la enfermedad [18].

El MMF se ha utilizado durante mucho tiempo como profilaxis de rechazo de órganos sólidos. Existe evidencia en pacientes con trasplante renal tratados con MMF que demuestra una menor incidencia de rechazo agudo en aquellos que alcanzan valores de  $ABC-AMF_{0-12}$  entre 30 a 60 mg\*h/L [19,20]. Es posible inferir que a mayores concentraciones de AMF existe mayor inhibición de la enzima IMPDH. Hasta la fecha, solo Fukuda T. y cols., han demostrado en pacientes pediátricos con trasplante renal la asociación entre las concentraciones mayores de AMF y menor actividad de la IMPDH en células mononucleares de sangre periférica [21].

Similar a lo que ocurre en los pacientes con trasplante renal, los pacientes con NL presentan rangos muy amplios de las concentraciones de AMF. En la práctica clínica, la prescripción del MMF en pacientes con NL se realiza de acuerdo con la actividad de la enfermedad, limitada por los efectos adversos que se pueden presentar o por alcanzar la dosis máxima recomendada en las guías del ACR/EULAR [4,5]. Considerando la amplia variabilidad en la farmacocinética del

AMF, los pacientes con NL tendrán un rango de exposición del fármaco muy variable que podría influir en el efecto terapéutico esperado, este rango de exposición se determina mediante el valor del ABC del AMF y se expresa en concentración-tiempo. La variabilidad del  $ABC_{0-12}$  de AMF puede ser responsable de la tasa de respuesta al tratamiento tan heterogénea en los pacientes con NL [11,22,23].

En pacientes con trasplante renal se ha descrito la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos del AMF, relacionada con polimorfismos en los genes de las enzimas responsables del metabolismo del AMF [24]. La menor exposición al AMF se asoció con mayor incidencia de rechazo agudo del injerto renal [24]. En pacientes con NL, el genotipo de las enzimas y transportadores implicadas en el metabolismo y eliminación del AMF podría no ser el único factor que influya en la farmacocinética de este fármaco [25]. Zahr y cols., estudiaron la asociación de la actividad del LEG, evaluada con puntaje del Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Generalizado (SLEDAI), a mayor puntaje, mayor actividad de la enfermedad, y la concentración ABC-AMF en pacientes con LEG. El  $ABC-AMF_{0-12}$  en el grupo con LEG activo fue significativamente más baja que en los pacientes con LEG inactivos ( $23.8 \pm 13.6$  vs  $46.5 \pm 16.3$  mg·h/L,  $P < 0.0001$ ) y establecieron una correlación negativa entre el  $ABC-AMF_{0-12}$  y el puntaje de SLEDAI ( $r = -0.64$ ,  $P < 0.001$ ). En el análisis multivariado, el  $ABC-AMF_{0-12}$  fue un parámetro independiente asociado con actividad de LEG [26].

Lertdumrongluk y cols. determinaron la asociación entre los niveles de AMF y la respuesta al tratamiento en 18 pacientes con NL clase III, IV y mixta (IV + V). El promedio del  $ABC-AMF_{0-12}$  ( $65.98 \pm 98$  vs  $32.08 \pm 7.97$  mg·h/L;  $p = 0.002$ ) fue significativamente más alto en los pacientes que respondieron al tratamiento en comparación con los que no respondieron. En este estudio, las concentraciones predosis de AMF se asociaron con la respuesta al tratamiento, los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron concentraciones predosis significativamente mayores en comparación con los pacientes que no lo hicieron ( $3.1 \pm 1.1$  vs  $1.2 \pm 0.9$  mg/L;  $p < 0.01$ ) [27].

Uno de los factores de riesgo más importantes para progresión de ERC en pacientes con NL son las recaídas o reactivaciones del proceso inflamatorio a nivel renal. Djabarouti y cols., encontraron en 17 pacientes con LEG que las concentraciones promedio del ABC-AMF fueron de 37.3 vs 73.1 mg\*h/L (P= 0.003) en pacientes que tuvieron recaídas y en aquellos que mantuvieron remisión de la enfermedad, respectivamente [28]. Las concentraciones predosis de AMF fueron más bajas en los pacientes que tuvieron recaída de la enfermedad en comparación a quienes presentaron remisión mantenida, 1.5 vs 3.7 mg/dl (P=0.008). En este estudio, el análisis con curva conocida como Receiver Operating Characteristics (ROC) la concentración predosis del AMF fue el mejor parámetro para discriminar una recaída durante el seguimiento.

La importancia clínica de la medición de los niveles del AMF se basa en la posibilidad de modificar la dosis prescrita de MMF con la intención de lograr una mayor respuesta clínica y remisión, ambas mantenidas por periodos prolongados en pacientes con NL. Lo anterior se podría lograr con el monitoreo terapéutico del fármaco [therapeutic drug monitoring, (TDM)], que tiene como objetivo principal maximizar la eficacia terapéutica, mientras se minimizan los eventos adversos. El ABC-AMF<sub>0-12</sub> recomendado para pacientes con NL es de 35 a 45 mg\*h/L y una concentración predosis de 3 mg/L [18]. Con base en la trascendencia clínica que tiene la farmacocinética del AMF, medida objetivamente mediante el ABC<sub>0-12</sub> de y la concentración predosis de AMF, el implementar un tratamiento individualizado con sustento en TDM podría lograr mayores tasas de respuesta al tratamiento, disminuir las recaídas, evitar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida en los pacientes con NL en pacientes mexicanos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe una relación entre el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de ácido micofenólico y la respuesta al tratamiento con micofenolato de mofetilo en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”?

## JUSTIFICACIÓN

La NL se presenta en más del 50 % de los pacientes con LEG y es uno de los principales factores pronósticos de mortalidad [29]. La remisión de la NL mejora la supervivencia de los pacientes al igual que lo hace la supervivencia renal [30]. Desafortunadamente, con los esquemas de tratamiento actuales, al menos del 10 al 20% de los pacientes desarrollan ERC con necesidad de terapia de remplazo renal (TRR) [31]. Está bien demostrado que los pacientes con NL de origen hispano tienen un inicio temprano de la afección renal [32] y peor supervivencia [33].

El Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” es un centro de referencia para atención médica de los pacientes con LEG provenientes de estados vecinos de la República Mexicana. La incidencia de NL, el inicio de la enfermedad a edad temprana, el impacto en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con LEG obliga a prescribir el mejor tratamiento para lograr remisión de la enfermedad y minimizar los efectos adversos asociados al MMF. El Aspreva Lupus Management Study (ALMS) sugiere que la población hispana puede ser beneficiada por el tratamiento con MMF como terapia de inducción a la remisión de la NL[34]. Sin embargo, la gran variabilidad en la farmacocinética del AMF entre los pacientes con NL exhorta a utilizar un método de dosificación que permita obtener el efecto terapéutico y minimizar los efectos adversos. El TDM es una opción que permite lograr estos objetivos, aunque faltan más estudios clínicos sobre esta opción de monitorización de tratamiento en pacientes con NL.

Con el análisis de los datos clínicos y de los parámetros farmacocinéticos del AMF en los pacientes con NL del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se generará información que permitirá sustentar el tratamiento con MMF en pacientes mexicanos, así como guiar el tratamiento de los pacientes con LEG de acuerdo a concentraciones del AMF para lograr mayores tasas de respuesta y mantener remisión de la actividad renal por un tiempo más prolongado.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario**

- Evaluar la asociación de los niveles plasmáticos del ácido micofenólico con la respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica en tratamiento con micofenolato de mofetilo.

### **Objetivos específicos**

- Identificar pacientes con NL en tratamiento a base de MMF.
- Determinar el ABC-AMF<sub>0-12</sub> en pacientes con NL diagnosticada por biopsia renal percutánea (BRP)
- Evaluar la respuesta al tratamiento en cada paciente.
- Determinar si existe relación entre los parámetros farmacocinéticos del AMF con la respuesta al tratamiento.

### **Objetivos secundarios**

- Identificar a los pacientes con NL diagnosticada con biopsia renal y que presente ABC-AMF<sub>0-12</sub> dentro y fuera del rango terapéutico sugerido.
- Correlacionar las concentraciones predosis de AMF con el ABC-AMF<sub>0-12</sub>.
- Establecer la relación entre la ABC-AMF<sub>0-12</sub> y la respuesta terapéutica de acuerdo con el de NL.
- Determinar los polimorfismos del gen *UGT1A9* (275 T>A), *UGT1A8* (C>G), *UGT2B7* (802 T>C), *ABCC2* (24 C>T), *SLCO1B3* (334T>C) pacientes incluidos en el estudio.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El ABC<sub>0-12</sub> se relaciona directamente con la respuesta al tratamiento en pacientes con NL que reciben micofenolato de mofetilo.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio transversal analítico observacional.

## **MÉTODO DEL ESTUDIO**

El estudio se realizará en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, ambos localizados en San Luis Potosí, San Luis Potosí, México. Se invitarán a participar a pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y nefropatía lúpica por BRP.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NL clase III, IV y V por medio de biopsia renal de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS).
2. Diagnóstico de NL entre el 1 de enero del 2011 y 31 de julio del 2018.
3. Seguimiento médico de por lo menos 6 meses posterior al inicio del tratamiento con MMF.
4. Firma de la carta de consentimiento informado y carta de consentimiento informado para el estudio farmacogenético.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
2. Pacientes que se encuentren en esquema de tratamiento con tacrolimus, MMF y prednisona (terapia multiblanco).
3. Pacientes con datos clínicos y de laboratorio incompletos en el expediente médico del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

**Criterios de eliminación:**

1. Imposibilidad para toma de muestra.
2. Episodio grave de actividad de LEG durante el seguimiento.
3. Retiro voluntario del estudio.

**Identificación de pacientes con criterios de inclusión.** En la base de datos del servicio de nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se identificarán pacientes con diagnóstico histológico de nefropatía lúpica. Se solicitará el expediente clínico para identificar a los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica con BRP, para posteriormente durante su próxima consulta de seguimiento médico realizar la invitación para participar en el estudio de investigación.

**Biopsias renales de pacientes con LEG.** La indicación de biopsia renal se emitirá por el médico tratante. El proceso de la toma de biopsia renal será apegado a los protocolos de atención del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Todas las biopsias serán revisadas por un patólogo experto con adiestramiento en nefropatología (Dr. David Miguel Martínez Galla). Se determinará el índice de actividad y cronicidad de acuerdo con lo descrito por Austin y cols. [35] y las lesiones vasculares se describirán de acuerdo con la clasificación de la ISN/RPS. En caso que el reporte histopatológico inicial no cuente con el registro del índice de actividad y cronicidad, ni la descripción de las lesiones vasculares, se revisarán nuevamente las laminillas con el tejido de la biopsia renal para completar información requerida.

**Obtención del consentimiento informado.** Cuando los pacientes acudan a la consulta de seguimiento médico, posterior a concluir la consulta médica, el residente de nefrología Dr. Federico Parra Salcedo, realizará invitación para participar en el estudio de investigación. Se les explicará el objetivo del estudio, el procedimiento que se requiere para la obtención de muestras sanguíneas y se dará tiempo suficiente para responder dudas que el paciente tenga sobre su enfermedad o el estudio de investigación. En caso de que acepten participar en el estudio, los pacientes firmarán la hoja de consentimiento informado y la carta de consentimiento informado para el estudio farmacogenético localizadas en el anexo II y III, respectivamente. Se acordará el día de la toma de muestra, según la disponibilidad del paciente.

**Control estricto de natalidad.** Las mujeres en edad reproductiva que decidan participar en el protocolo de investigación, en la entrevista para obtener el consentimiento informado, se explicará acerca de los riesgos del embarazo y el efecto teratógeno que se ha descrito con el uso de MMF. Se proporcionará consejería acerca de métodos anticonceptivos, las ventajas y desventajas de los métodos anticonceptivos más comunes, esta información será proporcionada por el Dr. Federico Parra Salcedo. También las pacientes serán referidas a consulta externa de ginecología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se orientará a las pacientes acerca del Programa de Planificación Familiar y Anticoncepción de la Secretaría de Salud a nivel nacional en el cual proporcionan métodos anticonceptivos gratuitos mediante la atención en las unidades de primer nivel de atención. Al firmar el consentimiento informado, las pacientes en edad reproductiva aceptan que se informó acerca del efecto teratógeno del MMF, que se proporcionó consejería acerca de los métodos anticonceptivos, que fueron referidas a consulta externa de ginecología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y se informó la manera de obtener métodos anticonceptivos de manera gratuita.



En todas las consultas, subsecuentes al servicio de nefrología, se interrogará acerca del método anticonceptivo que utilicen las pacientes y la fecha de última menstruación. En caso de que exista sospecha de embarazo por retraso en la fecha probable de menstruación, se solicitará una prueba de embarazo en. Si dicha prueba resulta positiva, se suspenderá la indicación de MMF y se prescribirá azatioprina vía oral; además, se referirá a consulta externa de embarazo de alto riesgo del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

**Toma de muestra.** El día de la toma de muestra se le pedirá al paciente que acuda al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” sin haber consumido la dosis matutina del MMF (habitualmente la posología es vía oral cada 12 horas), en la hoja de registro se consignará el día y hora cuando el paciente consumió la última dosis vía oral de MMF. Para el análisis farmacocinético del AMF se tomarán muestras sanguíneas en 8 tiempos a través de un catéter jelco N° 18 intravenoso, mismo que permanecerá en el paciente durante el tiempo de recolección de las muestras. Al catéter jelco se acoplará una llave de 3 vías para facilitar la obtención de muestras sanguíneas sin necesidad de realizar nueva punción venosa. Se obtendrán 3 mL de sangre por muestra. En el Anexo I se especifica el número de muestras y tiempo de obtención con relación a la toma por vía oral del MMF. La toma de muestras sanguíneas se realizará en las instalaciones del departamento de Reumatología o Nefrología.

**Técnica para medir niveles de AMF.** La determinación de AMF se realizará en plasma como matriz biológica, a partir de muestras de sangre completa con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) las cuales serán centrifugadas a 1 300 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos para separar el plasma, posteriormente se le adicionarán concentraciones conocidas de indometacina (estándar interno) y se desproteinizará la muestra al adicionar 100 µl de acetonitrilo. Se centrifugará por 20 minutos a 14,000 rpm a 4°C y finalmente el sobrenadante se recuperará y será inyectado al sistema de cromatografía de líquidos de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem para la cuantificación de las concentraciones del AMF en plasma sanguíneo.

**Determinación de polimorfismos genéticos de enzimas y transportadores involucrados en la farmacocinética del AMF.** De la primera muestra sanguínea extraída al paciente, se separará el paquete globular. A partir de éste se extraerá el ADN para realizar la genotipificación de los polimorfismos 275 T>A (rs6714486) de la enzima UGT1A9, 518 C>G (rs1042597) de la enzima UGT1A8 y 802 T>C(rs7439366) de la enzima UGT2B7; además los polimorfismos genéticos de los transportadores ABCC2 24 C>T (rs717620) y SLCO1B3 334 T>C (rs4149117), por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa [Polymerase Chain Reaction (PCR)] en tiempo real y el empleo de sondas TaqMan.

**Registro de la información clínica.** Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes y se coleccionarán los datos clínicos, demográficos y de laboratorio al momento del diagnóstico de NL así como en el seguimiento médico.

**Evaluación de respuesta al tratamiento.** Para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizarán los criterios recomendados en las guías clínicas de tratamiento de KDIGO, ACR y EULAR [14]. Las tres recomendaciones coinciden en llamar **respuesta completa (RC)** en aquel paciente con función renal normal, proteinuria determinada por índice proteinuria/creatinuria urinaria < 0.5 o proteinuria en 24 horas < 0.5 g/24 horas así como sedimento urinario inactivo y **respuesta parcial (RP)** como una reducción del 50% de la proteinuria en 24 horas al menos en rangos subnefróticos y función renal estable o disminución de creatinina sérica. Para establecer la función renal basal del paciente se considerará la determinación de creatinina sérica y relación albuminuria / creatinuria más cercana a la toma de la biopsia, con intervalo de una semana antes o después de la misma. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizará con los resultados de laboratorio de 6 meses después de la toma de biopsia renal.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>Respuesta al tratamiento</b> (Se tomará como respuesta al tratamiento en caso de que el paciente logre respuesta parcial o respuesta completa)	<b>Respuesta completa</b> se define aquel paciente con función renal normal y proteinuria determinada por índice proteinuria/creatinuria urinaria < 0.5 o proteinuria en 24 horas < 0.5 g/24 horas y sedimento urinario inactivo. <b>Respuesta parcial (RP)</b> como reducción del 50% de la proteinuria en 24 horas al menos en rangos subnefróticos y función renal estable o disminución de creatinina sérica	0 = Ausente 1= Presente	No aplica	Categórica
Variable independiente o explicativas				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Área bajo la curva de AMF (ABC-AMF)	Parámetro farmacocinético que se calcula a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas del AMF	0 – infinito	mg*h/L	Continua
Concentración plasmática predosis de AMF	Nivel plasmático del AMF previo a la toma vía oral del MMF	0 – infinito	mg/dL	Continua
Variables control				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Administración de ciclofosfamida	Administración al paciente de ciclofosfamida vía intravenosa en algún momento de la fase de inducción del tratamiento de la enfermedad	0 = No suministrada 1 = suministrada	No aplica	Continua

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra se estimó con base en la variable de salida considerada como respuesta o no al tratamiento (variable dicotómica), la variable dependiente, el ABC<sub>0-12</sub> de AMF (variable continua) y una variable confusora, aplicación o no de ciclofosfamida (dicotómica). Lo que representa dos grados de libertad. Se necesitan de 10 a 20 pacientes por cada grado de libertad; por lo tanto, se requiere de 20 a 40 pacientes para el estudio.

(2 grados de libertad x 10 o 20 pacientes) / 0.8 (frecuencia de respuesta al MMF en población mexicana [7])

20/ 0.8 = 25 pacientes

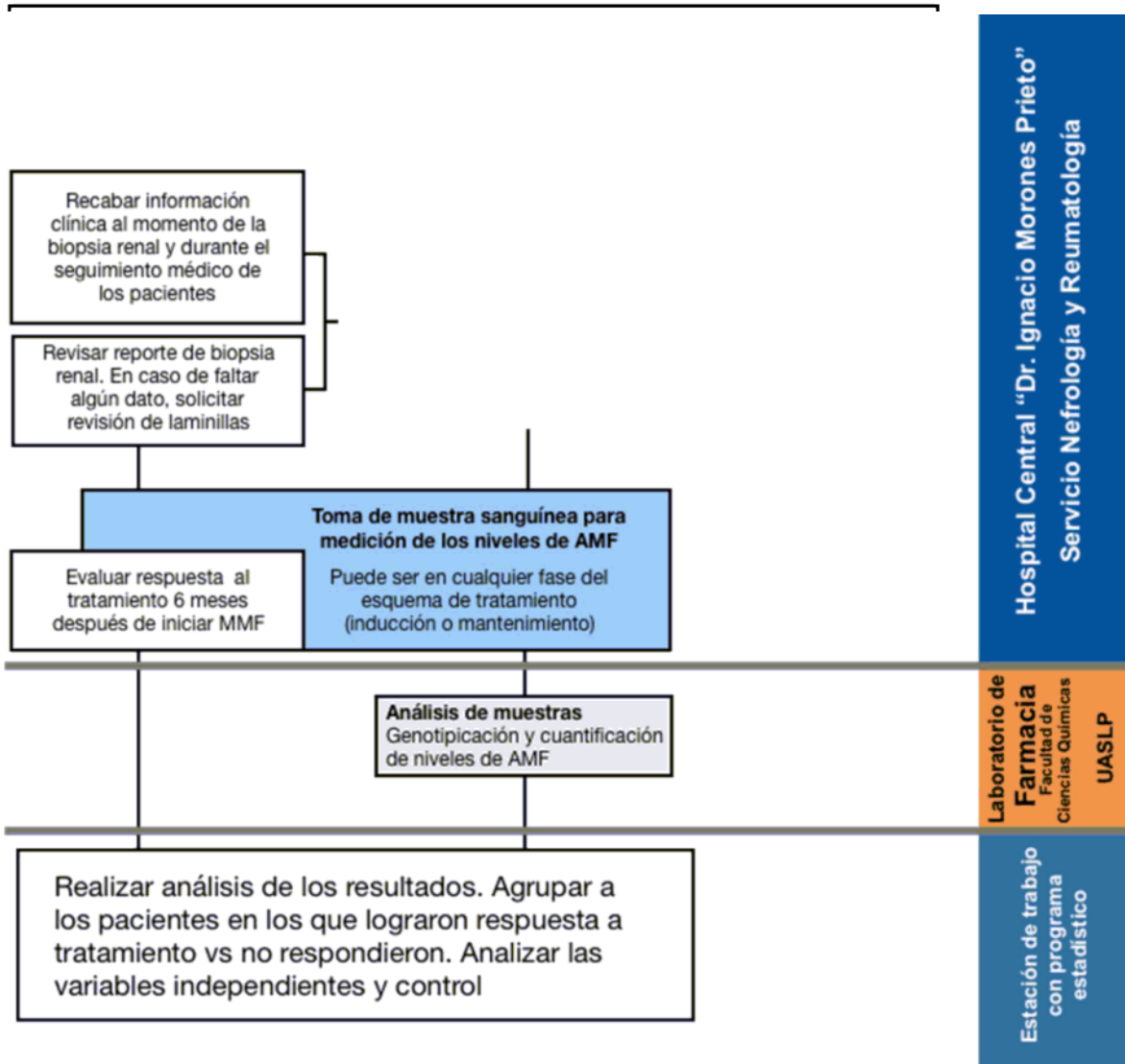
40/ 0.8 = 50 pacientes

Por lo que se requiere de 25 a 50 pacientes para realizar regresión logística.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresarán en media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo con la normalidad de los datos, la cual se evaluará con gráficos de cuantil-cuantil. Las variables categóricas se informarán como “n” y porcentaje. Se compararán ambos grupos con la prueba de t-Student o U-Mann-Whitney de acuerdo con la normalidad de los datos. Se realizará el análisis de regresión logística con la variable dependiente (respuesta o no al tratamiento) y variables explicativas (ABC<sub>0-12</sub> y aplicación o no de ciclofosfamida). Se analizará con curvas ROC el punto de corte para el valor del ABC<sub>0-12</sub> donde se alcance la sensibilidad y especificidad más alta para respuesta al tratamiento. La correlación entre los niveles predosis del AMF y el ABC-AMF<sub>0-12</sub> se realizará con el coeficiente de correlación de Spearman o Pearson según la normalidad de los datos obtenidos. Se considerará significancia estadística para valores de  $p \leq 0.05$ . El análisis estadístico se realizará con el software R versión 3.2.3 y STATA versión 13.

# PLAN DE TRABAJO



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Figura 1. Cronograma de Actividades del Protocolo**  
 RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO MICOFENÓLICO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA

Actividad	Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Elaboración del protocolo y presentación con los asesores										
Presentación de protocolo ante el Comité de Ética e investigación del HCIMP*										
Revisión registro de biopsias renales, identificación de reportes con diagnóstico de nefropatía lúpica.										
Invitación a los pacientes a participar en protocolo de estudio.										
Obtención de muestras sanguíneas para determinar niveles de AMF <sup>^</sup> , el ABC-AMF <sup>  </sup> y genotipificación										
Revisión de datos clínicos en expediente clínico.										
Realizar reporte final										
Enviar estudio a revista indexada para su publicación.										

\*= Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto  
<sup>^</sup>= Ácido Micofenólico <sup>||</sup>= Área Bajo la Curva de Ácido Micofenólico

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Es considerada una investigación con riesgo mínimo y controlable debido a que se tomarán muestras sanguíneas de los pacientes, estas muestras son indispensables para realizar las mediciones de los niveles de AMF sanguíneo y la determinación genética de las enzimas y transportadores encargados del metabolismo del AMF.

Los pacientes no invertirán recursos económicos adicionales para la determinación de las concentraciones del AMF debido a que los gastos serán cubiertos por los investigadores.

Previo a la colocación del catéter endovenoso tipo jelco y toma de muestra, se solicitará consentimiento informado por el paciente.

El trabajo de investigación se someterá al Comité de Investigación y al Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Con sustento en lo antes mencionado el estudio se ajusta a las normas institucionales, de la Ley General de Salud y las normas de la Conferencia de Helsinki.

Los tubos de ensayo con restos sanguíneos al igual que otros residuos peligrosos biológicos infecciosos (RPBI) generados en este proyecto de investigación tendrán disposición final de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana, NOM-087-ECOL-SSA1-2002 para la protección ambiental y el manejo RPBI, clasificación y especificaciones de manejo; y apegados a los criterios de la Subcomisión Mixta de Higiene y Calidad de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí

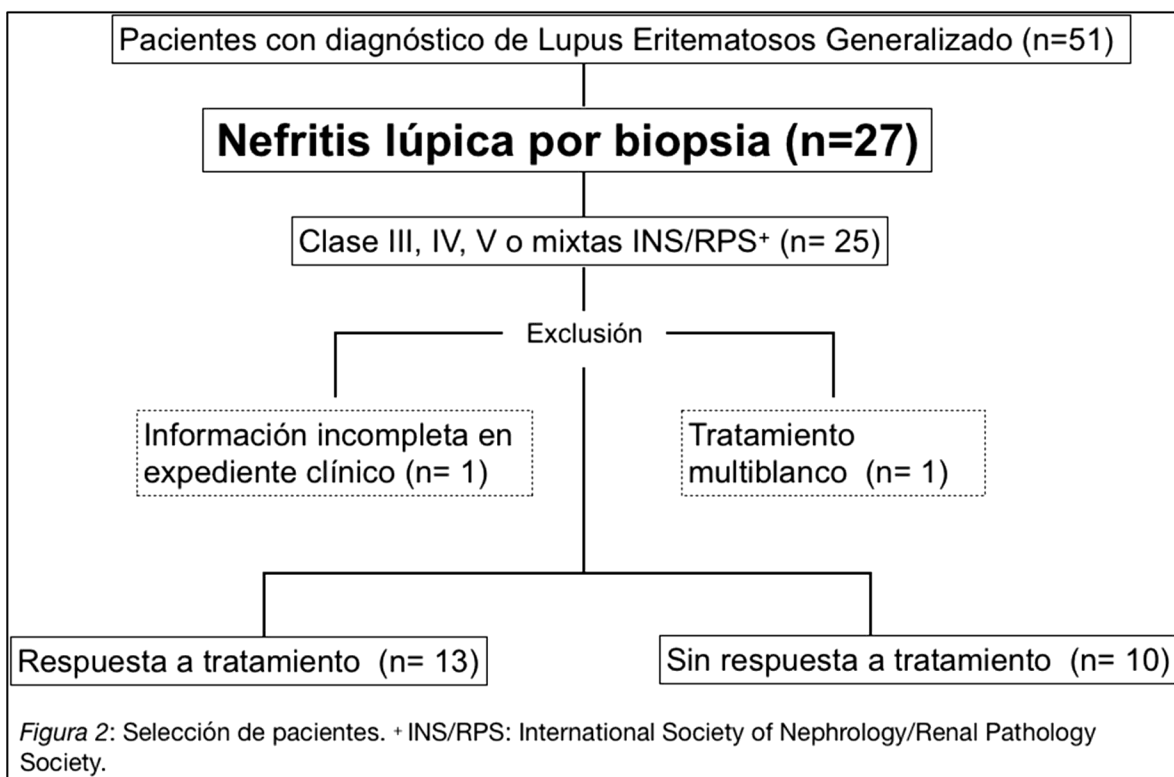
El material utilizado en la extracción del ADN será colocado en solución de hipoclorito de sodio al 5% por al menos 24 horas eliminar el material genético.

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio serán codificados y con el código asignado se rotularán la hoja de registro de datos y las muestras sanguíneas de cada paciente.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" con el número de registro 76-18.

## RESULTADOS

Se identificaron 51 pacientes con diagnóstico de LEG en tratamiento con micofenolato de mofetilo vía oral que acuden a consulta externa en el servicio de reumatología y nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de los cuales 25 pacientes tuvieron diagnóstico de NL clase III, IV y V por biopsia renal percutánea. De los 25 pacientes con NL, dos de ellos se excluyeron del estudio, de uno de ellos no se encontraron datos clínicos ni de laboratorio en el expediente clínico del HCDIMP y otro de ellos se excluyó por recibir terapia multiblanco. En la figura 2 se muestran los detalles de la exclusión de los pacientes.



Las características basales de los 23 pacientes que se incluyeron en el estudio se muestran en la tabla 1.



**Tabla 1. Características basales de los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica (NL).**

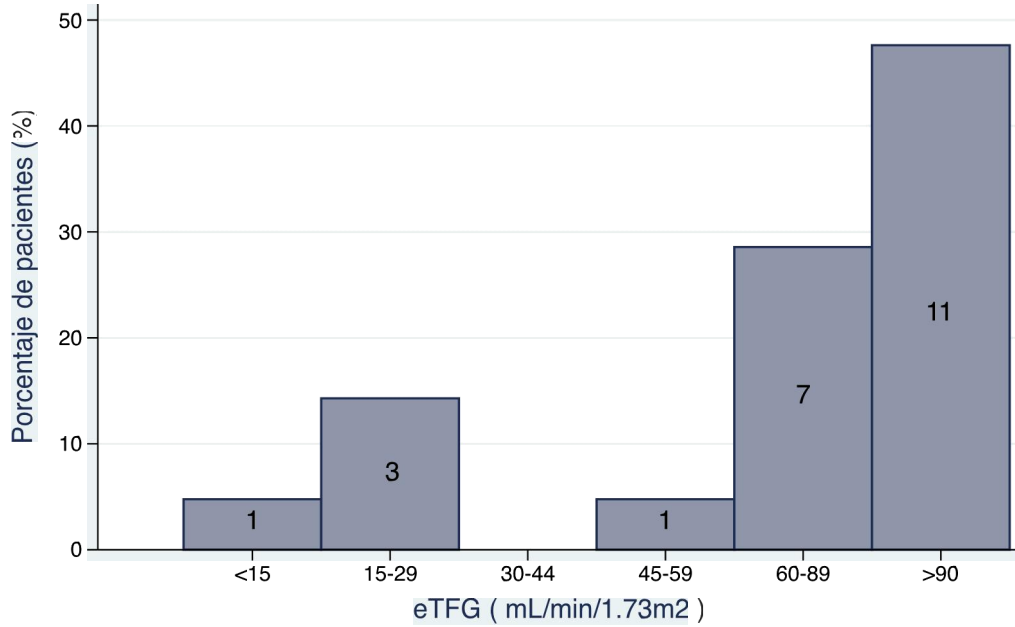
Pacientes (n)	23
Sexo femenino (n) (%)	20 (86.96)
Edad (media [DE])	29 [20 - 39]
IMC kg/m <sup>2</sup> (media [DE])	24.51 [4.46]
DM tipo 2 (n) (%)	1 (4.35)
HAS (n) (%)	13 (56.52)
Nefritis lúpica (n) (%) (ISN/RPS)	
III	1 (4.35)
IV	11 (47.83)
V	3 (13.04)
III + V	5 (21.74)
IV + V	3 (13.04)
Índice de actividad (media [DE])	6.73 [4.6]
Índice de cronicidad (mediana [RIQ])	2 [0-3]
Atrofia y fibrosis (mediana [RIQ])	20 [10 - 20]
Pacientes con semilunas en biopsia renal (n) (%)	14 (60.87)
% Semilunas celulares (mediana [RIQ])	10 [0 - 20]
Pacientes con asas de alambre en biopsia renal (n) (%)	10 (43.48)
Creatinina basal (mediana [RIQ])	1.05 [0.78 - 1.89]
eTFG (media [DE])	72.87 [42]
RAC basal (mediana [RIQ]) g/g	1.3 [0.8 - 2.7]
Aplicación de ciclofosfamida (n) (%)	16 [69.57]
Dosis de MMF en mg/24 horas (media [DE])	1326 [628]
Prednisona (n) (%)	22(95.65)
Antipalúdicos (n) (%)	13 (56.52)
IECAs / ARA II (n) (%)	10 (43.48)
Estatina (n) (%)	14 (60.87)
Calcitriol (n) (%)	18 (78.26)

**NL**= Nefritis lúpica. **DE**= Desviación estándar. **RIQ**= Rango intercuartil. **DM tipo 2**= Diabetes mellitus tipo 2. **HAS**= Hipertensión arterial sistémica. **INS/RPS**: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society. **eTFG**= Tasa de filtrado glomerular estimada con la formula CKD-EPI. **RAC**= Relación albuminuria/creatinuria en micción matutina. **MMF**= Micofenolato de mofetilo

Como se especificó previamente para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios recomendados en las guías clínicas de tratamiento de KDIGO, ACR y EULAR[14]. Las tres recomendaciones coinciden en llamar **respuesta completa** en aquel paciente con función renal normal y proteinuria determinada por índice proteinuria/creatinuria urinaria  $< 0.5$  o proteinuria en 24 horas  $< 0.5$  g/24 horas y sedimento urinario inactivo; **respuesta parcial (RP)** como la reducción del 50% de la proteinuria en 24 horas en rangos subnefróticos y función renal estable o disminución de creatinina sérica. Para establecer la función renal basal del paciente se tomó la determinación de creatinina sérica y relación albuminuria / creatinuria más cercana a la toma de la biopsia, con intervalo una semana antes o después de la biopsia. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó con los resultados de laboratorio de 6 meses después de la toma de biopsia renal.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres jóvenes y la nefritis lúpica más frecuente fue la tipo IV (11/23) seguida de las clases mixtas (8/23). El 60.87 % de los pacientes tuvieron semilunas celulares en la biopsia renal, este fenotipo de daño renal se ha considerado por algunos autores como expresión histológica de gravedad en NL, además de ser factor pronóstico de deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada (eTFG) con fórmula CKD-EPI [37,38]. La eTFG basal promedio fue  $72.87 \pm 42$  mL/min/m<sup>2</sup> y la mediana de la relación albuminuria/creatinuria basal fue de 1.3 g/g [0.8 – 2.7 g/g]. El 69.57 % (16/23) de los pacientes recibieron 500 mg de ciclofosfamida posterior al diagnóstico de NL, después de continuar con el esquema de tratamiento combinado basado en prednisona con reducción de dosis hasta 5 mg cada 24 horas y MMF vía oral.

Gráfica 1. Tasa de filtrado glomerular en los pacientes con nefritis lúpica al momento de la determinación del área bajo la curva 12h de ácido micofenólico



eTFG = Tasa de filtrado glomerular estimada fórmula CKD-EPI

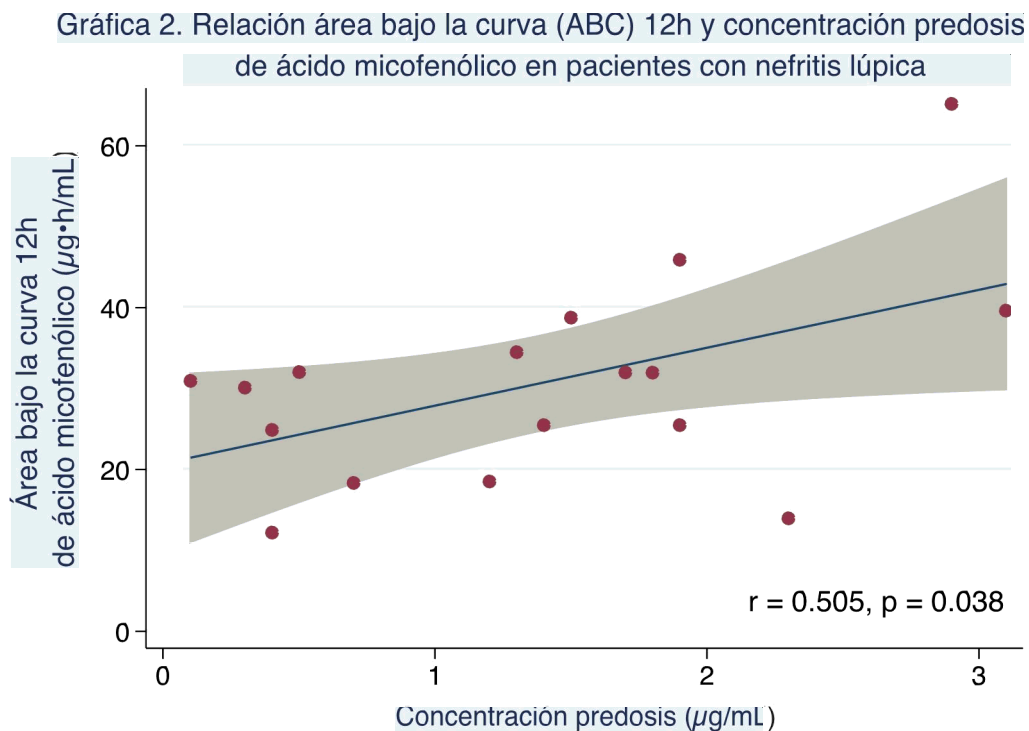
En la tabla 2 se muestran los resultados del ABC<sub>0-12</sub> y concentración predosis (C<sub>min</sub>) de todos los pacientes.

**Tabla 2. Concentración de ABC<sub>0-12</sub> y concentración predosis de ácido micofenólico (AMF) en pacientes con nefritis lúpica (NL).**

( [DE] )	=Ácido
Área	

DE=Desviación estándar.

La media de la concentración del  $ABC_{0-12}$  del AMF entre los pacientes con NL fue de  $26.17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , este valor se encuentra debajo de los rangos recomendados para pacientes con NL ( $35 - 45 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) [18]. La concentración predosis promedio de los pacientes en este estudio fue de  $1.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ , dicho nivel está por debajo del nivel sugerido ( $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) [18,28]. Se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa, moderada y directamente proporcional ( $r = 0.505$ ,  $p = 0.038$ ) entre el  $ABC_{0-12}$  y la concentración predosis de AMF (gráfica 2).



El 56.52 % de los pacientes con NL respondieron al tratamiento a los 6 meses de iniciarlo, el 34.78% (8/23) tuvo una respuesta completa y el 21.74 % (5/23) tuvo una respuesta parcial. En la tabla 3 se muestran los datos demográficos, las características basales clínicas así como los hallazgos en la biopsia renal, clasificados según la respuesta al tratamiento.

No existió diferencia estadísticamente significativa entre las características histológicas de los pacientes con y sin respuesta al tratamiento. Destacó que los pacientes con respuesta al tratamiento, ya sea completa o parcial, tuvieron valores de eTFG basal promedio más bajos y la mediana de la RAC basal más alta, esto sin alcanzar diferencia estadísticamente distintas con el grupo que no logró respuesta. Los valores de eTFG determinados fueron  $86.11 \pm 41.14$  mL/min/m<sup>2</sup> vs  $63.71 \pm$  mL/min/m<sup>2</sup> para el grupo sin y con respuesta al tratamiento, respectivamente. La RAC fue de  $1.48 \pm 1.37$  vs  $2.9 \pm 2.52$  g/g en el grupo sin y con respuesta, respectivamente.

**Tabla 3. Características basales de pacientes con nefritis lúpica (NL) sin y con respuesta a los 6 meses de tratamiento.**

Sexo  
 Ed  
 I  
 DM  
 HAS  
 N  
  
 í  
 í  
 Atrofi  
 Pac  
 %  
 Pac  
 Creati  
 e  
 RAC  
 Apl  
 Dosis  
 En

(70) (6 )

**NL**= Nefritis lúpica. **[DE]**= Desviación estandar. **[RIQ]**= Rango intercuartilar. **DM tipo 2**= Diabetes mellitus tipo 2. **HAS**= Hipertensión arterial sistémica. **INS/RPS**: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society. **eTFG** = Tasa de filtrado glomerular estimada con formula CKD-EPI. **RAC** = Relación albuminuria / creatinuria en micción matutina. **MMF**= Micofenolato de mofetilo.



Tabla 5. Creatinina, eTFG y RAC en pacientes con nefritis lúpica a 6 meses después de iniciar el tratamiento

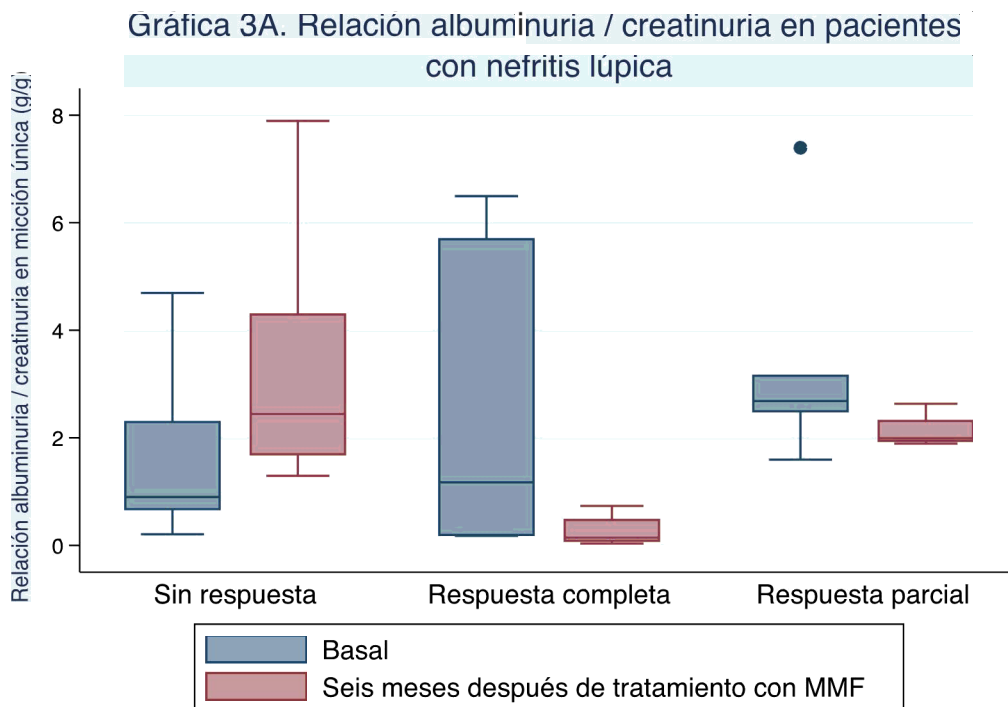
Creatinina  
e  
RAC  
DE=  
RAC=

El grupo de pacientes que lograron respuesta al tratamiento no mostró un cambio estadísticamente significativo de la eTFG a los 6 meses, los valores fueron  $94.12 \pm 25.82$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $72.7 \pm 45.65$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> y  $62.48 \pm 39.66$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> para respuesta completa, respuesta parcial y sin respuesta, respectivamente. A diferencia de la eTFG, la cantidad de albúminuria disminuyó significativamente entre los pacientes con respuesta completa y respuesta parcial, 0.15 g/g (RIQ [0.09 – 0.48]) y 2 g/g (RIQ [1.95 -2.32]), respectivamente, en comparación con los pacientes que no lograron respuesta al tratamiento a los 6 meses cuyo valor de albumina fue de 4.5 g/g (RIQ [1.7 – 4.3 ]), gráfica 3A y 3B.

La proteinuria mostró un cambio importante como respuesta al tratamiento, esto se podría explicar debido a que el 52.17 % (11/23) de los pacientes tuvieron fenotipo en la biopsia renal de nefropatía lúpica clase V, ya sea sola o en combinación con clase III y IV.



En la tabla 6 se muestran el  $ABC_{0-12}$  y la  $C_{min}$  del AMF en los pacientes sin y con respuesta al tratamiento. Destacó la diferencia de la concentración del  $ABC_{0-12}$  de AMF con valores de  $18.99 \pm 9.14$  vs  $31 \pm 15.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , en pacientes sin y con respuesta al tratamiento respectivamente (gráfica 4A). La  $C_{min}$  también mostró diferencia en los pacientes sin y con respuesta al tratamiento,  $1.7$  vs  $0.81 \mu\text{g/mL}$  (gráfica 4B).



Gráfica 3B. Relación albuminuria / creatinuria en pacientes con nefritis lúpica 6 meses posterior de biopsia renal

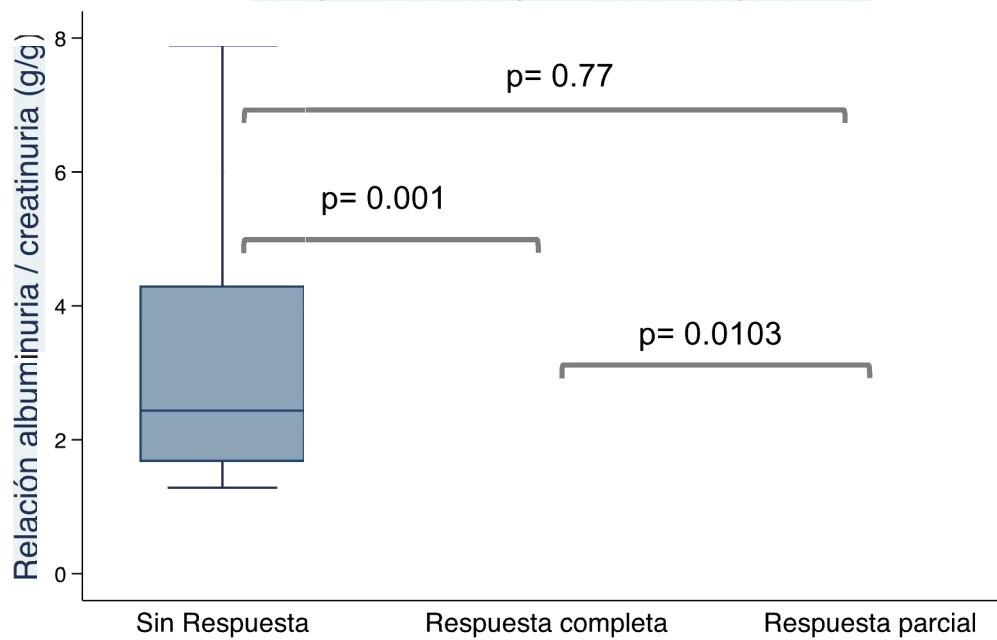


Tabla 6. Área bajo la curva de 12h y concentración predosis de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica.

NL= Nefritis lúpica. [DE]= Desviación estandar.  
 ABC<sub>0-12</sub> = Área bajo la curva de 12 horas. AMF = Ácido micofenólico

**Tabla 7. ABC<sub>0-12</sub> y concentración predosis de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica de acuerdo a tipo de respuesta a tratamiento**

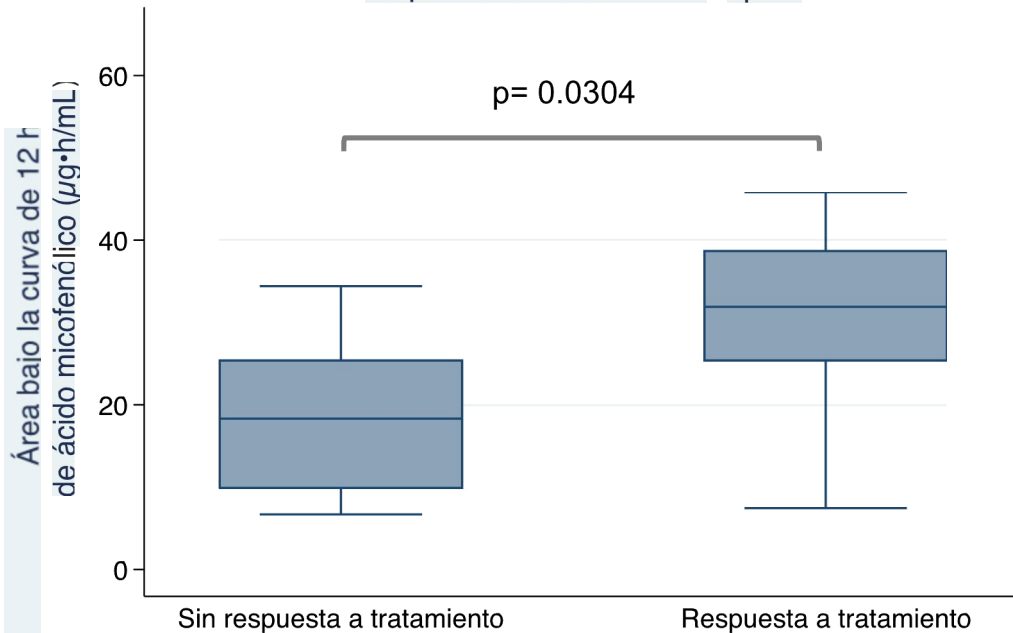
	Sin respuesta		Respuesta		p
			Respuesta completa	Respuesta parcial	
	ABC <sub>0-12</sub> (media [DE]) µg•h/mL	18.99 [9.4]	27.26 [11.09]	38.78 [19.2] <sup>++</sup>	
Concentración predosis (mediana [RIQ]) µg/mL	0.7 [0.4 - 1.3]	1.75 [1.5 - 1.9] <sup>**</sup>	2.4 [1 - 3]	0.062 <sup>#</sup>	

Al comparar el ABC<sub>0-12</sub> y C<sub>min</sub> de AMF de acuerdo al tipo de respuesta al tratamiento, el ABC<sub>0-12</sub>-AMF fue 18.99 ± 9.4 µg•h/mL en los pacientes sin respuesta a tratamiento en comparación con 27.26 ± 11.09 y 38.78 ± 19.2 µg•h/mL de los pacientes con respuesta completa y parcial respectivamente (gráfica 4A). La concentración de C<sub>min</sub> (mediana [RIQ]) en los pacientes sin respuesta, con respuesta parcial y respuesta completa fue, 0.7 µg/mL [0.4 - 1.3 µg/mL], 1.75 µg/mL [1.5 - 1.9 µg/mL] y 2.4 µg/mL [1 - 3 µg/mL], respectivamente (gráfica 4B). Los resultados se muestran la tabla 7.

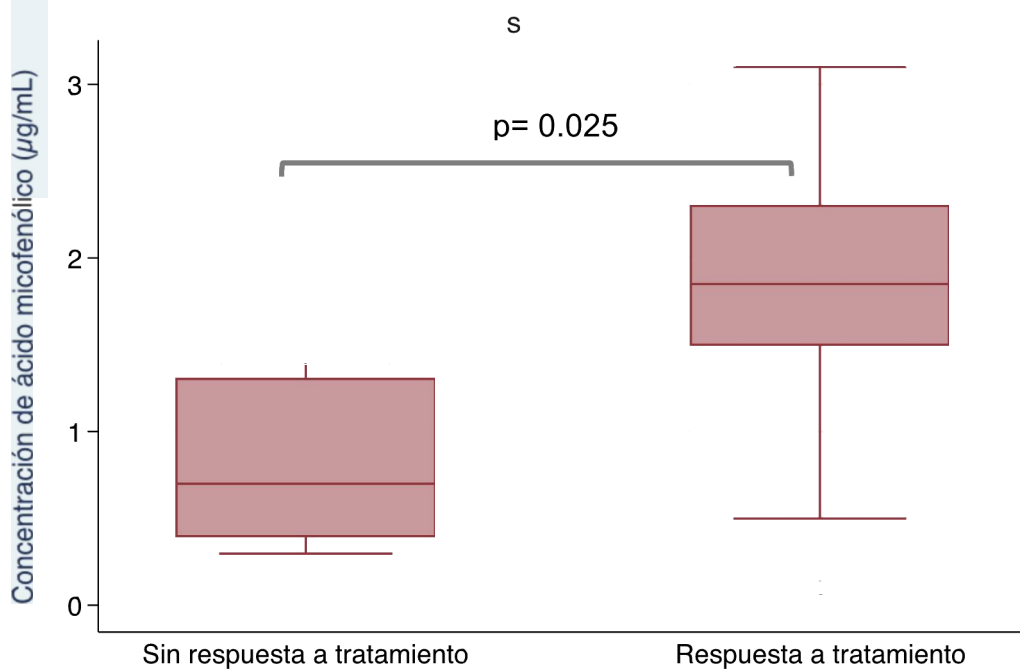
En la regresión logística para evaluar la asociación entre el ABC<sub>0-12</sub> de AMF y la respuesta al tratamiento, se incluyó como variable control de administración de ciclofosfamida vía intravenosa. Los resultados se muestran en la tabla 8. La razón de momios (OR) para el ABC<sub>0-12</sub> fue de 1.10 (IC<sub>95%</sub> 1 - 1.2, p = 0.41). El OR para la aplicación de ciclofosfamida vía intravenosa fue 1.56 (IC<sub>95%</sub> 0.18 - 13.2, p = 0.68), es posible interpretar que por cada 1 µg•h/mL que aumente el ABC<sub>0-12</sub> - AMF la probabilidad de respuesta al tratamiento aumenta un 10%.

Se realizó un segundo modelo de regresión logística en donde se incluyó la respuesta al tratamiento como variable dependiente, la concentración predosis como variable independiente y la aplicación de ciclofosfamida como variable control.

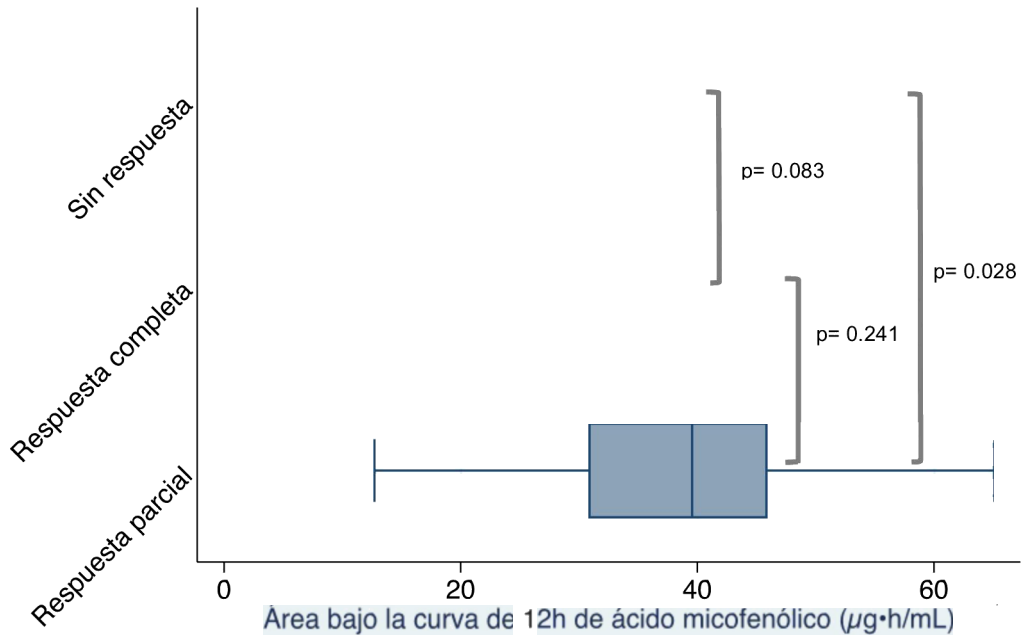
Gráfica 4A. Área bajo la curva de 12 h de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica



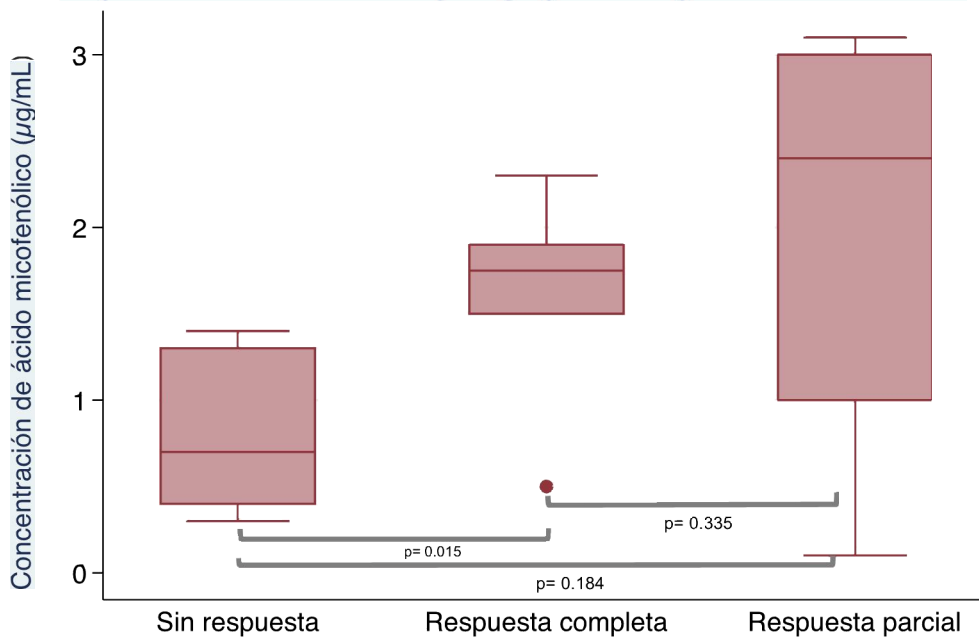
Gráfica 4B. Concentración predosis de ácido micofenólico



Gráfica 5A. Área bajo la curva de 12 h de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica y tipo de res



Gráfica 5B. Concentración predosis de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica y tipo de respuesta a tratamiento



En la regresión logística para evaluar la asociación entre el  $ABC_{0-12}$  de AMF y la respuesta al tratamiento, se incluyó como variable control de administración de ciclofosfamida vía intravenosa. Los resultados se muestran en la tabla 8. La razón de momios (OR) para el  $ABC_{0-12}$  fue de 1.10 (IC<sub>95%</sub> 1 – 1.2,  $p = 0.41$ ). El OR para la aplicación de ciclofosfamida vía intravenosa fue 1.56 (IC<sub>95%</sub> 0.18 – 13.2,  $p = 0.68$ ), es posible interpretar que por cada 1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  que aumente el  $ABC_{0-12}$  - AMF la probabilidad de respuesta al tratamiento aumenta un 10%. Se realizó un segundo modelo de regresión logística en donde se incluyó la respuesta al tratamiento como variable dependiente, la concentración predosis como variable independiente y la aplicación de ciclofosfamida como variable control (tabla 9).

**Tabla 8. Razón de momios de  $ABC_{0-12}$  de ácido micofenólico y ciclofosfamida para respuesta al tratamiento.**

	Ácido
Á	

momios. IC= Intervalo de confianza.

**Tabla 9. Razón de momios de concentración predosis de ácido micofenólico y ciclofosfamida para respuesta al tratamiento.**

	Ác

= Razón de momios. IC= Intervalo de confianza.

Se agruparon a los pacientes en 4 categorías de acuerdo a los valores de  $ABC_{0-12}$ , los resultados se muestran en la tabla 10 y gráfica 6.

**Tabla 10. Niveles de área bajo la curva 12h de ácido micofenólico y cociente de probabilidad de respuesta al tratamiento.**

Grupo	Promedio	Rango ABC <sub>0-12</sub> (mínimo – máximo)	Total de pacientes (n)	Pacientes con respuesta a tratamiento (n)	Cociente de probabilidad de respuesta (odds)	log(odds)
1	9.8	(6.74 - 12.69)	6	2	0.33	-0.69
2	21	(13.89 - 25.39)	6	2	0.33	-0.69
3	31.1	(30.02 - 31.94)	5	4	0.80	1.39
4	43.4	(34.4 -65.04)	6	5	0.83	1.69

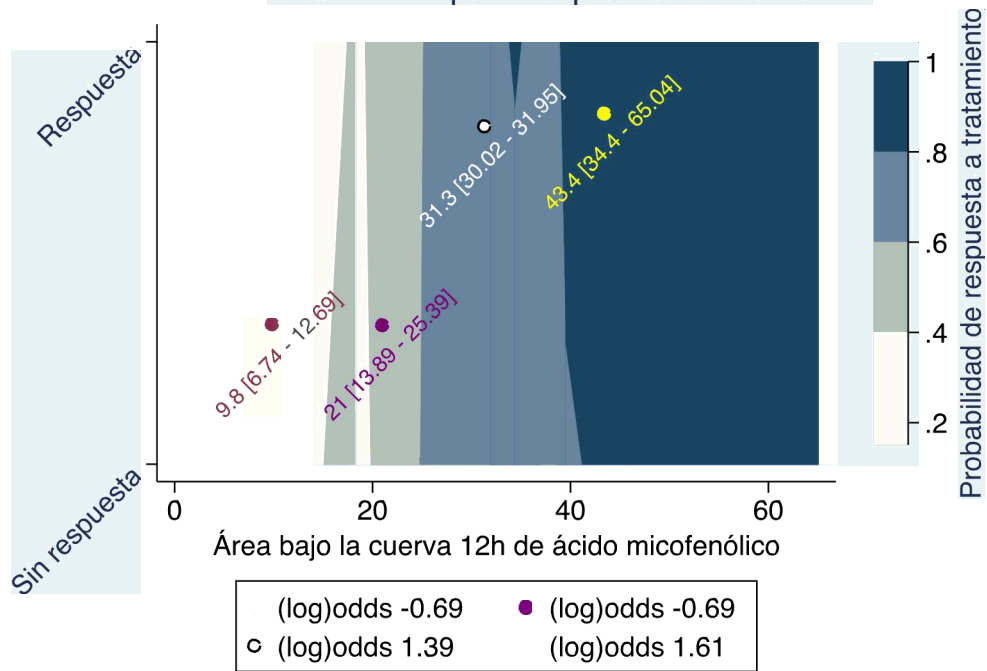
ABC

Destacó que el 80% de los pacientes en el grupo 3 tuvieron respuesta al tratamiento donde el ABC<sub>0-12</sub> de AMF promedio es de 31.3 µg•h/mL.

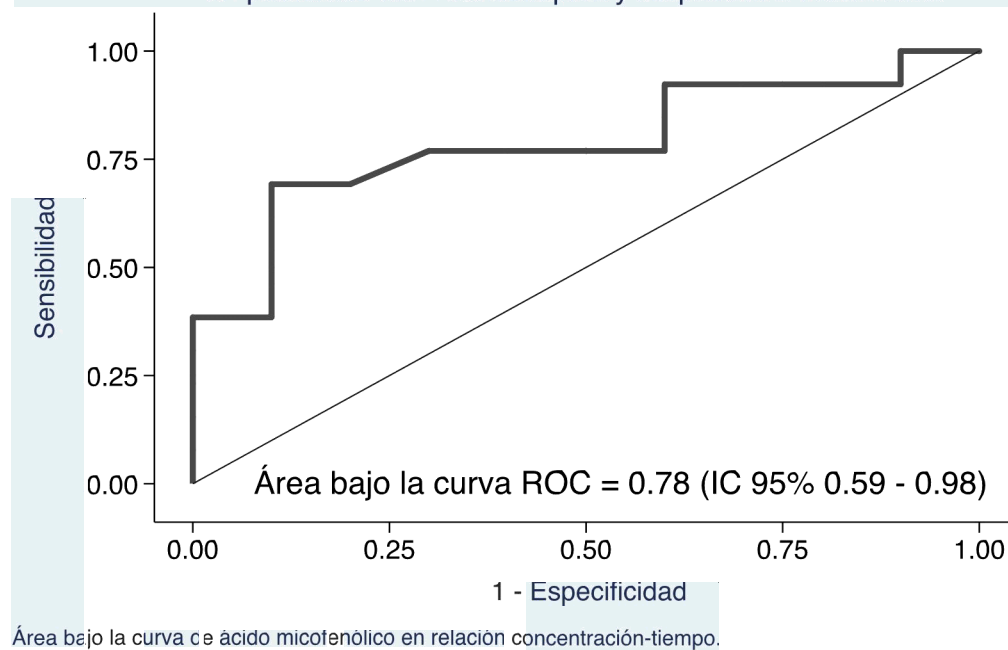
Con el análisis basado en curva ROC, el punto de corte en 31 µg•h/mL del ABC<sub>0-12</sub>-AMF puede predecir la respuesta al tratamiento, con sensibilidad del 69.23 % y especificidad del 90 %; al utilizar este valor del ABC<sub>0-12</sub>-AMF como punto de corte fue posible predecir la respuesta al tratamiento de manera correcta en 78 % de los pacientes incluidos en el análisis de este estudio. Por lo anterior, se puede decir que la curva ROC calculada para el ABC<sub>0-12</sub> y respuesta al tratamiento (completa y parcial), es de 0.78 (IC<sub>95%</sub> 0.59 – 0.98) como se muestra en la gráfica 7.

Los resultados del segundo modelo de regresión logística (tabla 9) donde se analizó la posible asociación entre la Cmin de AMF y la respuesta al tratamiento mostró una razón de momios de 5.5 (IC<sub>95%</sub> 1.02 – 31, p = 0.05), lo cual sugiere un aumento en la probabilidad de respuesta al tratamiento sí se incrementa la Cmin de AMF. Se analizó la curva ROC para la concentración predosis de AMF, el resultado es de 0.84 (IC<sub>95%</sub> 0.62 – 1). Más del 80% de los pacientes de este estudio que tuvieron una Cmin de AMF ≥ 1.5 µg/mL lograron respuesta al tratamiento (gráfica 8).

Gráfica 6. Cociente de probabilidad por grupo de la curva 12h para respuesta a tratamiento



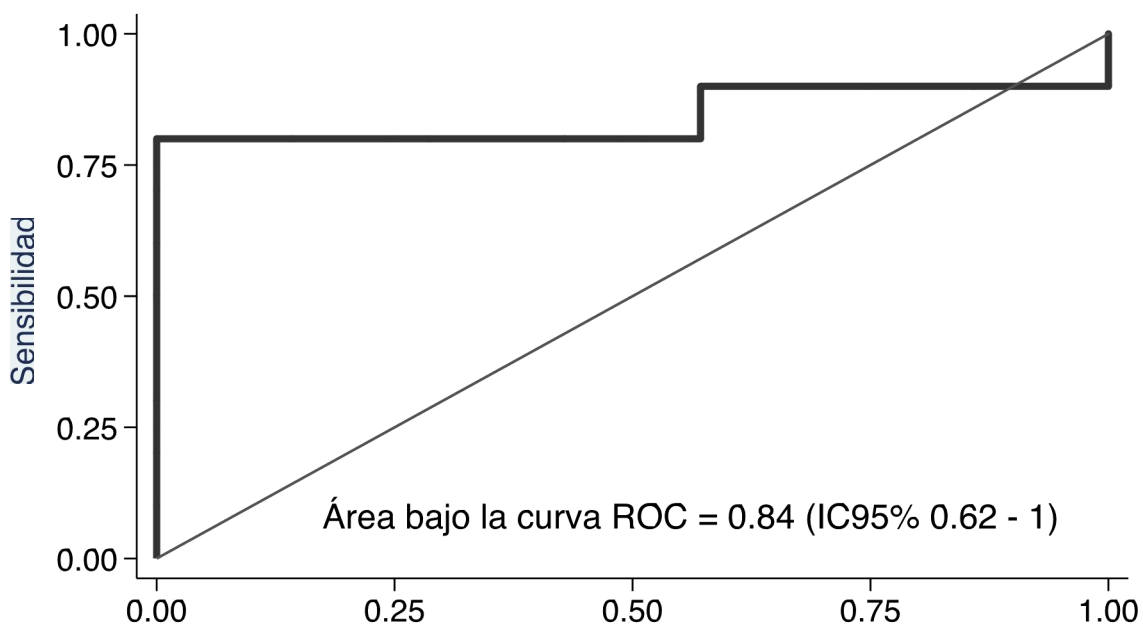
Gráfica 7. Curva ROC del área bajo la curva de 12h de ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica y respuesta a tratamiento



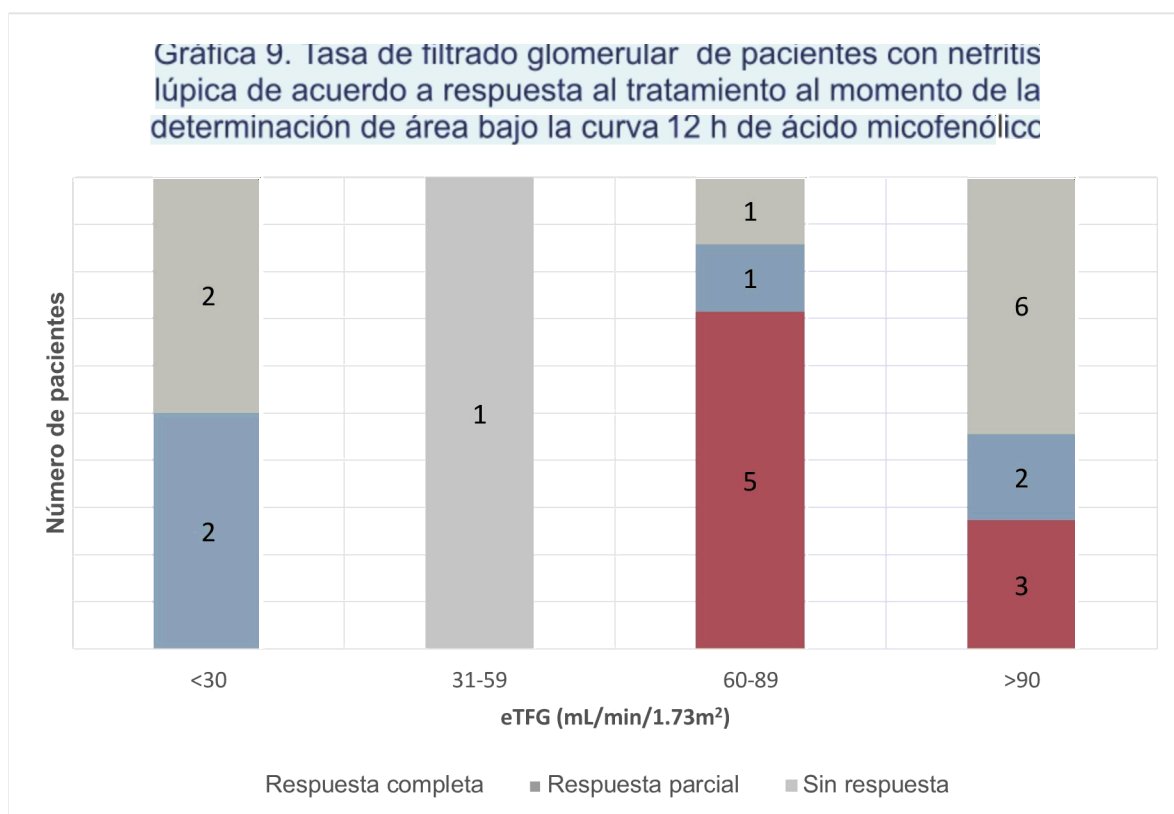


Los resultados del segundo modelo de regresión logística (tabla 9) donde se analizó la posible asociación entre la Cmin de AMF y la respuesta al tratamiento mostró una razón de momios de 5.5 (IC<sub>95%</sub> 1.02 – 31, p = 0.05), lo cual sugiere un aumento en la probabilidad de respuesta al tratamiento sí se incrementa la Cmin de AMF. Se analizó la curva ROC para la concentración predosis de AMF, el resultado es de 0.84 (IC<sub>95%</sub> 0.62 – 1). Más del 80% de los pacientes de este estudio que tuvieron una Cmin de AMF  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  lograron respuesta al tratamiento (gráfica 8).

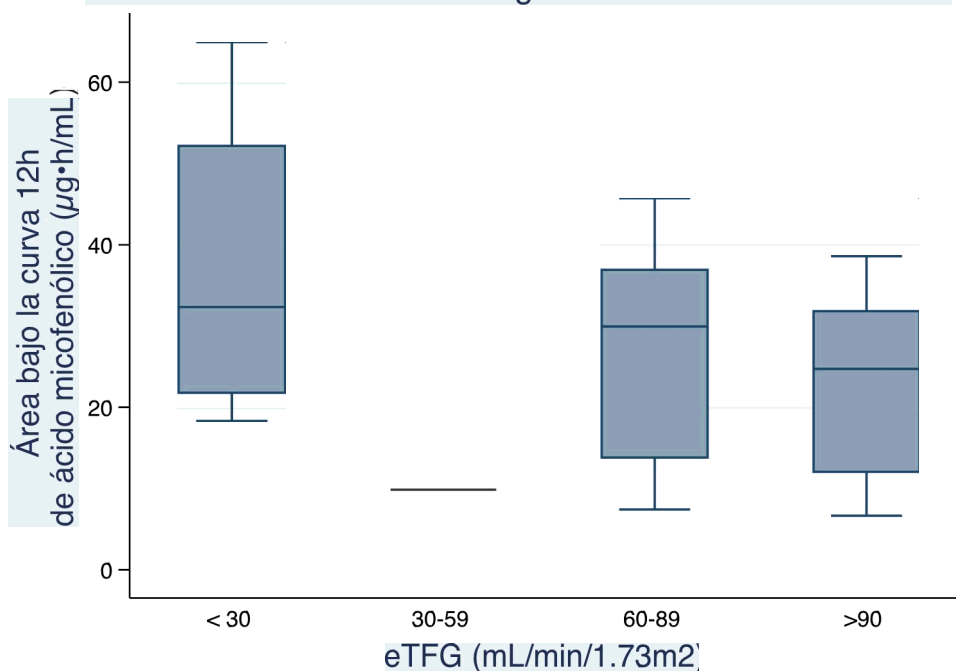
Gráfica 8. Curva ROC de la concentración predosis de ácido micofenólico en pacientes con nefropatía lúpica y respuesta a tratamiento



Debido a los resultados de Romano – Aguilar y cols., en los cuales demostró que la función renal influye en el  $ABC_{0-12}$  en pacientes mexicanos con LEG, se analizó la eTFG al momento de la determinación de  $ABC_{0-12}$ -AMF y la respuesta al tratamiento de los pacientes con NL. El 78 % (18/23) de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron  $eTFG \geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 30 % (7/23) un valor de  $eTFG \geq 60 - 89$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> y el 47 % (11/23) un valor de  $eTFG \geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. En el grupo de pacientes en estadio G2 el 85 % lograron respuesta, 70 1% respuesta completa, 15% respuesta parcial y 15% no logró respuesta al tratamiento. En los pacientes en estadio G1 el 45 % lograron respuesta, 27 % respuesta completa, 18 % respuesta parcial y 54 % no logró respuesta al tratamiento (gráfica 9). La  $ABC_{0-12}$ -AMF fue menor en los pacientes con  $eTFG > 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ( $22.9 \pm 11.31$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) en comparación con los pacientes con  $eTFG < 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ( $37.09 \pm 20.58$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ), sin diferencia estadísticamente significativa (gráfica 10).



Gráfica 10. Área bajo la curva 12h de ácido micofenólico y tasa de filtrado glomerular estimada



eTFG = Tasa de filtrado glomerular estimada con fórmula CKD- EPI

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio al igual que los hallazgos de Lertdumrongluk y cols., [27] sugieren que existe asociación entre la exposición del AMF y la respuesta al tratamiento en pacientes con NL. El valor promedio de  $ABC_{0-12}$  ( $26.17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) y concentración promedio ( $1.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) de AMF en todos los pacientes incluidos en este estudio fue inferior a lo sugerido por otros autores para población no mexicana [27, 18]; el rango sugerido es  $35 - 45 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; sin embargo, el  $ABC_{0-12}$ -AMF ( $31 \pm 15.14 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) en los pacientes de este estudio que lograron respuesta al tratamiento también fue menor a la recomendada para otra población. En los pacientes incluidos en nuestro estudio, la respuesta al tratamiento se asoció con el  $ABC_{0-12}$ -AMF mayor a  $31 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Esto sugiere la posibilidad de lograr la respuesta al tratamiento en pacientes mexicanos con menor concentración a la recomendada para otras poblaciones.

De los 4 grupos en los que se dividieron los pacientes con base en  $ABC_{0-12}$ -AMF, destacó que en los grupos 3 y 4 (con rangos en 30.02 – 31.94  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y 34.4 – 65.04  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , respectivamente) el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento fue mayor en comparación con los grupos 1 y 2; estos resultados son acordes a lo reportado previamente por Lertdumrongluk y cols., en donde los pacientes con mayor  $ABC_{0-12}$ -AMF lograron una mayor tasa de respuesta al tratamiento.

Existen factores que pueden influenciar la variabilidad de los valores farmacocinéticos del AMF, como son la función renal, hipoalbuminemia, genotipo de enzimas y transportadores involucradas en el metabolismo y eliminación del AMF e interacción farmacológica con otros medicamentos indicados en pacientes con NL. Destacó de los pacientes en estadio de ERC G2 (eTFG 60 - 89  $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) el 70 % logró una respuesta completa, 15 % una respuesta parcial y el 15 % no logró respuesta al tratamiento. Lo anterior difiere en los pacientes con función renal normal (eTFG > 90 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) en quienes la mayoría (54 %) de ellos no lograron una respuesta al tratamiento, 27 % logró una respuesta completa y el 18 % una respuesta parcial. Romano - Aguilar y cols., analizaron la farmacocinética de AMF en pacientes mexicanos con nefritis lúpica; ellos reportan una influencia de la función renal en el aclaramiento de AMF, a menor eTFG el aclaramiento del AMF disminuye lo que favorece para alcanzar valores más altos de  $ABC_{0-12}$  con menor dosis de MMF. Además, realizan la sugerencia de dosificación de MMF basado en distintos rangos de eTFG, para pacientes con función renal normal sugieren 1000 mg de MMF vía oral para alcanzar un  $ABC_{0-12}$ -AMF >30  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Por el tamaño de muestra incluidas en este estudio no fue posible analizar la influencia de la eTFG sobre  $ABC_{0-12}$ -AMF.

La correlación entre la  $C_{\text{min}}$  y el  $ABC_{0-12}$ -AMF es moderada ( $r = 0.505$ ,  $p = 0.038$ ). A diferencia de otros estudios donde la correlación es mayor, en este estudio al igual que el realizado por Neumann y cols., Pourafshar y cols., quienes obtuvieron una correlación similar a la nuestra, se incluyeron pacientes con eTFG disminuida lo que pudiera afectar la correlación entre estos dos parámetros farmacocinéticos.

Este es el primer estudio donde se realizó la determinación de polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas (UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7) y los transportadores (ABCC2 y OATP) implicados en el metabolismo y eliminación del AMF.

van Schaik y cols., encontraron una menor concentración de  $ABC_{0-12}$ -AMF con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes homocigotos vs heterocigotos del gen *UGT1A9* (-275T>A) que recibían dosis fijas de MMF y tacrolimus al tercer día postrasplante; además, encontraron asociación entre los pacientes portadores de dicho polimorfismo (-275T>A) y mayor riesgo de rechazo agudo probado por biopsia dentro del primer año posterior al trasplante. Los pacientes heterocigotos de la *UGT1A9* (-275T>A) tienen mayor expresión de la enzima UGT1A9 y actividad aumentada en comparación con los pacientes homocigotos. La frecuencia del genotipo heterocigoto de UGT1A9 (-275T>A) fue de 13 % en los pacientes de este estudio. No encontramos diferencia en la frecuencia del genotipo heterocigoto *UGT1A9* (-275T>A) entre los pacientes con y sin respuesta al tratamiento. Se requiere de otro diseño de estudio para analizar si el polimorfismo del gen UGT1A9 (-275T>A) interfiere con los valores farmacocinéticos del AMF y si este polimorfismo se asocia con una menor respuesta al tratamiento en pacientes con NL.

## **CONCLUSIÓN**

En los pacientes mexicanos con nefritis lúpica en tratamiento con MMF se encontró una asociación entre el  $ABC_{0-12}$ -AMF y la respuesta al tratamiento; en donde, a mayor valor de  $ABC_{0-12}$ -AMF se tiene una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. El punto de corte sugerido para lograr esta respuesta al tratamiento en población mexicana es 31  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Modificar de manera individual la prescripción de dosis de MMF para alcanzar concentraciones de AMF en rangos terapéuticos aumenta el porcentaje de respuesta al tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lech M, Anders HJ. **The Pathogenesis of Lupus Nephritis.** J Am Soc Nephrol .2013;24:1357-1366.
2. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, et al. **Lupus nephritis: a critical review.** Autoimmun Rev. 2012;12:174–194.
3. Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al. **Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study.** Am J Kidney Dis. 2013;61:710–715.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. **American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:797–808.
5. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. **Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2012;71:1771–1782.
6. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. **Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis.** N Engl J Med. 2005;353:2219-2228.
7. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, et al. **Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatment in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis.** J Rheumatol. 2015;42(11):2082-2091.

8. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L et al. **Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis.** Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 279–284
9. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. **The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis.** Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2531–2539.
10. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. **Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis.** Kidney Int 2002; 61: 1502–1509
11. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. **Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis.** N Engl J Med. 2011; 365:1886-1895.
12. Tang Z, Yang G, Yu G, et al. **Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis.** Nephrology. 2008;13:702-707.
13. Wang J, Hu W, Xie H, et al. **Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide.** Lupus. 2007;16:707-712.
14. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. **Lupus nephritis management guidelines compared.** Nephrol Dial Transplant. 2016;31:904-913.
15. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. **European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis.** Lupus. 2009;18:257-263.
16. Jeong H and Kaplan B. **Therapeutic Monitoring of Mycophenolate Mofetil.** Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:184-191.
17. Allison AC, Eugui EM. **Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection.** Transplantation. 2005.

18. van Gelder T, Berden JHM, Berger SP. **To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF?**. *Nephrol Dial Transplant* 2014;0:1-5.
19. van Gelder T, Hilbrands LB, Venreterghem Y, et al. **A randomized double-blind multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation.** *Transplantation* 1999;68:261-266.
20. van Gelder T, Silva HT, de Fijter, et al. **Comparing Mycophenolate Mofetil Regimens for de Novo Renal Transplant Recipients: The Fixed-Dose Concentration-Controlled Trial.** *Transplantation*. 2008;86:1043-1051.
21. Fukuda T, Goebel J, Thøgersen H, et al. **Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) Activity as a Pharmacodynamic Biomarker of Mycophenolic Acid Effects in Pediatric Kidney Transplant Recipients.** *J Clin Pharmacol*. 2011;51:309-320.
22. Appel GB, Contreas G, Dooley MA, et al. **Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis.** *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-1112.
23. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. **The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus.** *Clin Rheumatol*. 2010;29:771-775.
24. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, et al. **UGT1A9-275T>A/-2152C>T Polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients.** *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):319-327.
25. Joy MS, Boyette T, Hu Y, et al. **Effects of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 and 1A7 pharmacogenomics and patient clinical parameters on steady-state mycophenolic acid pharmacokinetics in glomerulonephritis.** *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(11):1119-1130.



26. Zahr N, Arnaud L, Marquet P, et al. **Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil.** *Arthritis Rheum.* 2010;62:2047-2054.
27. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, et al. **Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis.** *Kidney Int.* 2010; 78:389-395.
28. Dajabarouti S, Breilh D, Duffau P, et al. **Steady-state mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters enable prediction of systemic lupus erythematosus clinical flares: an observational cohort study.** *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R217.
29. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. **Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort.** *Rheumatology.* 2009;48:542-545.
30. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crusz D, et al. **Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial.** *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934-3940.
31. Ponticelli C, Moroni G. **Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management.** *Lupus.* 1998;7:635-638.
32. Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, et al. **US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV).** *Ann Rheum Dis.* 2011;70:393-394.
33. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. **Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome.** *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:244-254.

34. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. **Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study.** Rheumatology. 2010;49:128-140.
35. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyyce KM, et al. **Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data.** Am J Med. 1983;75:382-391.
36. Browner W, Newman T, Hulley S. **Estimating Sample Size and Power: Applications and Examples.** In: Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T, ed. by. Designing Clinical Research. 4th ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 55-83.
37. Rijnink E, Teng Y, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K et al. **Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis.** Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):734-743.
38. Zhang W, Yuan M, Hong L, Zhou Q, Chen W, Yang S et al. **Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents.** Lupus. 2016;25(14):1532-1541.
39. Romano – Aguilar M et al. **Farmacocinética poblacional del ácido micofenólico en pacientes con nefritis lúpica.** Tesis para obtener el grado de maestría en ciencia farmacobiológicas (2018). Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas.