



# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna  
26-28 Octubre 2011



## ¿ AZATIOPRINA o MICOFENOLATO ?

**Dr. Lucio Pallarés Ferreres**  
Grupo Enf. Autoinmunes Sistémicas (GEAS) SEMI  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma. Mallorca

**Costa Meloneras**

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





## AZATIOPRINA

Larga experiencia  
Indicaciones conocidas  
Autorizado en EAS  
Económico



## MICOFENOLATO

Experiencia en Trasplante  
Indicaciones en estudio  
No Autorizado en EAS  
Mayor coste

- Mecanismo de acción
- Menos efectos adversos
- Mayor ahorro de corticoides

*El micofenolato (MMF) es uno de los fármacos con el que se está adquiriendo mayor experiencia, especialmente en la fase de mantenimiento de la remisión como sustituto de la azatioprina (AZA), con buenos resultados.*



## LUPUS: Nefropatía Lúpica

- Remisión y Recidivas**

	AZA/CFM	MMF
Remisión	92,1%	90,5%
Remisión Completa	78,4%	75,4%
Recidivas	33,3%	26,4%
Superv. Renal	74%	95%
Exitus	8,1%	0%

- Efectos Adversos**

	AZA/CFM	MMF
Infecciones	47,2%	21%
Sepsis	5,4%	0%
TBC	4%	0%
Ingresos	20,3%	7,1%
Citopenias	16,2%	1,3%

*Chan TM, N Engl J Med 2000*

*Hu W, Chin Med J 2002*

*Contreras G, N Engl J Med 2004*

*Chan TM, J Am Soc Nephrol 2005*

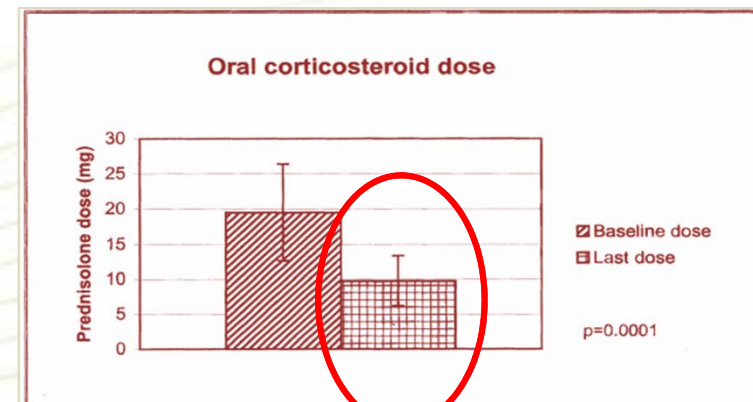


## AHORRO de CORTICOIDES

Glucocorticoid Therapy	
Starting Dosage	Final Dosage
60 mg on alternate days 16 mg/d 25 mg/d	Withdrawn 8 mg/d 10 mg/d

	CYC	AZA	MMF
<b>Corticoides</b>	<b>14,25</b>	<b>11,25</b>	<b>6,75</b>
Dosis media (mg/día)			

VASCULITIS ANCA+ (Seguimiento 10-15m)	
<b>REMISIÓN</b>	<b>18 (72%)</b>
<b>RECIDIVAS</b>	<b>7 (28%)</b>
<b>ANCA Negativos 10 (40%)</b>	
<b>STOP Prednisona</b>	<b>15 (60%)</b>



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas







## METAANALISIS

***Zhu B et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2007***

- 307 pacientes
- El MMF es más eficaz en la inducción de la remisión que la CFM.
- El MMF presenta un menor riesgo de infección y desarrollo de leucopenia que la CFM.
- No hay diferencias en el mantenimiento de la remisión, entre MMF y AZA.

***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***

- 824 pacientes
- La tasa de remisión fue mayor con MMF (estudios aleatorizados 66%, cohortes 80%).
- El MMF obtuvo una menor mortalidad (0,7%) que la CFM (7,8%).
- El MMF obtuvo menor incidencia de infecciones, leucopenia, amenorrea y alopecia.



## **LUPUS Mantenimiento Nefropatía Lúpica proliferativa**

- **MAINTAIN NEPHRITIS TRIAL**

**Recidivas: AZA 25% vs MMF 19%**

**Anemia/leucopenia: AZA 14% vs MMF 2%**

- **ALMS MAINTENANCE TRIAL**

**Recidivas: AZA 32% vs MMF 16%**

**Costa Meloneras**

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas



## RECOMENDACIONES

Nefropatía Lúpica proliferativa (Tipo III severa o Tipo IV)

### INDUCCIÓN

Corticoides + CFM

**Corticoides + MMF (3 gr) (Grado 1A)**

¿Cuál de los dos? (Grado 1B)

**MMF: Mujer joven, sin Insuf. Renal, raza negra o hispanos**

**CFM: Insuf. Renal severa o grave (semilunas)**

### MANTENIMIENTO

**Se puede seguir con MMF o AZA.**

En inducción conseguida con MMF seguir con MMF (Grado 1B)

En inducción conseguida con CFM seguir con MMF (Grado 2C)

AZA cuando exista previsión de gestación, o no se tolere el MMF



GUIAS CLINICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 2011



Línea de trabajo en Lupus Eritematoso Sistémico  
Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS)  
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)



<p><b>Clase III. GN proliferativa focal</b></p> <p><b>Clase IV. GN proliferativa difusa</b></p>	<p>Metil-Prednisolona 250-500 mg/día x 3 pulsos iniciales +</p> <p>Prednisona hasta 0.5 mg/kg/día con reducción posterior hasta 5 mg/día +</p> <p>HCQ</p> <p>+</p> <p>a) <u>Pauta CFM mensual</u> CFM (0,75-1 g/m<sup>2</sup>), 6-12 pulsos iv mensuales</p> <p>b) <u>Pauta CFM quincenal</u> CFM (500 mg), 6 pulsos quincenales +</p> <p>Metil prednisolona 125-250 mg con cada pulso de CFM</p> <p>c) <u>Micofenolato (MFM)</u> MF (0.5-1 g/8 h) vo +</p> <p>HCQ</p>	<p>Azatioprina 50-150 mg/día vo ó</p> <p>Micofenolato 2 g/día vo, en pauta descendente hasta completar 2 años +</p> <p>Prednisona 2.5 mg/día +</p> <p>HCQ</p> <p>- MFM 2 g/día vo, en pauta descendente hasta completar 2 años +</p> <p>Prednisona 2.5 mg/día +</p> <p>HCQ</p>
---	--	--





# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna  
26-28 Octubre 2011



## Manejo de la Nefropatía Lúpica Documento consenso 2011



### Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





## VASCULITIS: Ensayos Clínicos promovidos por el grupo EUVAS

### Resultados de micofenolato mofetil en inducción de la remisión

	Joy, 2005	Stassen, 2007	Hu, 2009	Jayne, 2007
N (101)	12 (7 GW) 6 resistencias/6 recidivas	32 (GW>PAM) Intolerantes CF	VPP creat <500 35 (28 MPO)	22 (GW>PAM) Recaídas
Trat. (v.o.)	Mic-Pd	Mic-Pd	MMF frente a CF i.v. 18 17	Mic-Pd
Remisión	82%	97% (RC-RP)	78% MMF 47% CF 6 m	86% (3,9 m)
Resistencia	18%	3%	–	14%
Recaídas	30% 10 m	60% (16 m)	No consta	47% (14 m)
Efectos secundarios	Dig 80% HZ 10% Leucopenia 20%	Dig 0 Neum 20% HZ 29%	4/18 MMf 6/17 CF	–
Seguimiento (meses)	12	15	6	14

**Costa Meloneras**

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





## VASCULITIS: Ensayos Clínicos promovidos por el grupo EUVAS

### Resultados de micofenolato mofetil para el mantenimiento de la remisión

	Novack, 1999	Langfort, 2004	Jayne, 2007	Iatrou, 2009	Ibernon, 2008
N (92)	11 (9 GW)	14 (GW)	29 (GW>PAM)	22 16 PAM 6 GW	16 (PAM)
Trat. (v.o.)	CF-Pd Mic-Pd	CF-Pd Mic-Pd	CF-Pd Mic-Pd	CF-Pd 6 m Mic-Pd 18 m	CF-Pd Mic-Pd
Remisión	90%	40% 10 m (previo stop pd)	52%	100%	90%
Recaídas	10% 10 m	60% 14 m	48% 14 m	0% trat. 37% 42 m	12% 15 m
Renal	6/11 ok (creat <4 excepto1)	6/14 ok	-	4 HDi/3 HDf 18 mejoría	100% (4 mg/dl)
Efectos secundarios	Dig 45% Colitis CMV Leucopenia	Dig 0 Neum 20% HZ 29%	-	Infrecuente	Dig leve HZ 25% No leucopenia
Seguimiento	15	18	14	42	15



XXXII  
Congreso Nacional  
de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna  
26-28 Octubre 2011



## VASCULITIS (ANCA+)

Inducción con GC + CFM y seguimiento con AZA vs Metotrexato (MTX)  
(AZA cuando hay previsión de gestación y cuando GFR<50ml/min)

### IMPROVE TRIAL

156 pacientes. Seguimiento 3 años

**Recidivas AZA 38% vs MMF 55%**

**Efectos adversos AZA 16% vs MMF 8%**

Aún así, se indica MMF cuando no puedan administrarse AZA o MTX.



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





## ¿ AZATIOPRINA o MICOFENOLATO ?

- ✓ Ambos tienen su papel.
- ✓ El MMF puede usarse como una primera elección en Nefropatía Lúpica Proliferativa.
- ✓ En casos de gravedad se plantea como opción el MMF ante el fracaso de otros Inmunodepresores.

1. Resistencia a los tratamientos convencionales
2. Intolerancia a los tratamientos de primera elección
3. Dosis acumulada de CFM que limite su uso en caso de recidivas
4. Minimización de efectos secundarios de las pautas con CFM, AZA, GC



## ¿ MAYOR COSTE ?

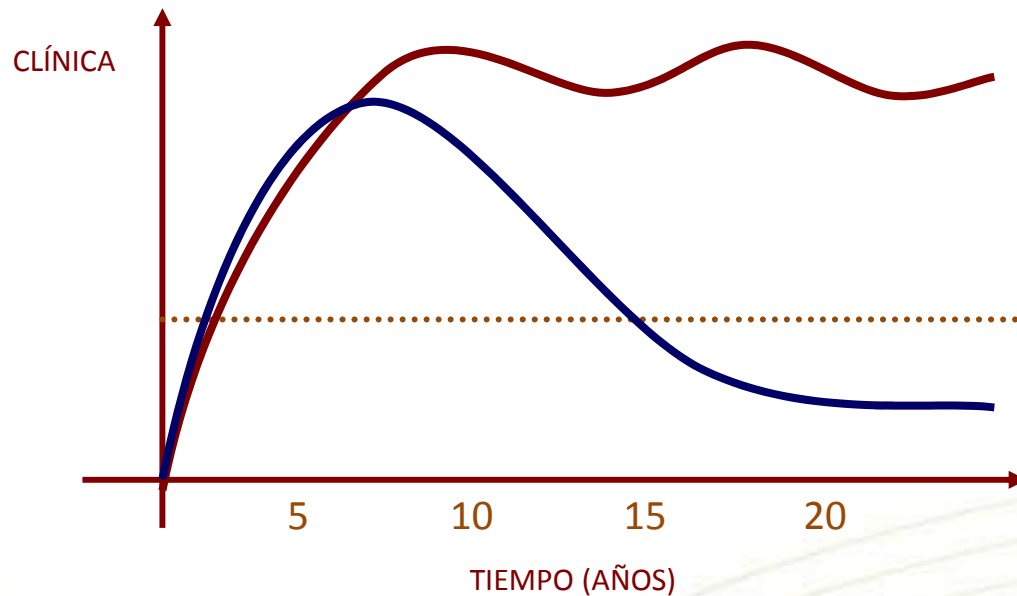
Todos los estudios y resultados se basan en un visionado parcial en el tiempo del proceso o enfermedad.



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





- .Brotos
- .Nefropatía
- .Ateromatosis
- .Daño Crónico
- .Infecciones
- .Osteoporosis
- .Necrosis aséptica
- .Incapacidad
- .Vida laboral

**Suma de Eventos**

El coste lo definen los eventos que sucederán a lo largo del seguimiento.

Los estudios deben dirigirse a estrategias de seguimiento y resultados en morbilidad y daño crónico.



## ESTUDIO de COSTES Tratamiento inmunodepresor

NOMBRE COMERCIAL /PRINCIPIO ACTIVO	PVP (CALLE)	PVL Hospital	DOSIS DIARIA	PVP DIA	PVL DIA
IMUREL (AZATIOPRINA 50 MG)	0,18	0,12	2 COMP DÍA	0,36	0,24
MYFORTIC (MICOFENOLATO SODICO 360 MG)	3,11	1,99	2 COMP DÍA	6,22	3,98
CELL CEPT (MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG)	1,514	0,97	2 COMP DÍA	3,03	1,94
MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 EFG	1,512	0	2 COMP DÍA	3,02	0,00

NOMBRE COMERCIAL /PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS DIARIA	Coste/año/365 días	
		PVP Calle	PVL Hospital
IMUREL (AZATIOPRINA 50 MG)	2 COMP DÍA	131,40	87,60
MYFORTIC (MICOFENOLATO SODICO 360 MG)	2 COMP DÍA	2.270,30	1.452,70
CELL CEPT (MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG)	2 COMP DÍA	1.105,22	708,10
MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 EFG	2 COMP DÍA	1.103,76	0,00





## Systemic **L**upus Erythematosus Cost of Care **I**n Europe Study (LUCIE)

### Objectives :

**Primary objectives :** in SLE patients with active autoantibody positive disease on medication for SLE.

- To evaluate the annual direct medical cost of specialist management for severe and non severe adult
- To estimate the cost per flare for adult

- El 44% tiene patrón crónico activo
- Media de 2,2 brotes en 2 años

- Coste medio anual 5.047 €

Graves 6.379 ± 8.432 €

Leves 3.603 ± 5.158 €

- Distribución del coste

Ingreso	44,8%
Fármacos	32,7%
Consulta	11,4%
Laboratorio	6,3%
Biopsia y Rx	4,8%



Copenhague, Dinamarca, junio de 2009. Resultados de una encuesta online, realizada por UCB, junto a Lupus Europe y la Fundación Americana de Lupus, rellena por más de 1000 personas con Lupus.

Las áreas donde el impacto de la enfermedad ha sido más importante sobre sus vidas son:

1. Carrera profesional
2. Bienestar físico
3. Actividades cotidianas

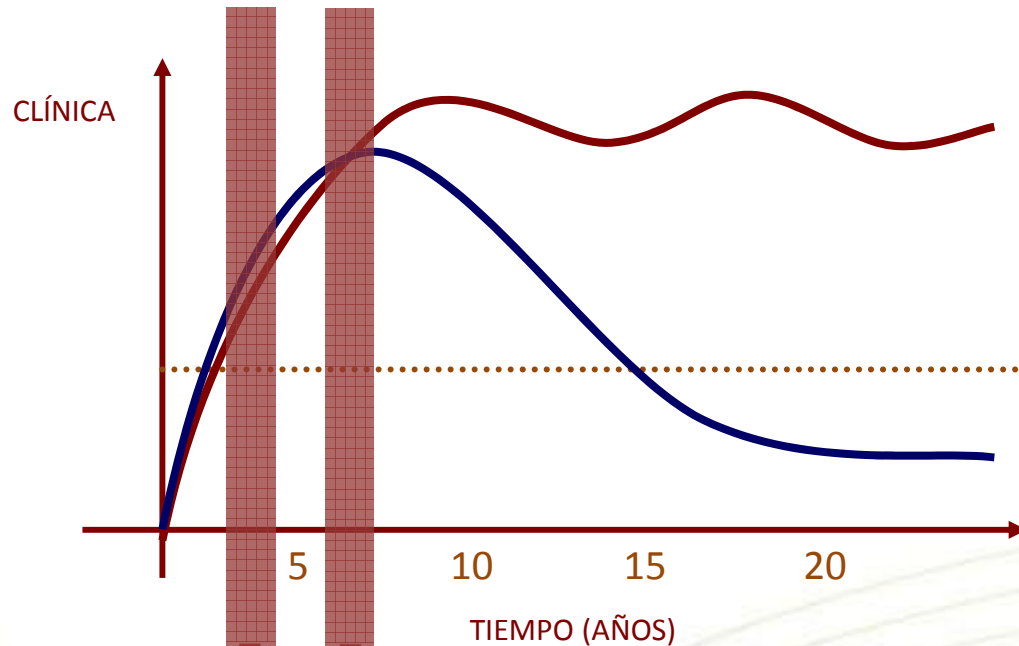
El 29% no trabaja por enfermedad  
El 52% se ausenta del trabajo de 1 a 30 días al año

El coste: 250 y 300 euros al mes  
(medicamentos, protectores solares, ayuda domiciliaria, bastones, arreglos dentales, sillas de ruedas,...)



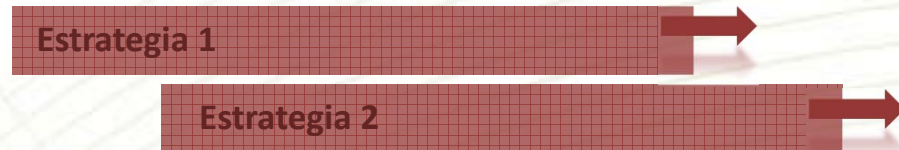
**XXXII  
Congreso Nacional  
de la SEMI**

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna  
26-28 Octubre 2011



- .Brotos
- .Nefropatía
- .Ateromatosis
- .Daño Crónico
- .Infecciones
- .Osteoporosis
- .Necrosis aséptica
- .Incapacidad
- .Vida laboral

**Suma de Eventos**



**Costa Meloneras**

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas





## ¿ AZATIOPRINA o MICOFENOLATO ?

El mejor fármaco será aquel que evite en el tiempo la aparición de complicaciones. Sólo entonces podríamos hablar de costes y del fármaco más efectivo.

Al igual que en un ensayo, el comportamiento del fármaco en su totalidad (efectos, beneficios y costes) no siempre se observa, o se puede conocer, en usos durante cortos periodos de tiempo.

¿Cuánto tiempo? ¿5 años? ¿10 años? ¿Continuo?



# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad  
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011

## Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas



GEAS



Son Espases  
hospital universitari