

Uso de micofenolato mofetilo fuera de registro en enfermedades inmunomediadas

ALVARO DANZA^{1,2,4}, DIEGO GRAÑA^{1,2}, CECILIA CASAS^{1,4},
VIVIANA DOMÍNGUEZ², MARTÍN REBELLA^{3,4}

Off-label use of mycophenolate mofetil in immune-mediated diseases

Background: Mycophenolate mofetil (MMF) is a largely used immunosuppressive agent in the prevention of transplant rejection and lupus nephritis. Its use has been extended to other immune-mediated diseases (ID). **Aim:** To assess the off-label use of MMF, its performance as a glucocorticoid sparing agent, the therapeutic response, and its adverse effects. **Material and Methods:** A retrospective study was performed. One hundred-seven patients aged 58 ± 16 years (83% females) who received MMF for ID in off label uses between 2016 and 2018 were included. The study variables were cause of MMF indication, sex, age, use as a first- or second-line treatment and maintenance dosing. The cumulative doses of glucocorticoids six months before and after MMF indication were compared. **Results:** MMF was used as a second-line therapy in 66 patients (62%). The mean maintenance dose of MMF was $1,500 \pm 540$ mg/day. Prednisone cumulative doses were $3,908 \pm 2,173$ and $1,672 \pm 1,083$ milligrams six months before and six months after starting MMF, respectively ($p < 0.01$). Adverse effects were identified in 21 (20%) cases, none of them serious. **Conclusions:** Mycophenolate has a favorable response profile as a second line immunosuppressive agent. It is effective as a glucocorticoid sparing drug. The safety profile is also favorable as adverse effects were scanty and mild.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1317-1324)

Key words: Glucocorticoids; Immune System Diseases; Lupus Erythematosus, Systemic; Mycophenolic Acid.

Los objetivos terapéuticos en las enfermedades inmunomediadas consisten en mantener la enfermedad en remisión o con el menor nivel de actividad alcanzable, de manera sostenida y en el menor tiempo posible. Para ello se requiere normalmente del uso de glucocorticoides e inmunosupresores. El tratamiento debe buscar un equilibrio entre remisión y efectos adversos a corto y largo plazo de los tratamientos, procurando la mejor calidad de vida para los pacientes^{1,2}.

Es bien conocido que los glucocorticoides son efectivos y producen una respuesta antiinfla-

matoria e inmunosupresora en breves períodos de tiempo, pero que a largo plazo dos tercios de los pacientes tendrán efectos adversos de diverso tipo y entidad³⁻⁵. Para evitarlos, se aconseja la introducción precoz de inmunosupresores que permitan, al mismo tiempo, disminuir o suprimir los glucocorticoides y mantener la enfermedad en remisión o con el menor nivel de actividad posible. Con este fin clásicamente se ha usado azatioprina, metotrexate e inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, existen pacientes que responden parcial o temporalmente a estas terapéuticas, comportán-

¹Clínica Médica - Hospital Pasteur. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

²Asociación Española Primera en Socorros Mutuos. Montevideo, Uruguay.

³Clínica Médica - Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

⁴Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica. Montevideo, Uruguay.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de julio de 2021, aceptado el 1 de agosto de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Álvaro Danza
Hospital Pasteur. Clínica Médica
2. Larravide s/n. CP 11400.
Montevideo, Uruguay.
alvarodanza@gmail.com

dose como corticodependientes, refractarios o con recaídas frecuentes. Los tratamientos disponibles para estos casos son variables, incluyendo medicamentos de síntesis química diferentes de los anteriores, como micofenolato mofetilo (MMF), ciclofosfamida (CFM) y terapias biológicas⁴⁻⁶.

Micofenolato mofetilo (MMF) es un medicamento inmunosupresor ampliamente utilizado para la prevención del rechazo de trasplante de órganos sólidos. En los últimos tiempos, su uso se ha extendido a una amplia gama de enfermedades inmunomediadas con distintos niveles de información sobre su beneficio^{7,8}.

Micofenolato mofetilo es un profármaco, cuyo metabolito activo es el ácido micofenólico (AMF). El efecto inmunosupresor de esta molécula se ejerce principalmente mediante la inhibición reversible la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Esta enzima participa de la síntesis de ADN y de la proliferación celular. Existen dos isoformas de la IMPDH, una constitutiva y otra inducible, que se expresa en los linfocitos activados. El AMF es particularmente activo contra la forma inducible, por lo que este es uno de los mecanismos principales de su efecto inmunosupresor. Además, el AMF induce la apoptosis de los linfocitos T, disminuye el reclutamiento de linfocitos y monocitos al sitio inflamatorio e inhibe la proliferación de linfocitos B, lo que determina disminución de la síntesis de inmunoglobulinas^{7,9}.

Su perfil de seguridad es comparable al de otros inmunosupresores, destacándose los efectos adversos gastrointestinales y la eventual supresión de la médula ósea, ambos dependientes de la dosis empleada. Su uso se ha relacionado con algunas infecciones, fundamentalmente virales. Dentro de sus ventajas se ha planteado la ausencia de efectos deletéreos sobre la reserva ovárica, un efecto conocido del uso prolongado y a dosis acumuladas elevadas de ciclofosfamida^{10,11}.

Existe información que sugiere que cada vez se emplea más MMF por fuera de las indicaciones registradas convencionales, trasplantes y nefritis lúpica, ya sea como primera línea de tratamiento o bien en casos refractarios¹²⁻¹⁴.

El objetivo general de este estudio fue describir el perfil de uso fuera las indicaciones registradas de MMF en una cohorte de pacientes con enfermedades inmunomediadas. Los objetivos secundarios fueron conocer si MMF determina una disminución en la dosis de corticoides en

este grupo de patologías, su respuesta terapéutica (efectividad) y los efectos adversos (seguridad). Por último, por su jerarquía como patología autoinmune sistémica, se consideran estos aspectos específicamente en el lupus eritematoso sistémico.

Material y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo de pacientes que recibieron MMF por enfermedades inmunomediadas en indicaciones fuera de registro (“*off-label*”). Se incluyeron todos los casos de pacientes que recibieron MMF por enfermedades inmunomediadas en el período 01/01/2016 - 31/07/2018 en dos instituciones de asistencia médica. Las enfermedades inmunomediadas se agruparon en tres grupos: enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas (EAS), enfermedades neurológicas inmunomediadas (ENI) y enfermedades hematológicas primarias e inmunomediadas (EHI). En todos los casos se consideró el diagnóstico establecido y registrado por los médicos tratantes en la historia clínica. Se excluyeron los casos en los cuales MMF se empleó por trasplante o por nefritis lúpica, así como los casos en los cuales el motivo de uso de MMF no estuviera consignado en la historia clínica.

Las variables de estudio fueron: enfermedad que motivó el uso de MMF, sexo, edad, uso de este fármaco como primera o segunda línea (en caso de haberse utilizado previamente otro inmunosupresor). Para estimar la efectividad del tratamiento se consideró la velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y la evaluación global del médico (EGM) en una escala de 0 a 3 (0 = enfermedad inactiva, 3 = enfermedad muy activa), y el número de pulsos de metilprednisolona (MTP) requeridos seis meses previos y posteriores al uso de MMF. Para conocer la EGM se verificó si la misma estaba consignada en la historia clínica, en caso contrario, se contactó al médico tratante para que estableciera el valor de esta escala en los períodos considerados. En los pacientes con LES se evaluó, además de los parámetros anteriores, el índice de actividad (SLEDAI), títulos de fracción C3 y C4 del complemento y positividad o no de los anticuerpos anti-ADN. El SLEDAI se dicotomizó en: < 6 (enfermedad inactiva) o ≥ 6 puntos (enfermedad activa)¹⁶.

Todas estas variables fueron registradas al inicio del tratamiento con MMF (t0) y a los 6 meses (t1). Para conocer el comportamiento como ahorrador de glucocorticoides de MMF se comparó la dosis acumulada de prednisona (PDN) 6 meses previos y posteriores al inicio de MMF.

Se registró la dosis de mantenimiento de MMF, considerando como la dosis que el paciente había recibido más tiempo durante el período de observación. Finalmente, se registraron los efectos adversos consignados en la historia clínica. Se identificaron las infecciones, discriminándolas entre aquellas que requirieron ingreso para tratamiento o que fueron resueltas de manera ambulatoria.

Las variables cuantitativas se presentan con medidas de tendencia central y dispersión; media y desvío estándar (DE) y mediana y rango intercuartílico (RIC), según su distribución. La normalidad se probó mediante test de hipótesis (Shapiro-Wilk) y gráficos. Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias absoluta y relativa. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante test de Chi² o test de Fisher para los datos cualitativos y mediante test de t de Student, de Wilcoxon o McNemar, según la

distribución y el caso, para los datos cuantitativos. Se consideró un nivel de significación estadística menor a 0,05. Los datos se procesaron en el programa informático SPSS.

El trabajo se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial¹⁷. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética de la Asociación Española Primera en Socorros Mutuos (Uruguay) y autorización de cada institución participante.

Resultados

Se identificaron 107 casos de uso de MMF por fuera de registro; 89 (83,2%) de sexo femenino, la media de edad (DE) fue de 57,6 (16,4) años. Las patologías en las cuales se empleó MMF por fuera de registro fueron: EAS en 65 (60,7%) casos, ENI en 30 (28 %) casos y EHI en 12 (11,2%) casos. El detalle de estas patologías se discrimina en la Tabla 1. En relación con el tiempo evolutivo de estas patologías, en 9 (8,4%) casos tenían menos de un año, en 56 (52,3%) entre 1 y 5 años y en 42 (39,3%) más de 5 años.

Tabla 1. Patologías en las cuales se empleó micofenolato mofetilo (MMF) para tratamiento

Patología	Frecuencia absoluta (número de casos)	Frecuencia relativa (%)
Lupus eritematoso sistémico	22	20,6
Esclerosis sistémica	9	8,4
Artritis reumatoidea	10	9,3
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	14	13,1
Enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo	10	9,3
Subtotal EAS	65	60,7
Miastenia gravis	16	15
Esclerosis múltiple	10	9,3
Neuromielitis óptica	4	3,7
Subtotal ENI	30	28
Anemia hemolítica autoinmune	1	0,9
Trombocitopenia inmune	11	10,3
Subtotal EHI	12	11,2
TOTAL	107	100

EAS: enfermedad autoinmune sistémica; ENI: enfermedad neurológica inmunomediada; EHI: enfermedad hematológica inmunomediada.

Tabla 2. Uso como primera o segunda línea de tratamiento según el tipo de patología considerada

	EAS (n, frecuencia relativa)	ENI (n, frecuencia relativa)	EHI (n, frecuencia relativa)	Valor de p
Primera línea	21 (38)	17 (56,7)	2 (16,7)	p = 0,02
Segunda línea	43 (67,2)	13 (43,3)	10 (83,3)	

EAS: enfermedad autoinmune sistémica; ENI: enfermedad neurológica inmunomediada; EHI: enfermedad hematológica inmunomediada.

Tabla 3. Evolución de los parámetros considerados. Se muestran resultados al inicio y a los 6 meses del tratamiento

	Al inicio del tratamiento (t0)	A 6 meses del tratamiento (t1)	Valor de p
PCR (mg/dL) mediana (rango intercuartílico)	15 (4 - 36)	6 (3,8 - 15)	< 0,01*
VES (mm/h) media (DE)	41,4 (33,5)	23,2 (17,4)	< 0,01 [§]
EGM mediana (rango intercuartílico)	2 (2 - 3)	1 (0 - 1)	< 0,01*
Pulsos de MTP (número de pulsos/total de casos; frecuencia relativa)	15/107 (14%)	1/107 (0,9%)	< 0,01 [#]

PCR: proteína C reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación; EGM: evaluación global del médico; MTP: metilprednisolona. Test estadísticos empleados de acuerdo con la distribución: *test de Wilcoxon; #test de McNemar; §test de t de Student.

Se empleó como tratamiento de primera línea en 40 (37,4%) casos y en segunda línea en 66 (61,7%) de los casos. La discriminación entre el uso en primera o segunda línea según el tipo de patología se presenta en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se presenta la respuesta terapéutica mediante la comparación de los parámetros considerados, evaluados al inicio del tratamiento con MMF y 6 meses posteriores.

La media (DE) de dosis de mantenimiento diaria de MMF fue de 1.500 (540) mg, rango intercuartílico: 1.000 - 2.000 mg/d. La dosis acumulada de prednisona 6 meses previos al inicio de MMF fue de 3.908 (2.173) miligramos y posteriores fue de 1.672,3 (1.086) miligramos, $p < 0,01$. La media de dosis diaria de prednisona 6 meses previos al inicio de MMF fue de 21,8 (9,3) mg/d y posteriores fue de 12,1 (6) mg/d, $p < 0,01$.

En la Tabla 4 se presenta la respuesta terapéutica mediante la comparación de los parámetros considerados, evaluados al inicio del tratamiento con MMF y 6 meses posteriores en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

En el grupo de pacientes con LES, MMF fue empleado como tratamiento de segunda línea en 17/22 (77%) casos. La media (DE) de dosis de

mantenimiento diaria de MMF en este grupo fue de 1.704 (503,7) mg/d. La media (DE) de dosis acumulada de PDN en los 6 meses previos fue de 3.627,6 (1.280) mg y en los 6 meses posteriores fue de 2.038,3 (1.118,1) mg ($p < 0,05$). En este grupo se constataron 3 efectos adversos, todos infecciosos, ninguno requirió ingreso para su resolución.

En la casuística global hubo 21 (19,6%) casos en los que se identificaron efectos adversos. Hubo 11 (10,3%) infecciones que no requirieron hospitalización y 2 (2%) que requirieron hospitalización para su tratamiento, ambas respiratorias en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente glucocorticoides; no se aisló microorganismo. Se identificaron 5 (4,7%) casos de diarrea y 3 (2,8%) de leucopenia. En el período considerado no se constataron casos de discontinuación del tratamiento por efectos adversos.

Discusión

El uso de micofenolato mofetilo por fuera de las indicaciones para las que se encuentra registrado ha sido poco estudiado. En nuestro trabajo se observa un uso en diversas patologías inmuno-

Tabla 4. Evaluación de la respuesta en los casos con lupus eritematoso sistémico

	Al inicio del tratamiento (t0)	A 6 meses del tratamiento (t1)	Valor de p
PCR (mg/dL) mediana (rango intercuartílico)	21,5 (4,6 -46,5)	10 (5,6-19)	< 0,01*
VES (mm/h) media (DE)	56,7 (37,5)	32,2 (19,1)	< 0,01&
EGM mediana (rango intercuartílico)	2 (2 -3)	1 (0-1)	< 0,01*
Fracción C3 del complemento	65 (48,4)	76,7 (39,1)	< 0,05&
Fracción C4 del complemento	11 (5,2)	15,8 (5,6)	< 0,05&
SLEDAI \geq 6 (casos/total)	13/22	6/22	NS#
Anti-DNA (positivos/total)	10/22	5/22	NS#

Se muestran resultados al inicio y a los 6 meses del tratamiento. PCR: proteína C reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación; EGM: evaluación global del médico; MTP: metilprednisolona. Test estadísticos empleados de acuerdo con la distribución: *test de Wilcoxon; # test de McNemar; & test de t de Student.

mediadas. Se verifica que su uso es mayormente como fármaco inmunosupresor de segunda línea, lo cual es compatible con la observación de que su uso es más frecuente luego del primer año de evolución de la enfermedad.

Se destaca que, aproximadamente, dos tercios de los usos en enfermedades autoinmunes sistémicas y hematológicas inmunomediadas fue como inmunosupresor de segunda línea. En las enfermedades neurológicas inmunomediadas predomina su uso como inmunosupresor de primera línea, pero el medicamento no está registrado para ser utilizado en ninguna enfermedad neurológica. Esto enfatiza la importancia de promover un uso racional de los inmunosupresores.

Dentro de las EAS observamos que su uso predominó en los pacientes con LES. Esto es concordante con la literatura, puesto que varios trabajos plantean beneficios en el tratamiento del compromiso hematológico y en las manifestaciones cutáneas refractarias¹⁸. Un reporte coreano de 439 casos de LES sin compromiso renal mostró que los pacientes tratados con MMF presentaban una respuesta favorable en los niveles de leucopenia, en los índices de actividad y en las manifestaciones musculoesqueléticas¹⁹. En la misma línea, Conti et al. observaron que pacientes con LES con compromiso cutáneo refractario a otros tratamientos inmunosupresores tenían buenas respuestas al MMF²⁰.

En el grupo de pacientes con LES considerado en nuestro estudio, el uso de MMF predominó como inmunosupresor de segunda línea, determi-

nando descensos estadísticamente significativos de los parámetros inflamatorios en 6 meses, mejora en la percepción del estado del paciente por parte del clínico, disminución de los niveles del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) y negatizaciones de los títulos de anticuerpos anti-ADN. En estas dos últimas variables si bien la respuesta se observa en más de la mitad de los casos, no se alcanzó la significación estadística, probablemente por el reducido número de casos. No obstante, la reducción es relevante en el escenario clínico. Es de destacar la reducción significativa de los niveles de dosis acumuladas de prednisona, lo cual confirma su efecto como ahorrador de corticoides, con las consecuencias e implicancias que esto tiene para los pacientes con LES^{21,22}.

Por otra parte, el uso del MMF en la esclerosis sistémica (ES) se ha ido incrementando. En efecto, el uso en el tratamiento del compromiso intersticial pulmonar viene ganando terreno. Existen ensayos clínicos en los que se compara ciclofosfamida, por vía oral con MMF con resultados interesantes. Sin embargo, aún no se ha comparado con la práctica habitual de muchos centros, que consiste en la administración de bolos de CFM intravenosa respecto a MMF por vía oral²³⁻²⁶.

En el caso de la miastenia gravis, MMF se ha utilizado desde hace varios años como tratamiento inmunosupresor, solo o en combinación con corticoides. Sin embargo, dos estudios aleatorizados y controlados no comprobaron beneficio del MMF sobre el tratamiento esteroideo en monoterapia en pacientes seropositivos. Otros trabajos eviden-

ciaron que una reducción en la dosis de mantenimiento de MMF o su suspensión podría estar vinculado a un incremento en la tasa de recaídas de la enfermedad, por lo que se trata de un tema no completamente resuelto^{27,28}.

Otra de las enfermedades neurológicas que en nuestro trabajo determinó el uso de MMF fue la esclerosis múltiple (EM). Una revisión Cochrane sobre el uso de MMF en EM recurrente-remitente no mostró pruebas a favor del MMF en cuanto a la reducción de las recaídas o la prevención de progresión de la discapacidad después de un período de seguimiento de 12 meses²⁹. En casos de neuromielitis óptica, una revisión sistemática mostró que de MMF podría reducir la tasa de recaídas clínicas y la discapacidad producida por la enfermedad³⁰.

El número de pacientes con anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune no vinculado con EAS fue escaso, y en la mayoría de los pacientes su indicación fue por refractariedad al tratamiento previo. Esto está de acuerdo con las recomendaciones en las que se establece que MMF constituye una opción terapéutica de segunda línea frente a fallos terapéuticos³¹⁻³³.

En todos los casos se confirma un efecto favorable en la reducción de los parámetros inflamatorios y en la evaluación global del médico. De igual modo, se redujeron los números de pulsos de MTP, lo cual puede interpretarse como una reducción de los niveles de actividad de las enfermedades inmunomediadas consideradas. En el mismo sentido, se comprueba un efecto ahorrador de corticoides significativo desde el punto de vista estadístico y relevante desde la perspectiva clínica. Se observó que la dosis media de MMF empleada fue de 1.500 mg/d, lo cual está por debajo de las dosis de inducción de las manifestaciones graves de este grupo de enfermedades. El perfil de seguridad fue favorable, destacándose un predominio de infecciones no graves. Los reportes de efectos adversos digestivos fueron escasos, lo cual probablemente obedece a las dosis empleadas.

Nuestro trabajo tiene limitaciones propias del carácter retrospectivo. El tipo de diseño puede determinar que exista sesgo de selección, observándose aquellos casos en los cuales el tratamiento se mantiene porque se obtienen buenas respuestas y escasos efectos adversos. Los parámetros evolutivos considerados muestran buenas respuestas, si bien son marcadores débiles respecto a la respuesta

terapéutica. Sin embargo, el trabajo tiene fortalezas como es la recopilación de datos a lo largo de 30 meses, un número importante de pacientes procedentes de dos instituciones de salud, lo cual aumenta la heterogeneidad de los casos incluidos, máxime considerando que se trata de enfermedades poco frecuentes. Es un trabajo basado en casos de la vida real que permite apreciar el perfil de uso de este fármaco en la práctica clínica.

En conclusión, el uso de MMF como inmunosupresor de segunda línea muestra un perfil de respuesta terapéutica favorable, con una dosis media de mantenimiento de 1.500 mg/d. Se comporta como un buen ahorrador de glucocorticoides, con los beneficios que eso determina en pacientes que suelen estar expuestos a una alta carga de estos. En este contexto el perfil de seguridad es favorable. El uso observado en enfermedades neurológicas sugiere la necesidad de pautar el uso de este medicamento.

Puntos clave

- Micofenolato de mofetilo se emplea en indicaciones por fuera de registro en diversas enfermedades inmunomediadas.
- Su uso como tratamiento de segunda línea en casos refractarios o con evolución no adecuada muestra una respuesta favorable.
- Las dosis de mantenimiento están por debajo de las empleadas en la inducción de la remisión de la nefritis lúpica y en la prevención de rechazo de trasplante.
- Es un buen ahorrador de glucocorticoides.
- A la dosis empleada en estos casos tiene un perfil de seguridad aceptable.

Referencias

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 685-99.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR

- recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (6): 736-45.
3. Danza A, Narváez J, Graña D, Pérez L, Viera A, Baccelli A, et al. Relación entre el uso de glucocorticoides y el daño crónico en Lupus Eritematoso Sistémico: una asociación precoz y nociva. Estudio exploratorio. *Rev Urug Med Int.* 2021; 6 (1): 14-23.
 4. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med.* 2020; 9 (9): 2709.
 5. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (4): 457-65.
 6. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodríguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (4): 582-91.
 7. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996; 348 (9038): 1357-9.
 8. González Naranjo, L. Mofetil micofenolato como tratamiento de las manifestaciones no renales del lupus eritematoso sistémico. *Rev Col Reum.* 2008; 15 (4): 307-19.
 9. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47 (2-3): 85-118.
 10. Huang Q, Wang J, Zhou Y, Yang H, Wang Z, Yan Z, et al. Low-Dose Mycophenolate Mofetil for Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Prospective Multicenter Study in South China. *Front Immunol.* 2018; 9: 2066.
 11. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (6): 429-55.
 12. Ceccarelli F, Orefice V, Perrone G, Pirone C, Perricone C, Truglia S, et al. Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 (3): 450-4.
 13. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, Della Libera S, Sarzi-Puttinic P, Doria A. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev.* 2007; 6 (3): 190-5.
 14. Olivo Pallo PA, de Souza FHC, Miossi R, Shinjo SK. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. *Adv Rheumatol.* 2018 22; 58 (1): 34.
 15. Casas C, Graña D, Domínguez V, Prego A, Rebella M, Danza A. Use of mycophenolate mofetil in immunome-diated diseases. Poster presentado en: 22nd. Pan-American Congress of Rheumatology-PANLAR Miami - USA 2020; 2-5.
 16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (3): 363-9.
 17. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000; 356: 1123.
 18. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (5): 454-8.
 19. Jung UH, Kwak SG, Choe JY, Lee SS, Kim SK. The Effect of Mycophenolate Mofetil on Non-Renal Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Results from Korean Lupus Network Registry. *J Korean Med Sci.* 2019; 34 (27): e185.
 20. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Pacucci VA, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study in a large monocentric cohort and a review of the literature. *Immunol Res.* 2014; 60 (2-3): 270-6.
 21. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020; 29 (10): 1155-67.
 22. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30 (5): 482-9.
 23. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Klearup EC, et al; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (9): 708-19.
 24. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019; 20 (1): 13.
 25. Denton CP. Scleroderma Lung Study II-clarity or obfuscation? *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (9): 678-9.
 26. Brogan PA, Arch B, Hickey H, Anton J, Iglesias E, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for Remission Induction in Childhood Polyarteritis Nodosa: An Open-Label, Randomized, Bayesian Noninferiority Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (9): 1673-82.
 27. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, ran-

- domized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71 (6): 400-6.
28. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71 (6): 394-9.
 29. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang J. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD010242.
 30. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, Prayoonwivat N, Ungprasert P, Siritho S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 16727.
 31. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120 (5): 960-9.
 32. Hantaweeant C, Pairattanakorn P, Karaketklang K, Owattanapanich W, Chinthammitr Y. Efficacy and safety of second-line treatment in Thai patients with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology* 2019; 24 (1): 720-6.
 33. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021; 385 (10): 885-95.