



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**“TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS CRONICA EN  
NIÑOS CON MICOFENOLATO DE MOFETILO”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:**

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. VERONICA XOCHIQUETZAL AMARO TRIANA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. JORGE T. LOPEZ HERNANDEZ**



MEXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA**

***A RAUL..... mi esposo y compañero que me apoya en cada proyecto de vida***

***A AUDREY .... mi princesa***

***Mi adorada hija agradezco el tiempo me otorgaste,  
Pero sobre todo tu singular alegría que me brinda las  
fuerzas para seguir.***

***A PAPÁ Y MAMÁ..... creadores y amigos incondicionales.  
Por su apoyo en cada etapa de mi profesión.***

***A MIS HERMANOS.....quienes brindaron alegría, apoyo y  
presencia.***

**AL DR. RENE OLALDE ....**

***Por sus enseñanzas em todos los aspectos de mi  
residência. Gracias por todo.***

**AL DR. JORGE LOPEZ .....**

***Por su tiempo y apoyo para culminar este trabajo.***

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>4</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>8</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>17</b>

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCION**

La glomerulonefritis constituye la segunda causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en niños y el tratamiento se dirige a disminuir la progresión del daño renal, recientemente el Micofenolato de mofetil (MMF) se ha empleado con este fin.

### **MATERIAL Y METODOS**

Estudiaron niños con Glomerulonefritis Crónica multirresistente a quienes se administro MMF a 15 mg/kg/día sin exceder de 3 g/día durante 12 meses, inicialmente midió función renal, albuminuria, albúmina sérica, biometría hemática completa, complemento de manera bimensual, y registro de efectos derivados de la dosis de MMF.

### **RESULTADOS:**

7 niños, 6 mujeres y 1 hombre, edad promedio 14 años (10 – 16 años), 4 casos con Nefropatía Lúpica (NL) y 3 con Síndrome Nefrótico (SN). El tiempo promedio de evolución de la Glomerulonefritis Crónica fue de 65.1 meses (48 – 84 meses). La dosis promedio de MMF fue de 30 mg/kg/día (10 – 48 mg/kg/día). La función renal determinada con depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr) y niveles séricos de creatinina no se modificó estadísticamente significativo. La intensidad de la albuminuria disminuyo durante el tratamiento, observándose remisión parcial en dos pacientes (28.5%) el resto de los pacientes se mantuvo en rango nefrótico. No hubo incremento significativo en los niveles séricos de albúmina. 4 pacientes (57%) presentaron efectos colaterales nauseas, vomito y diarrea después de 10 meses de tratamiento, remitiendo al disminuir el 20% de la dosis de MMF. No hubo en ninguno datos de toxicidad.

### **DISCUSION:**

El MMF para tratamiento de la Glomerulonefritis Crónica en niños mostró ser útil al mejorar el estado clínico, sin embargo, dado el diseño del trabajo no es posible establecer su utilidad en la detención y/o progresión de la lesión renal. La dosis de 30 mg/kg/día es bien tolerada, favorece la remisión parcial con mínimos efectos adversos.

Palabras Clave: Glomerulonefritis crónica, micofenolato de mofetil, niños.

## ABSTRACT

### BACKGROUND:

The glomerulonephritis constitutes the second cause of End-Stage Renal Disease (ESRD) in children and the treatment goes to diminish the progression of the renal damage, recently the Mycophenolate mofetil (MMF) has been used with this aim.

### METHODS:

We studied children with multiresistant Glomerulonephritis Chronic to those who received MMF to 15 mg/kg/day without exceeding 3 g/day during 12 months, initially measured renal function, albuminuria, serum albumin levels, hematic biometry, complement of semimonthly way, and registry of effects derived from the dose of MMF.

### RESULTS:

7 children, 6 women and 1 man, age average 14 years (10 - 16 years), 4 cases with Lupus Nephritis (NL) and 3 with Nephrotic Syndrome (SN). The time average of evolution of the Chronic Glomerulonephritis was of 65,1 months (48 - 84 months). The dose average of MMF was of 30 mg/kg/day (10 - 48 mg/kg/day). The renal function was clearance of creatinina of 24 hours (DCr) and serum creatinine levels were not statistically significant. The intensity of the albuminuria, being observed partial remission in two patients (28,5%) the rest of the patients stayed in nephritic rank. There was no significant increase in the serum albumin levels. 4 patients (57%) displayed collateral effects like nauseous and diarrhea after 10 months of treatment, sending when diminishing 20% of the dose of MMF. They did not have in any data of toxicity.

### DISCUSSION:

The MMF for treatment of the Chronic Glomerulonephritis in children showed to be useful when improving the clinical state, nevertheless, given the design of the work it is not possible to establish its utility in the halting and/or progression of the renal injury. The 30 dose of mg/kg/day well is tolerated, favors the partial remission with minimum adverse effects.

Key words: Chronic Glomerulonephritis, mycophenolate mofetil, children.

## INTRODUCCION

La Glomerulonefritis Crónica (GNC) se caracteriza por fenómenos inflamatorios que inducen alteraciones estructurales a nivel glomerular, tubulointersticial y vascular, de comportamiento progresivo e irreversible hacia Insuficiencia Renal Crónica (IRC) que constituye la segunda causa de IRC en población pediátrica. <sup>(1,2,3)</sup>

El daño histológico en la GNC es el resultado de la actividad inmune celular y humoral, por lo que el tratamiento se dirige a suprimir esta actividad mediante el uso de esteroides y agentes citotóxicos como ciclofosfamida y azatioprina. Recientemente se ha introducido al Micofenolato de Mofetilo (MMF) como una alternativa al fracaso terapéutico de dichos esquemas convencionales <sup>(1,3-5)</sup>

El MMF se obtuvo en 1886 mediante cultivos de *Penicillium* spp <sup>(6)</sup>, demostrándose sus propiedades inmunosupresoras en 1969 <sup>(7)</sup> aprobando su uso en 1995 por la U.S. Food And Drug Administration en la prevención del rechazo en el injerto renal <sup>(5)</sup>

Es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la deshidrogenasa monofosfato de inosina, bloqueando así la biosíntesis de nucleótidos de guanosa, lo que inhibe la proliferación de linfocitos T y B, además suprime la glucosilación de sus moléculas de adhesión. Se han demostrado propiedades no mediadas por el sistema inmune a nivel renal, donde disminuye la proliferación mesangial e inhibe la proliferación celular glomerular, tubular e intersticial <sup>(4,5 8 - 11)</sup>.

En la GNC primaria y secundaria, el MMF bloquea la fibrogénesis, limita la hipertrofia, hipertensión e hiperfiltración glomerular, previene la formación de complejos inmunes, que en conjunto se refleja en la disminución de la albuminuria (remisión parcial o total) mejorando la función renal y en consecuencia la sobrevida renal. <sup>(4,10 - 12)</sup>

Estudios recientes en adultos con GMC secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), han demostrado que dosis de 0.5 – 1.5 g/día tiene menor frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales y hematológicos <sup>(4, 12 - 14)</sup>

En la población pediátrica existe poca información en relación a la dosis del MMF. Bayazit y cols estudiaron niños con GMC primaria multirresistente a esteroides y citotóxicos, administrado a 15 mg/kg/día, asociado a dosis bajas de esteroides e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), sin mejoría estadísticamente significativa de la función renal y la proteinuria, pero con mínima frecuencia de efectos colaterales <sup>(13)</sup>. El Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group sugiere no rebasar de 3 gr/día ya que en el niño se presenta con mayor frecuencia dichos efectos colaterales en comparación con los adultos <sup>(15)</sup>.

La experiencia en la población pediátrica y en nuestro medio es poca, por que el objetivo de este estudio es determinar la eficacia y tolerancia del MMF en el tratamiento de la GMC multirresistente en niños del Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE y dar a conocer nuestra experiencia al respecto.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo realizado en el Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE Servicio de Nefrología Pediátrica del 2003 al 2006, se incluyeron niños de 1 a 16 años de edad atendidos en la Consulta Externa con GMC Primaria o Secundaria, resistente a prednisona, ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina. Se eliminaron pacientes sin apego o abandono del tratamiento

Al inicio del estudio se les realizo biometría hemática, albúmina y proteínas sericas, colesterol, triglicéridos, química sanguínea, complemento C3 y C4, pruebas de función hepática, albuminuria, depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr) y examen general de orina, estudios que se repitieron de forma bimensual durante un año de tratamiento con MMF.

El MMF se administro a dosis de 15 – 38 mg/kg/día sin exceder de 3 g/día, vía oral en dos dosis, junto con prednisona a 1 mg/kg/día en dosis única cada 48 horas y enalapril 0.15 mg/kg/día dosis nocturna. En caso de efectos colaterales gastrointestinales (diarrea, nauseas o vomito) y hematológicos (anemia, leucopenia) se disminuyo la dosis en un 20% hasta conseguir la remisión de los mismos.

La respuesta al tratamiento se consideró con: Disminución de la proteinuria, elevación de los niveles séricos de complemento, mejoría de la función renal y del estado general. Se define como remisión total a una albuminuria  $<4$  mg/m<sup>2</sup>/hora y remisión parcial entre 4 – 40 mg/m<sup>2</sup>/hora. Con la determinación de la DCr se consideró función renal normal  $> 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC; e IRC leve de 60 – 89, moderada de 30 – 59, severa de 15 – 29 y terminal con  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC. Se evaluó la mejoría del estado clínico en relación al control del peso, niveles de presión arterial en rangos de normalidad adecuados para la edad, sexo y talla, así como sensación de bienestar.

Para el análisis de los resultados se empleo estadística descriptiva y análisis de varianza vía Kruskal-Wallis con el programa STATS 7.1.

## RESULTADOS.

De 15 pacientes estudiados solo 8 cumplieron con los criterios de inclusión, uno eliminado por abandono del tratamiento. El Cuadro 1 muestra el grupo de estudio y sus características epidemiológicas. La edad promedio fue de 14 años (10 – 16 años), 6 mujeres y 1 hombre. De los 7 casos estudiados: 3 con Glomerulonefritis Primaria y 4 con Glomerulonefritis Secundaria. El tiempo promedio de evolución de la glomerulonefritis fue de 65 meses (48 – 84 meses). Todos los casos fueron multirresistentes a esteroides y citóxicos.

La dosis de MMF promedio fue de 30 mg/kg/día (Rango de 10–48 mg/kg/día). Solo cuatro pacientes (57%) presentaron efectos colaterales gastrointestinales después de 10 meses de tratamiento con MMF (dosis promedio de 38 mg/kg/día, R = 27 – 48 mg/kg/día) en quienes se redujo la dosis en un 20% remitiendo la sintomatología. Ninguno tuvo anemia o leucopenia.

La intensidad de la albuminuria disminuyó durante el tratamiento, aunque estadísticamente no significativo,  $p = 0.47$  (Grafico 1), observándose remisión parcial (28.5%) en los pacientes 5 y 6; en el paciente 3 la disminución de la proteinuria se asoció a estado de uremia por evento de IRA rápidamente progresiva secundaria a proceso infeccioso. En el resto de los pacientes se mantuvo en rango nefrótico. No hubo incremento significativo en los niveles séricos de albúmina ( $P = 0.98$ ).

Los pacientes 5 y 4 evolucionaron en forma progresiva a IRC de leve a moderada después de 6 meses de tratamiento y el paciente 3 desarrolló Insuficiencia Renal Rápidamente Progresiva al final del estudio y requirió de tratamiento substitutivo con diálisis peritoneal.

En todo el grupo estudiado, la función renal medida por depuración de creatinina (DCr) descendió progresivamente, aunque estadísticamente no significativo  $p = 0.61$ . Así mismo, los niveles séricos de creatinina se elevaron progresivamente como puede verse en el Grafico 2.

Los niveles séricos de complemento mejoraron en los pacientes 1, 2, 3 y 4, aumentado desde 55.7 a 80.25 mg/dl para C3y de 5.65 a 12.5 mg/dl para C4, al finalizar el tratamiento como se observa en el Grafico 3. En ningún caso se observó disminución en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (colesterol de 272 a 302mg mg/dl y triglicéridos 327 a 393 mg/dl)

La mejoría del estado clínico general se observó en todos los pacientes al referir sensación de bienestar. Así mismo el peso y las cifras de presión arterial en todos se mantuvieron estables.

### CUADRO 1. CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

PACIENTE	EDAD AÑOS	SEXO	DX CLINICO	DX HISTOLOGICO	TX PREVIO	TIEMPO EVOLUCION GMN (MESES)
1	16	Masculino	LES	III (*)	PDN CFM	60
2	16	Femenino	LES	IIb (*)	PDN CFM AZA	72
3	14	Femenino	LES	IIb (*)	PDN CFM	48
4	10	Femenino	LES	III (*)	PDN CFM	48
5	15	Femenino	Sx Nefrótico	MP	PDN CFM	60
6	15	Femenino	Sx Nefrótico	GEFS	PDN AZA CFM	84
7	12	Femenino	Sx Nefrótico	GEFS	PDN CFM	84

GMN: Glomerulonefritis

GEFS: Glomerulonefritis focal y segmentaria.

PDN: Prednisona

(\*) Clasificación OMS <sup>(3)</sup>

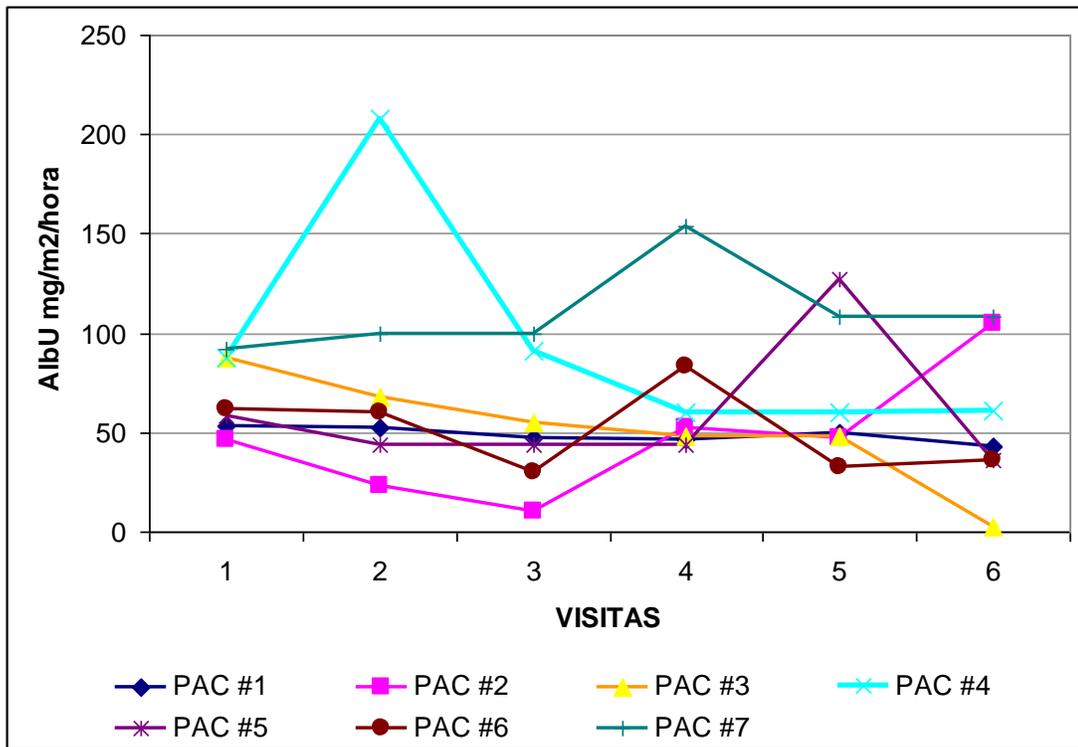
CFM: Ciclo fosfamida

MP: Mesangioproliferativa difusa

AZA: Azatioprina

GRAFICO 1.

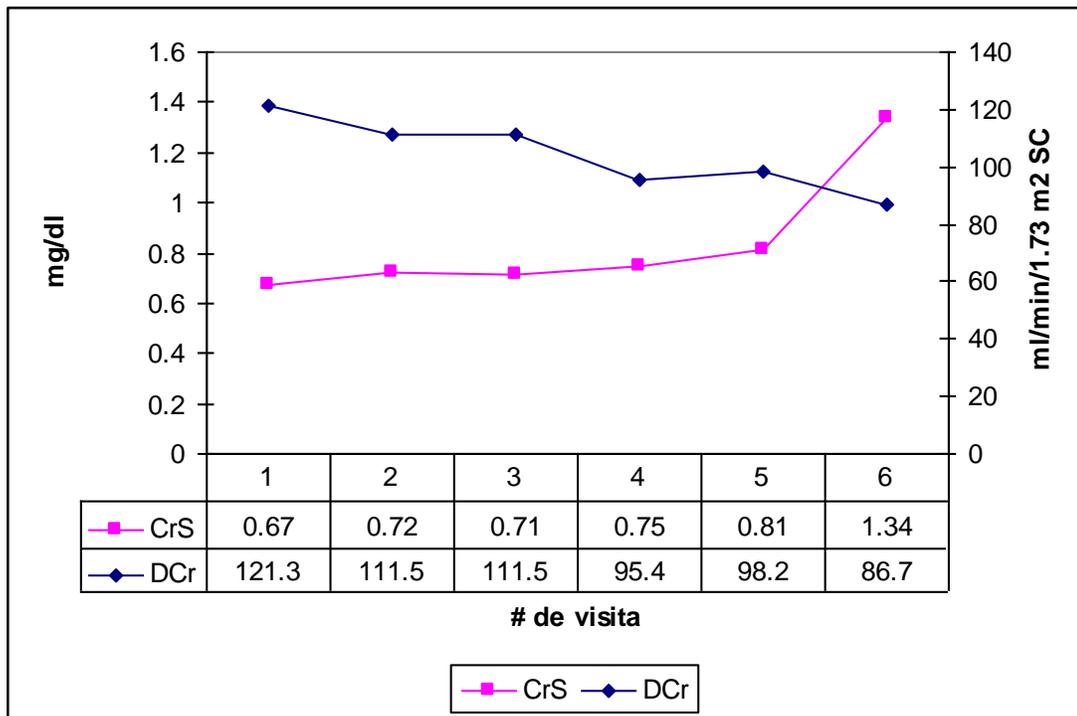
INTENSIDAD DE LA ALBUMINURIA



P = 0.47

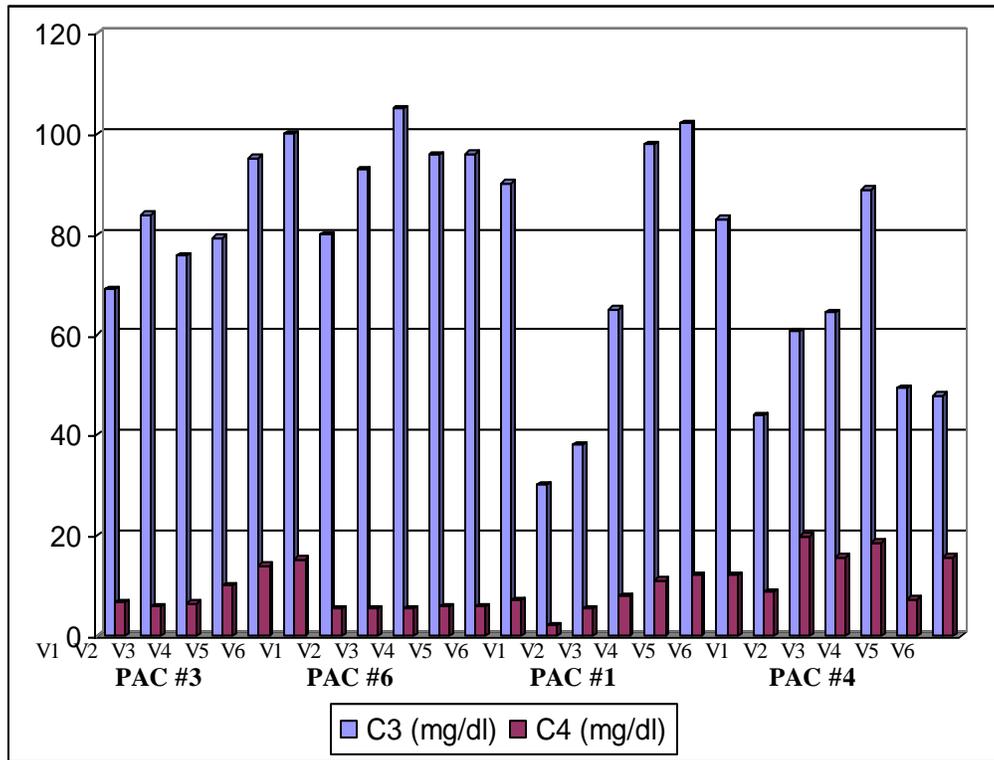
**GRAFICO 2.**

**FUNCION RENAL**



**GRAFICO 3.**

**NIVELES SERICOS DE COMPLEMENTO POR VISITA**



## DISCUSION.

El MMF recientemente introducido en el campo del trasplante renal <sup>(16, 17, 18)</sup>, es una alternativa en el tratamiento de la Glomerulonefritis Crónica Primaria y Secundaria resistente al uso de agentes citotóxicos. <sup>(4, 13, 16-22)</sup>

La dosis sugerida en estudios en pacientes pediátricos es en promedio de 20 mg/kg/día para disminuir la frecuencia de efectos secundarios <sup>(9,13, 21, 23, 24)</sup>. En nuestro estudio las dosis fueron mayores a las recomendadas en el paciente pediátrico (Media de 30 mg/k/d), sin rebasar la dosis máxima sugerida por el Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group (18), que se considera segura para disminuir la presencia de toxicidad gastrointestinal, hematológica e infecciones por inmunosupresión.

En nuestros pacientes durante un año de administración de MMF, las reacciones adversas sólo cuatro presentaron diarrea y vomito después de 10 meses de tratamiento, en quienes remitieron al reducir en un 20% la dosis como lo recomendado por Choi y cols <sup>(19)</sup>. De acuerdo a lo reportado por Roberti y cols <sup>(9)</sup> los efectos mas frecuentes en niños son los gastrointestinales y de ellos la diarrea y vomito, lo cual fue similar a nuestros resultados.

En relación a la respuesta al tratamiento, en algunos estudios se demuestra que disminuye la intensidad de la proteinuria sin entrar en remisión <sup>(4, 13, 22)</sup> como lo reflejado en el curso del tratamiento en nuestros pacientes; sin embargo la mayor parte de los estudios muestran su utilidad al inducir remisión parcial o completa así como disminución en la progresión a insuficiencia renal <sup>(4, 13, 14, 19, 21, 22, 25-30)</sup>. En nuestro estudio se observa disminución en la intensidad de la proteinuria en un año de tratamiento cuya importancia radica en controlar uno de los factores asociados en la progresión del daño glomerular.

La evolución media de la Glomerulonefritis en nuestro estudio es de 5 años aproximadamente, al inicio del tratamiento con MMF dos de nuestros pacientes desarrollaron IRC (Estadio II), uno con GMN membranoproliferativa y otro con Nefropatía lúpica estadio III, esperado por el tiempo de evolución asociado a mayor frecuencia de evolucionar a IRC según lo reportado por Dooley, Conlon, Baqi en un 50, 60 y 80% respectivamente. <sup>(31-33)</sup>

En el 71% de nuestros pacientes se observó disminución de la intensidad de la proteinuria sin entrar en remisión según los criterios preestablecidos, similar a lo reportado por Bayazit y cols; así mismo en el 28.5% de nuestros pacientes la albuminuria descendió a remisión parcial semejante a lo observado en diversos estudios <sup>(12, 19, 21, 22, 26, 29)</sup> uno con Glomerulonefritis membranoproliferativa y otro con GEFS. Sin embargo, se ha sugerido que la remisión completa se observa cuando se mantiene el tratamiento con MMF hasta por 3 años <sup>(27)</sup>.

Finalmente, en el estudio se observó mejoría en los niveles séricos del complemento en los pacientes con Glomerulonefritis Crónica secundaria a LES. Varios autores han demostrado que la hipocomplementemia es un indicador pronóstico en el curso de la Nefropatía lúpica <sup>(34-38)</sup>. La respuesta del complemento en nuestro estudio muestra mejoría en las primeras 8 semanas de tratamiento como lo reportado por Chan y cols <sup>(14)</sup> hasta niveles séricos normales en forma progresiva durante todo el tiempo de administración de MMF.

## CONCLUSIONES

- El MMF disminuyó la intensidad de la proteinuria con lo que minimiza uno de los factores implicados en la progresión de daño glomerular.
- El MMF a dosis promedio de 30 mg/kg/día fue tolerado en el paciente pediátrico
- El MMF tiende a normalizar los niveles séricos de complemento a las 8 semanas de iniciado el tratamiento, atenuando uno de los indicadores pronósticos del curso de la Nefropatía lúpica.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Falk RJ, Jennette JCh, Nachman PH. Glomerulopatias primarias. En: Brenner BM. Brenner y Rector EL Riñón Tratado de Nefrología. Volumen 1. España. Editorial Elsevier. 2005.
2. Ortiz A. Etiopatogenia de las enfermedades glomerulares. En: Hernando AL, editor. Nefrología Clínica, España. Editorial Médica Panamericana. 2003.
3. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. NEJM. 1998; 339: 888 – 899
4. Badid Ch, Desmouliere A, Laville M. Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1752-56.
5. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: A review. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 1366-80.
6. Gosio B. ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais. Rivista d'Igiene e Sanita Publica Ann. 1896; 7: 825 – 868
7. Mitsui A, Suzuki S. Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. J Antibiot (Tokyo). 1969; 22: 358 – 363.
8. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: A systematic review. Transplantation Proceedings. 2004, 36: 2068-70.
9. Roberti I, Reisman L. A comparative analysis of the use of mycophenolate mofetil in pediatric vs. adult renal allograft recipients. Pediatr Transplantation. 1999; 3: 231-35.

10. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2381-86.
11. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. *Transplantation Proceedings*. 2002; 34: 2863-66.
12. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: Clinical observations. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 833-39.
13. Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology*. 2004; 61: 25-29
14. Chan TM, Li KF, Tang CSO, Mok MY, Ki FK. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *NEJM*. 2000; 19 (343): 1156-62.
15. Lewis MJ, D`Cruz D. Adhesion molecules, mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005, 14: s17 – s26.
16. EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL COOPERATIVE STUDY GROUP. Placebo/controlled study of mycophenolate Mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325
17. Sollinger HG. For The US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232

18. TRICONTINENTAL MYCOPHENOLATE MOFETIL RENAL TRANSPLANTATION STUDY GROUP. A blinded, randomized, clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996; 61:1029-1037.
19. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R and Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney International*. 2002; 61: 1098-1114.
20. Ziswiler R, Steinmann NK, Kappeler A, Daniel C and Marti HP. Mycophenolic acid: A new approach to the therapy of experimental Mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 2055-2066.
21. Cattaran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A and Briggs W. Mycophenolate Mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Nephrology*. 2004; 62: 405-411.
22. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA and Hughes GRV. *Rheumatology*. 2002; 41: 876-882.
23. Neumann I, Haidinger M, Jager H, Grutzmacher H, Griesmacher A, Muller MM y cols. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune disease compared renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 721-727.
24. Virji M, Carter JE, Lirenman DS. Single-center experience with mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplantation*. 2001; 5: 293-296.

25. Letter to the editor. Efficacy of mycophenolate Mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *NEJM*. 2001; 344: 382-383.
26. Ginzler EM, Dooler MA, Aranow C, Kim MY, Bullon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate Mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *NEJM*. 2005; 21: 2219-2228.
27. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P and Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *NEJM* 2004; 350: 971-980.
28. Kaptinsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA and Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate Mofetil. *Rheumatology* 2004; 43: 377-380.
29. Chan TK, Tse KCh, Tang CS, Mok MY, Li FK For the Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate Mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1076-1084.
30. Pisoni CN, Karim Y and Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus an overview. *Lupus*. 2005; 14: s9-s11.
31. Baqui N, Moazami S, Singh A. Lupus nephritis in children: A longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 924-929.
32. Dooley MA, Hogan S, Jennette JF and Falk RJ. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. *Kidney Int*. 1997; 51: 1188-1195.
33. Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1996; 46: 170-175.

34. Berden JH. Lupus nephritis (Nephrology Forum). *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
35. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughan EM and Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 1620-1628.
36. Cameron JS. The long-term outcome of glomerular diseases. In: "Diseases of Kidney". Schrier RW and Gottschalk CW editor. 1997. 6<sup>th</sup> ed. Little, Brown & Co., Boston. Pp 1965-69.
37. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughn EM and Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994; 45: 544-545
38. Ward MM and Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis: The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 2082-2088.