



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

**EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE MICOFENOLATO
DE MOFETILO (MFM) Y CORTICOESTEROIDES EN PACIENTES
CON NEFROPATÍA LÚPICA (NL)**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA:

ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. PATRICIA VICTORIA SOSA ESPINOSA

**ASESOR DE TESIS:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**



ISSSTE

MÉXICO, D. F.

FEBRERO, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIONES

Dra. Marcela González de Cossío Ortíz
Subdirector de Enseñanza e Investigación
CMN “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Profesor Titular del Curso de Reumatología
Asesor de Tesis
CMN “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

Dr. Maricela Escarela Serrano
Revisor de Tesis
Jefe del Servicio de Medicina Interna
CMN “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

Dra. Patricia Victoria Sosa Espinosa
Autor de la Tesis
Residente de Reumatología
CMN “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida, por permitirme concluir este gran esfuerzo y lograr lo que más deseaba en la vida

A mis padres Mayo y Vicky cuya vida de esfuerzo, amor y sacrificio, culmina en este éxito que les dedico con todo mi amor y que es y siempre será suyo

A mi esposo Carlos por iluminar cada uno de mis momentos, por tu amor, apoyo, tolerancia y comprensión de cada día

A mis hermanos Mark, Marito y Yayo por su amor, por su apoyo y por llenar de alegría mi vida

A mi querida hermana Pily, ejemplo de integridad y nobleza, gracias por tu apoyo y por tu amor

A mi querido Poly por tus cálidas palabras de apoyo

A mi segunda y querida familia Linda, Carlos, Xóchitl y Nicte, por su apoyo y comprensión

A mis queridos amigos Angélica I, Angélica V, Anaid, Darwin, Isela, Marco y Sandra, por su cariño incondicional y por hacer de este camino una grata experiencia

A mis maestras Dra. Fedra Irazoque y Dra. Lilia Andrade por su enseñanza y paciencia

A esa nueva luz que ilumina y a partir de ahora brillará en mi Universo
Para mi hijo Carlitos

ÍNDICE

	Pág.
Autorizaciones	II
Agradecimientos	III
Índice	IV
Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	16
Material y Métodos	17
Resultados	21
Discusión	28
Conclusiones	29
Bibliografía	30

INTRODUCCIÓN

La progresión del daño renal en pacientes con patología glomerular secundaria a Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), continúa constituyendo un problema grave, debido a que en algún momento el paciente requerirá terapia sustitutiva de la función renal. El advenimiento de nuevos fármacos reguladores de la respuesta inmune como el micofenolato de mofetilo (MMF) se presenta como una alternativa en la reducción de la velocidad de progresión del daño renal en estos casos.

ANTECEDENTES

El LEG es una enfermedad autoinmune multifacética, cuya prevalencia en la población general es de aproximadamente 1 en 2000. Caracterizada por la producción de anticuerpos inmunopatogénicos sumado a alteraciones en los mecanismos de tolerancia inmunológica. El mecanismo inicial de daño, consiste en la aparición de linfocitos B periféricos autorreactivos que evaden los procesos de regulación y dan lugar a la enfermedad autoinmune mediante la producción de autoanticuerpos y a través de la activación de linfocitos T autorreactivos (1,2).

El riñón es uno de los órganos blanco, con afección hasta en 60% de los pacientes. La mayoría de los enfermos con LEG presentarán afección renal en algún momento durante su evolución; de hecho, la afección renal forma parte de los criterios de clasificación para LEG del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 e incluye: proteinuria persistente ≥ 0.5 g/día, $\geq 3+$ en tira reactiva; cilindros celulares de leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, tubulares o mixtos. Si bien estos criterios son útiles en la clasificación de la enfermedad y en la inclusión de pacientes en estudios clínicos, existen otras características importantes en la presentación de la NL (1).

La lesión renal en el LEG se debe al proceso inflamatorio desencadenado por los mecanismos autoinmunes y a la respuesta de los diversos componentes del tejido renal a esta inflamación. Asimismo, en la NL es evidente la existencia de depósitos inmunes y de infiltrados celulares. Los depósitos inmunes se pueden localizar a nivel glomerular, en los vasos y a lo largo de la membrana basal tubular y se deben a la interacción de autoanticuerpos con antígenos renales o al atrapamiento renal de autoantígenos sobre los que posteriormente se unen los autoanticuerpos. Los infiltrados celulares renales se deben principalmente a linfocitos T y su localización es fundamentalmente intersticial (3).

Como respuesta a los depósitos inmunes y a la infiltración por linfocitos T, las células renales reaccionan con procesos de proliferación y producción de citocinas que contribuyen tanto al proceso de inflamación como a la aparición de fibrosis. La coexistencia por una parte de lesiones renales agudas correspondientes a fenómenos de inflamación y proliferación celular y por otra de lesiones crónicas de fibrosis, caracterizan de forma decisiva las manifestaciones clínicas de la NL, la respuesta al tratamiento y la posible evolución hacia la insuficiencia renal irreversible (3).

Las manifestaciones clínicas de la NL varían desde alteraciones urinarias asintomáticas, síndrome nefrótico o nefrítico; hasta insuficiencia renal aguda o crónica; por lo que, con la intención de diagnosticar de manera temprana y oportuna la NL, la evaluación integral del paciente con LEG deberá incluir escrutinio para NL con realización de examen general de orina, pruebas de función renal, biopsia renal y perfil serológico (1,4).

La afectación renal del LEG se caracteriza por su gran variabilidad morfológica. Casi todas las formas de glomerulonefritis se pueden encontrar en el LEG. Con frecuencia hay afección tubulointersticial y vascular. Pueden coexistir lesiones agudas inflamatorias con lesiones crónicas cicatriciales (5).

La clasificación de la NL universalmente aceptada es la de la OMS. Fue formulada inicialmente en 1974 y modificada posteriormente en 1982 y 1995 (tabla II). Es una clasificación sencilla y fácilmente reproducible. Proporciona datos útiles en cuanto a la severidad y el pronóstico de la enfermedad, además de su utilidad en la selección del tratamiento más adecuado. Con el tiempo se ha comprobado que para un mismo tipo de NL, la evolución puede ser muy diferente porque hay aspectos de la patología renal que no están incluidos y que han demostrado tener importancia pronóstica (6).

TABLA I

I.- Glomérulos normales

II.- Nefropatía mesangial

Ensanchamiento mesangial leve o hipercelularidad leve

Hipercelularidad moderada

III.- Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria

Lesiones necrotizantes activas

Lesiones necrotizantes activas y esclerosantes

Lesiones esclerosantes

IV.- Glomerulonefritis proliferativa difusa

Sin lesiones segmentarias

Con lesiones necrotizantes activas

Con lesiones necrotizantes activas y esclerosantes

Con lesiones esclerosantes

V.- Glomerulonefritis membranosa difusa

a. Glomerulonefritis membranosa pura

b. Asociada con lesiones de clase II

c. Asociada con lesiones III

d. Asociada con lesiones IV

VI.- Glomerulonefritis esclerosante avanzada

De acuerdo con lo anterior, se han desarrollado métodos semicuantitativos para evaluar las lesiones renales a las que se les atribuye una mayor relevancia clínica y se ha intentado diferenciar las lesiones activas potencialmente reversibles de las inactivas correspondientes a cicatrices irreversibles. El método más aceptado es el descrito por Austin et al (tabla II) que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad. En general, un índice de actividad alto suele asociarse con la necesidad de intensificar el tratamiento inmunosupresor, y un índice de cronicidad elevado con una mala evolución irreversible, con escasa posibilidad de respuesta al tratamiento (7-10).

Índice de Actividad (Máximo 24 puntos)

Hipercelularidad: Endocapilar global o segmentaria que reduce el volumen circulante de los glomérulos

Exudado leucocitario: Tres o más leucocitos por glomérulo

Cariorrexis/necrosis fibrinoide: Núcleo fragmentado o picnótico; necrosis fibrinoide: restos derivados del plasma intracapilares

Semilunas celulares: Proliferación celular epitelial extracapilar

Depósitos Hialinos: Lesiones en “asas de alambre”, trombos hialinos.

Inflamación intersticial: Infiltrado mononuclear en los espacios intersticiales.

Índice de Cronicidad (Máximo 12 puntos)

Glomeruloesclerosis: Colapso capilar y expansión de la matriz mesangial.

Semilunas fibrosas: Tejido fibroso de la cápsula de Bowman

Atrofia tubular: Engrosamiento de las membranas basales tubulares

Fibrosis intersticial: Depósito periglomerular y peritubular de tejido fibroso

En lo que respecta a las diversas lesiones que se pueden observar en la nefritis lúpica cabe destacar lo siguiente:

Normal (Clase I)

La biopsia muestra esencialmente un riñón normal, cambios menores como adelgazamiento irregular de la membrana basal, se pueden evidenciar de manera ocasional por microscopia electrónica (ME) y no se asocian a trastornos funcionales, con un curso clínico asintomático.

Enfermedad mesangial (Clase II)

Las alteraciones morfológicas están limitadas al mesangio. En el *tipo IIa* el mesangio es normocelular y solo se detectan alteraciones en el estudio por inmunofluorescencia (IMNF) y/o con ME: hay depósitos confinados exclusivamente al mesangio. En el *tipo IIb*, además de los depósitos, se encuentra hiper celularidad mesangial, generalmente leve o moderada y ensanchamiento de la matriz mesangial, sin que se altere la luz capilar. Estas lesiones afectan a más del 80% de los glomérulos y pueden lesionar al ovillo de manera segmentaria o generalizada. Pueden observarse depósitos subendoteliales, como extensión desde la región paramesangial. Este patrón morfológico se observa en un 16% de las biopsias de enfermos con LEG y generalmente aparece en pacientes con escasas manifestaciones clínicas o en fase de remisión.

Glomerulonefritis segmentaria y focal (Clase III)

El 20% de las NL presentan este tipo de glomerulonefritis. Consiste en lesiones de proliferación de células mesangiales, inflamación, necrosis y esclerosis segmentarias que afectan menos del 50% de los glomérulos incluidos en la biopsia. La *inflamación* está constituida por neutrófilos, muchos de ellos en apoptosis, con picnosis y cariorrexis nuclear. La *necrosis* es de tipo fibrinoide y con frecuencia incluye capilares glomerulares trombosados, en ocasiones se acompaña de depósitos intracapilares de fibrina y de ruptura de la membrana basal. La esclerosis consiste en cicatrices fibrosas, acelulares, generalmente adheridas a la cápsula de Bowman. Las lesiones incluyen *depósitos inmunes subendoteliales*, que cuando son grandes forman las asas de alambre y podrán ser visibles con microscopia óptica (MO). En algunos casos son visibles *trombos hialinos* que constituyen depósitos inmunes intracapilares. Las *semilunas epiteliales* son un hallazgo habitual de la NL activa y habitualmente se relacionan con lesiones necrotizantes. Pueden aparecer en glomérulos con lesiones proliferativas endocapilares no necrotizantes. Las *cicatrices glomerulares* constituyen un dato de lesión crónica. Generalmente son focales y segmentarias, siguiendo la distribución de las lesiones necrotizantes y con frecuencia forman sinequias con la cápsula de Bowman.

Glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV)

Las lesiones en esta clase, son idénticas a las descritas en la clase III. La única diferencia radica en la gravedad y distribución de las mismas. La proliferación endocapilar afecta a más del 50% de los glomérulos y éstos, están afectados de manera global. Puede haber algún lóbulo sin afectación endocapilar y al igual que sucede en la clase III, éstos presentarán proliferación mesangial. Las cicatrices fibrosas son más globales y difusas con glomérulos afuncionales. Estos glomérulos cicatriciales no son exclusivos de esta variedad patológica. Se pueden encontrar en las clases III y IV. También pueden existir en la clase V o aparecer como una complicación de la arterionefrosclerosis hipertensiva sin tener un origen inmune.

En la clasificación modificada de la OMS se muestran además de la glomerulonefritis *endocapilar*, otras variantes morfológicas: la *membranoproliferativa* en la que las luces capilares están disminuidas por la interposición periférica de matriz mesangial y como consecuencia se dibuja un doble contorno de las membranas, pero sin oclusión completa de la luz. La *proliferativa mesangial* grave con depósitos subendoteliales difusos o extensos sin hiper celularidad. Es imprescindible la presencia de depósitos subendoteliales para ser consideradas de tipo IV.

Glomerulonefritis membranosa (Clase V)

Esta caracterizada por la presencia de *depósitos* electrodensos de localización *subepitelial*, acompañados con frecuencia de hiper celularidad mesangial leve a moderada.

En vista de que en las clase III y IV pueden existir depósitos subepiteliales aislados y pequeños, el tipo V (membranosa) se reserva para los casos en que predominan dichos depósitos.

En la clasificación modificada de 1982 se incluyen dentro de esta clase cuatro subtipos (Va a Vd):

El *subtipo Va* es histológicamente indistinguible de la glomerulonefritis membranosa idiopática. El *subtipo Vb* denota una forma mixta de tipo V y Tipo II, que puede acompañarse o no de hiper celularidad mesangial (Tipo IIb o IIa). La clase Vc es una combinación del tipo Va y III y el subtipo Vd combinación de Va y IV. Estos dos últimos subgrupos se han eliminado en 1995 en vista de que la denominación Vc y Vd implicaría que predomina el componente membranoso sobre el proliferativo y en la práctica se ha visto que sucede todo lo contrario y que el pronóstico en ambos casos es sombrío y en cualquier caso mucho peor que el de la membranosa, por lo que es preferible etiquetarlos como formas mixtas Tipo IV y Tipo V.

Esclerosis avanzada (Clase VI)

Esta variedad se observa en la versión modificada de la OMS. Lo más característico es la esclerosis prácticamente difusa de la mayoría de los glomérulos incluidos en la biopsia. En la IMNF y con ME, se pueden encontrar residuos de pequeños depósitos electrodensos en las paredes de capilares glomerulares engrosadas, en el área tubulo-intersticial o en las paredes vasculares (11).

Nefritis túbulo-intersticial

A nivel del *intersticio* renal puede haber infiltrado mononuclear, constituido preferentemente por linfocitos T, con o sin células plasmáticas e incluso de manera ocasional polimorfonucleares.

Su prevalencia, con relación a la afección glomerular, aumenta de 14%, en los casos con glomerulonefritis clase II, a 50% en la case IV. Su presencia es rara en la glomerulonefritis clase V, donde se observa en 7% de los pacientes (12).

El infiltrado inflamatorio ocasionalmente se acompaña de fibrosis y daño tubular extenso. Las *lesiones tubulares* que pueden existir son: vacuolas hialinas en las células epiteliales del tubo contorneado proximal y ocasionalmente depósitos de eosinófilos a lo largo de la membrana basal que corresponden con depósitos finamente granulares de C3, IgG, IgA e IgM.

Al progresar la enfermedad aparece atrofia tubular que suele ser extensa en casos de larga evolución. En lo que respecta a las lesiones vasculares, estas son un hecho común de la NL. Pueden ser de morfología muy variable y aunque contribuyen a agravar la enfermedad y pueden influir en el pronóstico, no son consideradas en la clasificación de la OMS (13).

La *vasculopatía lúpica* es una lesión necrotizante, no inflamatoria que afecta a las arteriolas en muchos casos de NL clase IV. Es un depósito de material fibrinoide en la íntima, que puede llegar a ocluir su luz. Con frecuencia hay necrosis de células endoteliales y de miocitos en la media pero sin respuesta inflamatoria. Con IMNF se observan depósitos de inmunoglobulinas y fibrinógeno en la íntima y en la media. Esta lesión se asocia con hipertensión y en estos enfermos la evolución a la insuficiencia renal con frecuencia es rápida (14-15).

La *microangiopatía trombótica* puede aparecer en cualquiera de las glomerulonefritis referidas. Hay trombosis fibrinoide en los capilares glomerulares y en los vasos, mesangiólisis y edema mucoide intimal con eritrocitos atrapados. No se suele asociar a depósitos inmunes (16).

La *vasculitis necrotizante* es rara en la NL. Es semejante a la observada en la poliarteritis nodosa, con necrosis fibrinoide e inflamación. Tampoco se acompaña de depósitos inmunes. En lo que respecta a la IMNF, la NL es una de las pocas enfermedades en las que se pueden encontrar depósitos inmunes en cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos y en casi todos los casos (98%) hay depósitos intensos de *IgG*. En un 90% y 82% de los casos, con una menor intensidad, se identifican depósitos de *IgM* e *IgA*.

El C3 está presente en un 98% de las biopsias. La presencia simultánea de inmunoglobulinas y C3, o alguno de sus componentes activos, es particularmente característico de la NL (17).

La frecuencia de distribución de los diferentes tipos de nefritis en el LEG en las diferentes series es variable y está condicionada por las indicaciones de biopsia renal (BR) que se siguen en cada centro. La BR se lleva a cabo en pacientes con manifestaciones clínicas relevantes y por este motivo las formas más frecuentes son la clase IV (38-50% de todos los casos biopsiados) seguidos de las clases II y III (15-20% para cada una) y por último la clase V (5-10%). La clase VI corresponde a la evolución de las formas anteriores (18).

Como ocurre con otras glomerulonefritis, no existe una correlación exacta entre el tipo de NL y las manifestaciones clínicas, la respuesta al tratamiento o el pronóstico. En general las de clase I y II cursan sin sintomatología clínica o con síntomas mínimos. La clase III se asocia con alteraciones del sedimento urinario o proteinuria no nefrótica. La clase IV se presenta, por lo general, con manifestaciones clínicas más floridas (síndrome nefrítico, síndrome nefrítico con hematuria, y disminución de la función renal). La clase V, con mucha frecuencia se acompaña de síndrome nefrótico.

El diagnóstico de LEG se lleva a cabo con base en los datos clínicos e inmunológicos, rara vez se requiere de la BR para confirmar el diagnóstico. La BR suele realizarse con fines pronósticos y terapéuticos. El principal objetivo es la identificación de lesiones que puedan predecir tanto la evolución de la enfermedad renal como la respuesta a los diferentes tratamientos.

A pesar de las descripciones realizadas previamente, diversos estudios han revelado que tras realizaciones de BR subsecuentes, hasta 40% de los pacientes han pasado de una clase a otra en la clasificación de la OMS (19-20).

El mecanismo por el cual la transformación ocurre, no está definido pero podría relacionarse con la modificación de la naturaleza de la respuesta inmune o las características fisicoquímicas de los complejos inmunes, clínicamente puede detectarse por variaciones bruscas en la proteinuria, deterioro de la función renal y/o activación del sedimento urinario (21). Será importante evaluar de manera oportuna a estos pacientes e intensificar el tratamiento con el objetivo de evitar la progresión del daño renal o bien la transformación entre los tipos de NL.

En la actualidad, el uso de los corticoesteroides y los citotóxicos ha mejorado la supervivencia de los pacientes con NL; sin embargo, en 20% de los pacientes con esta enfermedad, la insuficiencia renal será la causa de muerte.

El manejo óptimo de la NL aún constituye un reto por la heterogeneidad en la presentación de esta enfermedad y su curso impredecible. Se requiere de un mayor número de estudios multicéntricos que evalúen la eficacia de las diferentes alternativas terapéuticas (22).

El enfoque terapéutico y su agresividad, tienen relación directamente proporcional con el tipo histológico y la sospecha clínica corroborada por BR. El tratamiento de la NL tiene como objetivos alcanzar una remisión rápida, evitar las recaídas, evitar el daño crónico y alcanzar estos objetivos con la menor toxicidad. Aunque la supervivencia de los pacientes ha mejorado en la última década, los regímenes inmunosupresores aún alcanzan resultados subóptimos. Si bien, no existen criterios unificados para el tratamiento, se han establecido consensos por parte de reumatólogos y nefrólogos que establecen lo siguiente (23-24):

Clase I

No requiere de un tratamiento específico.

Clase II

Algunas lesiones mesangiales no requieren de tratamiento, sin embargo la clase IIB acompañada de proteinuria de 1 g, títulos elevados de anti-DNA y valores de C3 bajo, requieren de dosis medias de prednisona por 6 semanas a 3 meses, seguidas de ajustes con base en la actividad de la nefritis.

Clase III y IV: En vista de que la progresión hacia la insuficiencia renal crónica del 50% a 10 años, el manejo de estas dos variantes es similar: a. Prednisona a dosis de 1 mg/k/d al menos 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica. b. Agregar citotóxico, que comenzará su efecto al menos en 8-10 semanas, c. Cuando la dosis de prednisona sea de aproximadamente 40 mg, podrá disminuirse lenta y paulatinamente 5 mg cada 4-8 semanas con fines de dosis de mantenimiento de 10-15 mg/d. d. Dependiendo de la situación clínica e histopatológica podrá seleccionarse el inmunosupresor, en el caso de la clase IV o tipos III c y d, se recomienda el uso de ciclofosfamida intravenosa mensual por 6 meses y posteriormente espaciar a cada 2-3 meses y mantener hasta 36 meses su uso, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica recomiendan al menos 1 año, de manera posterior a la remisión clínica. e. Pulsos de metilprednisolona se pueden agregar, sin sustituir a la ciclofosfamida. f. En fases incipientes de la clase III o tras el término de la ciclofosfamida, se deberá continuar con inmunosupresores como azatioprina o micofenolato de mofetilo como primera elección o ciclosporina A. Es importante señalar, que en la actualidad existen estudios que han demostrado que es posible alcanzar la inductoremisión de estos pacientes con el uso de micofenolato de mofetilo, con resultados similares a la ciclofosfamida e cuanto a la eficacia y con una menor toxicidad.

Clase V

Se deben manejar con prednisona en dosis de 1mg/k/d durante un intervalo de 6-12 semanas; combinándose con inmunosupresores en aquellos casos en los que se evidencien lesiones proliferativas, se recomienda ciclosporina A.

Clase VI

El tratamiento en esta clase, deberá dirigirse al tratamiento sustitutivo y planeación del trasplante, en algunas ocasiones se sugieren dosis bajas de prednisona sin combinación con inmunosupresor.

Como ya se comentó, el tratamiento farmacológico recomendado en estos pacientes incluye estrategias basadas en esteroides de manera única o en combinación con citotóxicos. Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos esquemas, existe aún una proporción de pacientes que no obtienen respuesta adecuada, como aquellos que no toleran dosis elevadas de esteroides, efectos secundarios de esteroides a largo plazo, toxicidad potencial de los citotóxicos, respuesta inadecuada al tratamiento o episodios frecuentes de recaídas incluso en ausencia de reducción o retiro de otros

inmunosupresores. Con base en lo anterior, se mantiene la necesidad de encontrar fármacos más seguros y efectivos basados en evidencia (25-28).

En un intento por tratar de resolver esta problemática, la cual cada vez se hace más frecuente en la práctica clínica, se han llevado a cabo estudios con el objeto de evaluar la eficacia de otros inmunosupresores, como lo es el micofenolato de mofetilo, el cual ha demostrado su eficacia en pacientes sometidos a trasplante renal (28).

El micofenolato de mofetilo (MFM) es el éster del morfolinoetilo del ácido micofenólico (MPA), que se desarrolló en forma racional como una prodroga del MPA, un potente inhibidor de la enzima inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH), específica en la síntesis "de novo" de purinas y que bloquea selectivamente la proliferación tanto de linfocitos B como de linfocitos T. Basados en este mecanismo de acción y otros efectos como la disminución de la producción de anticuerpos, inhibición de las glucoproteínas responsables de la adhesión celular y su potencial efecto en la prevención del rechazo crónico del injerto, el MFM ha sido propuesto para ser empleado en la NL (29-30).

Los datos de seguridad de los estudios clínicos en dosis de hasta 3.5 g/d, sugieren que el MFM se tolera de manera adecuada, los eventos adversos más comunes relacionados con la administración oral del MFM incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea y anorexia. Otro efecto adverso reportado fue la leucopenia, que se resolvió al reducir la dosis, con su suspensión, al suspender la administración de otros fármacos mielosupresores o al tratar la infección subyacente. El MFM ha demostrado efectos teratogénicos en ratas y conejos, en el hombre se ignora, pero con base en lo anterior, se ha sugerido que las mujeres en edad fértil que reciban MFM, deben utilizar un método adecuado de anticoncepción antes de iniciarlo, durante la terapia y durante 6 semanas posterior a su interrupción (31-35).

Diversos estudios han evaluado la capacidad que tiene MFM para modificar la progresión del daño renal, al generar reducción en el número de células inflamatorias localizadas en el glomérulo. Estos cambios son paralelos a disminución en la expresión de moléculas de adhesión a nivel túbulo-intersticial. Esto se tradujo en una disminución de la proteinuria y de la elevación de la creatinina sérica (27).

Existe información relacionada con la experiencia clínica con el uso de MFM en pacientes con enfermedad autoinmune de diversa índole como artritis reumatoide y psoriasis con resultados alentadores. Con relación a la enfermedad glomerular y LEG, un estudio de Briggs evaluó pacientes que presentaban enfermedad glomerular primaria (glomérulonefritis membranosa, enfermedad de cambios mínimos, esclerosis focal y segmental) y nefropatía lúpica (clase III de la OMS), en quienes utilizó MFM en dosis de 1.5-2 g/d como monoterapia o en combinación con dosis baja de esteroide.

Sus resultados demostraron reducción sustancial de la proteinuria y estabilización de la creatinina sérica. En un estudio realizado en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes o complicados con toxicidad por ciclofosfamida o ciclosporina, se encontró que el uso de MFM como monoterapia indujo remisión de la proteinuria sin desarrollo de toxicidad asociada al fármaco (25, 36-37).

También existen estudios que sugieren un efecto benéfico en el tratamiento de anemia hemolítica autoinmune y vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Los estudios actuales se han enfocado al manejo de NL con MFM y con mejoría a corto plazo (38)

Recientemente se ha descrito falla al tratamiento de la nefritis lúpica con ciclofosfamida intravenosa, especialmente en pacientes negros. El MFM se ha utilizado con éxito en pacientes con NL proliferativa después de que la terapia intravenosa con ciclofosfamida y ciclosporina han fallado.

Glicklich y colaboradores, reportaron los 2 primeros casos en la literatura de pacientes con falla al tratamiento con ciclofosfamida y respuesta inicial con MFM. Ambos casos respondieron rápidamente al tratamiento con MFM en dosis entre 500 y 2000 mg. Se evidenció mejoría y estabilización clínica, así como de parámetros de laboratorio, con inmunosupresión severa como principal evento adverso, así como trastornos gastrointestinales. El reporte de estos casos es de bajo nivel de evidencia como para pretender hacer una recomendación terapéutica (38).

En el 2000, Chan TM y colaboradores, asignaron de manera aleatoria a 42 pacientes con NL Clase IV para evaluar la eficacia y efectos adversos de un régimen de: A) Prednisolona 0.8 mg/kg/día y micofenolato mofetil (MFM) 1 gr dos veces al día durante 12 meses (n=21) y B) Prednisolona 0.8 mg/kg/día y ciclofosfamida 2.5 mg/kg/día durante 6 meses seguida por prednisolona 0.8 mg/kg/día y azatioprina 1.5 mg/kg/día durante otros 6 meses (n=21). Se evaluó remisión completa definida como proteinuria menor de 0.3 gr/24 h, con sedimento urinario normal, albúmina sérica normal, valores de creatinina sérica no mayores del 15% del valor basal. Depuración de creatinina sérica no menor del 15 % del valor basal. Remisión parcial como proteinuria entre 0.3 y 2.9 gr/24 h, con albúmina plasmática menor de 3 gr/dl. Las características basales de los pacientes que presentaron subsecuentemente una remisión completa o parcial fueron similares incluyendo índice de actividad y cronicidad. Todos los pacientes con una remisión parcial, la proteinuria basal fue mayor de 3 gr/24 h (rango de 3.1 a 20.2). A las 4 semanas de tratamiento el valor de la proteinuria fue de 2.4 +- 2 gr en 24 h en el grupo de pacientes que tuvieron una remisión completa y de 5.1 +- 3.1 gr/24 h en el grupo con remisión parcial con una diferencia de 2.7 gr /24 h (95% IC de 0.7 a 4.7; p=0.01). Después de 4 meses de tratamiento la concentración plasmática de albúmina fue de 3.8 +- 0.4 gr/dl en el grupo con remisión completa y de 3.2 +- 0.8 gr/dl en el grupo con remisión parcial, con una diferencia de 0.6 gr/dl (95% IC, 0.2 a 1) (p=0.01). En los pacientes del grupo de tratamiento, A) tuvieron una remisión completa 81% y

remisión parcial solo 14%, contra el grupo, B) con remisión completa del 76% de pacientes y remisión parcial del 14% ($p < 0.05$). Un paciente de cada grupo interrumpió el tratamiento por efectos colaterales gastrointestinales (náusea y diarrea). No se demostraron infecciones en los 19 pacientes del grupo A y en 33 % del grupo B ($p = 0.29$). Otros efectos adversos ocurrieron solo en el grupo B que incluyeron amenorrea (23% de los pacientes), pérdida del cabello (19%), leucopenia (10%) y muerte 10%. La tasa de recaída fue de 15 y 11% respectivamente para los grupos A y B. Este estudio muestra que la terapia combinada de MFM 1 gr vía oral dos veces al día y prednisolona 0.8 mg/kg/día a 12 meses es tan efectivo como el régimen de ciclofosfamida-prednisolona durante 6 meses, seguido por azatioprina-prednisolona durante otros 6 meses (39).

Dooley y colaboradores realizaron en 1999 un estudio clínico en 13 pacientes con nefritis proliferativa difusa utilizando MFM en dosis inicial de 0.5 a 2 gr/día, incrementando la dosis hasta 1 a 2.5 gr/día, con el objetivo de suprimir la actividad renal y mejorar la creatinina sérica con el desarrollo de menor toxicidad gastrointestinal y hematológica. Los pacientes se encontraban con prednisona 30 a 50 mg/día para el control de otras manifestaciones extrarrenales del LEG. La duración media de la terapia fue de 12.9 meses (rango de 3 y 24 meses). Los pacientes habían recibido previamente uno o más cursos de ciclofosfamida oral o intravenosa y algunos recibieron también terapia con prednisona; sin embargo, éstos pacientes fueron resistentes al tratamiento o mostraron recaída. 12 pacientes tenían el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV OMS) y solo 1 paciente era Clase V OMS. Los eventos adversos incluyeron estomatitis por herpes simple asociado con leucopenia severa ($n = 1$), leucopenia asintomática ($n = 2$), náusea o diarrea ($n = 2$), caída de cabello ($n = 1$), pancreatitis ($n = 1$) y neumonía sin leucopenia ($n = 1$). La recurrencia de pancreatitis llevó a discontinuar el tratamiento con MFM en 1 paciente; todos los otros eventos adversos se resolvieron con reducción de la dosis. La proteinuria disminuyó de manera significativa con una relación proteinuria/creatinina al inicio de 5.45 ± 3.37 a 2.92 ± 2.57 , con un cambio en la relación proteína/creatinina de -2.53 ± 3.76 , con $p = 0.039$.

La proteinuria disminuyó durante la terapia con MFM en 10 pacientes. 7 de los 10 pacientes con proteinuria en rango de síndrome nefrótico, disminuyeron la proteinuria urinaria a menos de 3.5 al final del seguimiento. La creatinina sérica continuó estable o mejoró en todos los pacientes con excepción de 1 paciente quien discontinuó la terapia por pancreatitis. La creatinina sérica disminuyó de manera significativa desde 149 ± 88.5 $\mu\text{M/L}$ al inicio hasta 123.2 ± 62.4 $\mu\text{M/L}$ al final del seguimiento. El principal cambio en la creatinina sérica fue de 0.26 ± 0.46 ; $p = 0.039$. Excluyendo al paciente con pancreatitis, la relación entre proteína urinaria/creatinina presentó un cambio de 3.31 ± 2.62 $p = 0.012$ y la creatinina sérica presentó un cambio de 0.34 ± 0.37 con $p = 0.012$. Este estudio demuestra que el uso de MFM en pacientes con glomerulonefritis lúpica clase IV en dosis de 0.5 a 2 grs por día durante 12 meses disminuye la proteinuria, mejora los niveles séricos de creatinina, así

como la relación de proteína/creatinina. Los efectos adversos mas frecuentes incluyeron manifestaciones gastrointestinales que remitieron con disminución de la dosis (40).

Los estudios preeliminares sugieren un efecto benéfico aun por definir de la terapia con MMF en la glomerulonefritis lupica, pues es necesario establecer con mayor exactitud y de manera comparativa con la ciclofosfamida la mejor dosis, tiempo de administración y efectos colaterales a largo plazo. Los estudios presentados sugieren su aplicación en casos de glomerulonefritis Clase IV refractarios a tratamiento con otros inmunosupresores (41-44, 49).

Diversos investigadores, en nuevos estudios han demostrado que el tratamiento con MMF no sólo se asocia con reducción de la proteinuria y de la creatinina sérica, sino además con corrección de la hipocomplementemia y la presencia de títulos séricos de anticuerpos Anti-DNA, con escasos efectos adversos. Estudios reportados por Cross y colaboradores, han demostrado la utilidad de MMF en la inducción de la remisión en NL grave con un perfil de seguridad adecuado. Asimismo, existen revisiones mas recientes como las de Ginzler y colaboradores que también establecen la utilidad de MMF en comparación con ciclofosfamida para la inducto-remisión de la NL con menos efectos adversos que los observados con ciclofosfamida (41-53).

Con base en lo anterior, el uso de MMF en pacientes con NL, incluso en aquellos con afección grave, deberá considerarse como una alternativa adecuada y segura.

JUSTIFICACIÓN

El manejo de la NL se ha modificado con los años hasta convertirse en la actualidad en una de las herramientas más importantes para evitar y retardar la progresión del daño glomerular en pacientes con LEG y NL. El MFM, ha demostrado su eficacia en diferentes grupos de poblaciones, con ventajas en relación a los eventos adversos con respecto a otros inmunosupresores.

Con base en lo anterior, consideramos que el MFM puede sumar efectos benéficos por un lado y por el otro un adecuado perfil de seguridad en pacientes con LEG y NL, siendo esta condición, la causante del deterioro de la calidad de vida en este grupo de pacientes.

HIPÓTESIS

El empleo de micofenolato de mofetilo, administrado por vía oral y en combinación con esteroides, es eficaz en la reducción o corrección del proceso inflamatorio glomerular generado por actividad relacionada con NL, con un índice bajo de eventos adversos.

OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la eficacia y seguridad de MFM en pacientes adultos con NL, documentada por biopsia, que requieran de otro medicamento inmunosupresor además de corticoesteroides, utilizando al mismo sujeto como su propio control, durante un periodo de estudio de 6 meses.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la eficacia de MFM en pacientes con enfermedad glomerular secundaria a NL clase II, III, IV o V de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del impacto sobre la reducción o la corrección de: la proteinuria medida en orina de 24 horas, la creatinina sérica, la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la normalización de la fracción C3 del complemento sérico.
2. Establecer la seguridad de MFM, determinado por la frecuencia de eventos adversos asociados con el medicamento.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico parcialmente controlado.

B) DISEÑO DEL ESTUDIO

Por número de grupos	Abierto
Por número de mediciones	Longitudinal
Manipulación de variables	Comparativo
Recolección de datos	Prolectivo
Relación	Efecto-causa
Tiempo	Prospectivo

C) CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO CONFORME A LA FASE DE INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA TERAPÉUTICA

Estudio Fase IV.

D) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando la población de pacientes con NL atendidos en nuestro hospital y el tipo de diseño establecido, se consideró una inclusión de 25 pacientes en forma directa, que cumplieran con los criterios de inclusión.

E) DISEÑO ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En una primera etapa los pacientes fueron considerados dentro del grupo A (control) y una vez que iniciaron la administración de MFM, se consideraron como grupo B (estudio).

F) CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de inclusión

- Adultos con diagnóstico de NL documentada por biopsia.
- Tratamiento con esteroides en dosis estándar.
- Pacientes que por la evolución de la enfermedad, requirieron de otro inmunosupresor.
- La selección de sujetos fue independiente del número de criterios o manifestaciones de actividad extrarrenal que presentaba cada paciente.
- Participación voluntaria en el estudio.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal aguda.
- Pacientes con cualquier otro tipo de enfermedad autoinmune, diferente a la considerada en el estudio.
- Pacientes que requirieran de un esquema inmunosupresor diferente al propuesto en este estudio.
- Historia de alergia a medicamentos.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no desearan utilizar algún método anticonceptivo durante el estudio y por 6 semanas después de la conclusión del mismo.
- Pacientes que recibieran o requirieran de otros medicamentos en investigación, u otros fármacos considerados prohibidos en el protocolo.
- Pacientes con alteraciones graves que interfirieran con su capacidad para recibir o absorber medicamentos por vía oral, tales como diarrea grave.

3. Criterios de eliminación

- Registro inadecuado de información.
- Administración de medicamentos no autorizados.
- Pérdida de seguimiento del paciente.
- Retiro por enfermedades intercurrentes o eventos adversos.
- Retiro del consentimiento de participación por parte del paciente.

G) ESTRUCTURA Y DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio clínico, parcialmente controlado, prospectivo, longitudinal, experimental, prolectivo, comparativo y abierto, que se llevó a cabo en una cohorte de sujetos en dos fases: primera fase (basal) en la que se consideraron como su propio control, y segunda fase (de tratamiento) recibieron la variable independiente (MFM).

Fase Inicial o de medición basal:

Una vez seleccionados los pacientes y antes de iniciar el tratamiento con MFM, se evaluó en cada caso historial de los 3 últimos meses de los siguientes datos:

- Exploración física
- Presión arterial sistólica y diastólica
- Peso
- Prueba de embarazo en orina
- Biometría hemática completa
- Química sanguínea
- Pruebas de funcionamiento hepático
- Electrolitos séricos
- Albuminuria de 24 horas
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas
- Examen general de orina en busca de sedimento activo
- Determinación de anticuerpos anti-DNA a nivel sérico
- Determinación de fracción C3 del complemento

Segunda fase o de tratamiento con MFM:

La variable independiente se codificó como MFM y se consignó la dosis de mantenimiento, asimismo, se estableció la dosis de prednisona administrada a cada paciente.

Durante esta etapa, los pacientes fueron examinados cada 2 meses (3 visitas en total para cada paciente), realizándose en cada una, las siguientes determinaciones:

- Exploración física
- Presión arterial sistólica y diastólica
- Peso
- Dosis de MFM
- Fármacos concomitantes
- Incidencia de eventos adversos
- Defunción del paciente

Durante esta etapa, se realizaron cada 2 meses los siguientes estudios:

- Biometría hemática completa
- Química sanguínea
- Pruebas de funcionamiento hepático
- Electrolitos séricos
- Albuminuria de 24 horas
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas
- Examen general de orina en busca de sedimento activo
- Determinación de fracción C3 del complemento

Definimos remisión completa como proteinuria (Pr) < 0.5 g en orina de 24 h, sedimento urinario negativo y cifras normales de creatinina sérica (Crs) y depuración de creatinina en orina de 24 h (Dcr), remisión parcial como reducción de Pr de 24 h de 30%, mejoría en el sedimento urinario y función renal estable y sin remisión, aquellos con agravamiento de Pr, sedimento urinario activo e incremento en los azoados.

H) MÉTODO ESTADÍSTICO

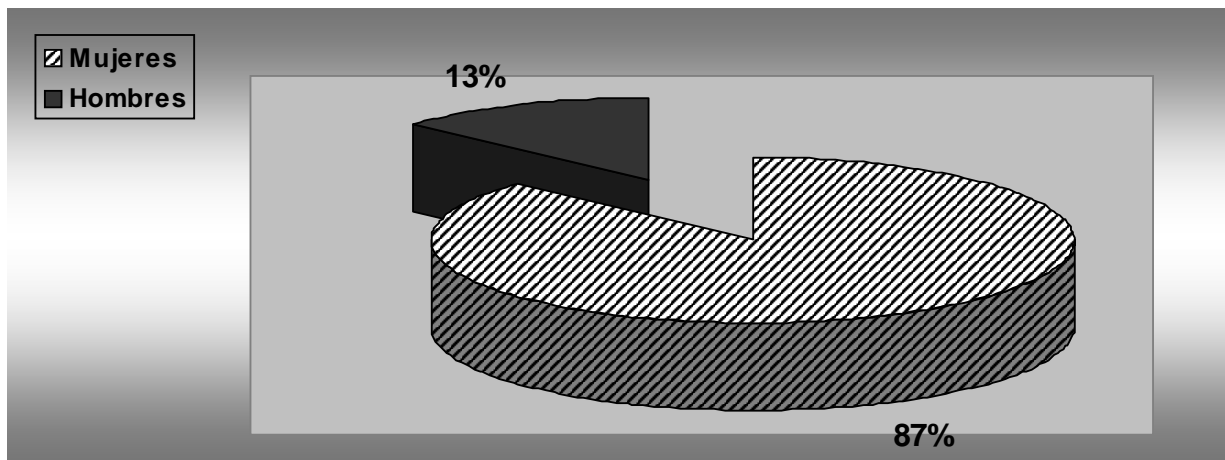
Se utilizó el programa Microsoft Office® EXCEL versión 2003 para el registro de la base de datos y el análisis estadístico. Los datos se expresaron en números absolutos, porcentaje, promedios y rangos. Se utilizó el programa SSPS versión 12.0 para el análisis de correlación entre la aplicación del tratamiento y la respuesta terapéutica.

RESULTADOS

Incluimos 25 pacientes adultos con NL documentada por biopsia y falla al tratamiento con otros Is, de los cuales se excluyeron 2 por pérdida de seguimiento del paciente. De los 23 pacientes evaluados, se incluyeron 20 mujeres y 3 hombres.

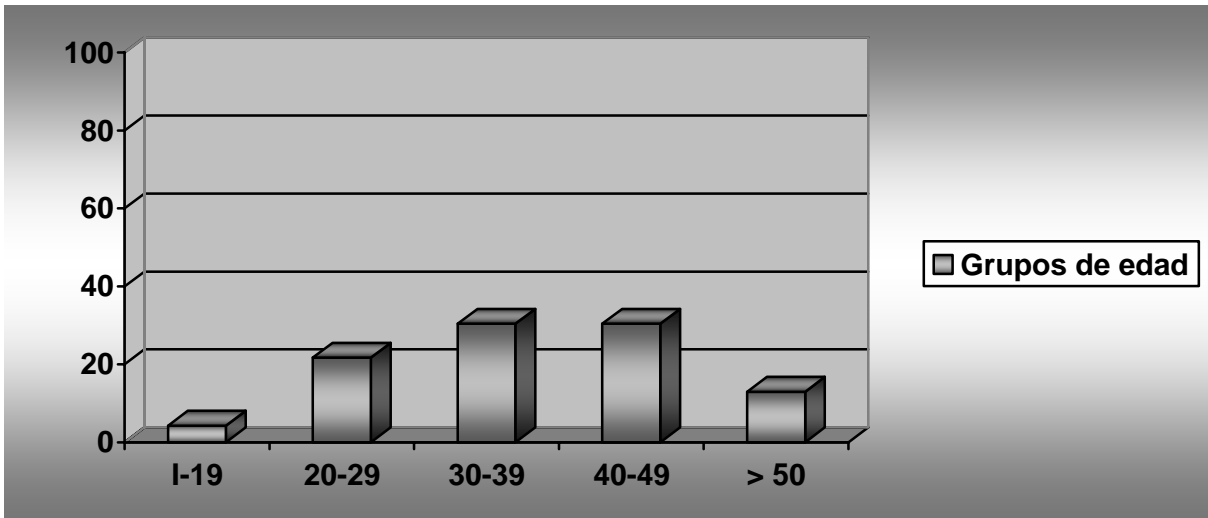
Sexo. La mayoría de los pacientes fueron mujeres 87% (20), mientras que solo se incluyeron 3 hombres que representan el 13% del total. *Gráfico 1.*

Gráfico 1. Distribución por Sexo



Edad. La edad promedio de los pacientes fue de 37.78 años y la frecuencia de edad por rangos fue de entre 1 y 19 años de 4.3%, de 20 a 29 años 21.7%, de 30 a 39 años 30.4%, de 40 a 49 años 30.4% y de 50 años o más 13%. *Gráfico 2.*

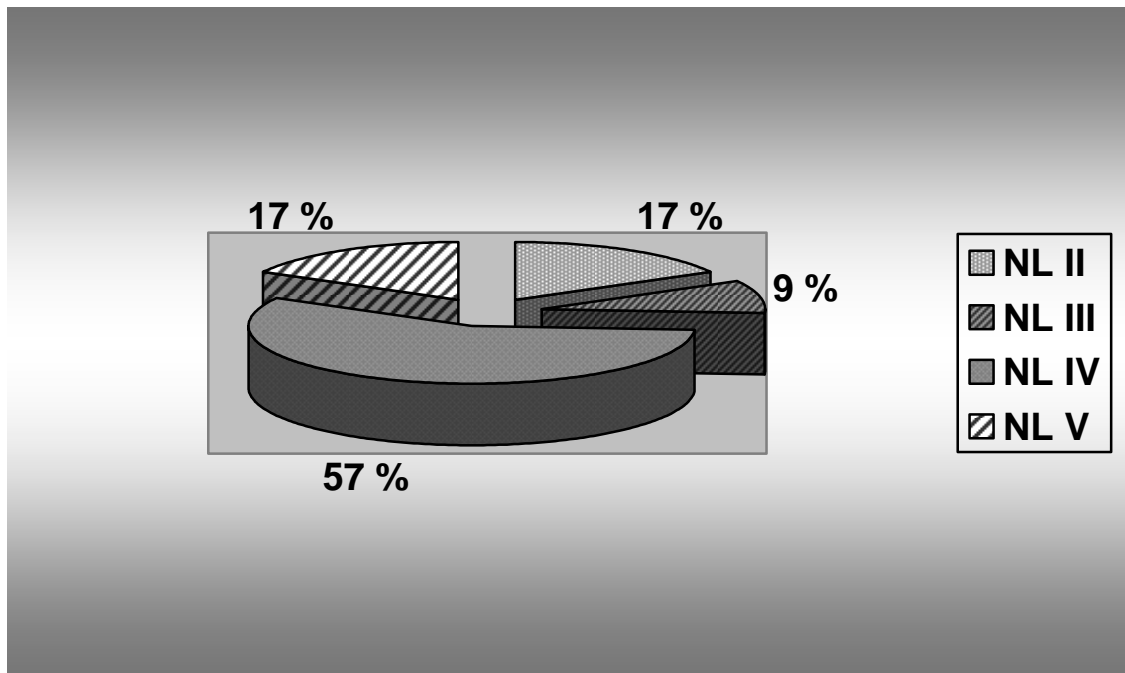
Gráfico 2. Distribución por Grupos de Edad



La media de años de diagnóstico de LEG fue de 11.48 años y la duración de la NL fue de 8.17 años, con una media en la diferencia entre el diagnóstico de LEG y NL de 3 años, presentándose de forma concomitante en el 42% de los casos.

La distribución del reporte histológico de biopsias fue de la siguiente manera: NL II 17%, NL III 9%, NL IV 57% y NL V 17%. Gráfico 3.

Gráfico 3. Tipos de NL de acuerdo con el reporte histológico

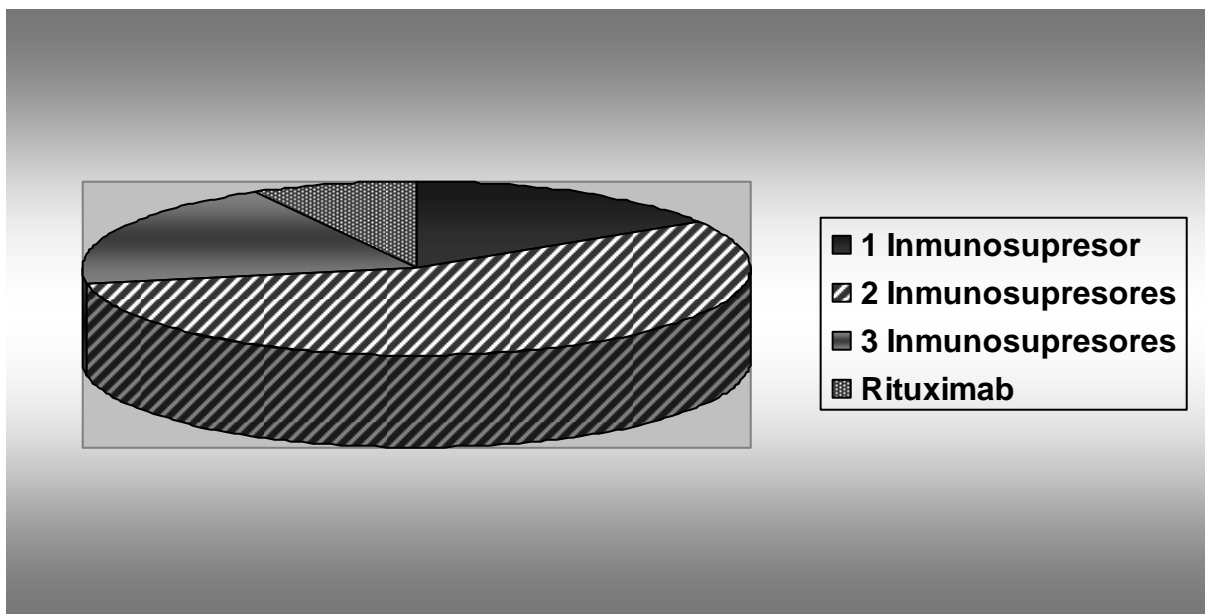


Todos los pacientes incluidos, cumplieron con los criterios de inclusión y fueron sometidos a las mediciones consignadas. A todos los pacientes se les administró MFM 1.5-2.5 g/día y se llevó a cabo el seguimiento por 12 meses. Se realizó evaluación clínica y de laboratorio en forma bimensual.

Todos los pacientes se trataron previamente con otros Is [Ciclofosfamida (CFM), Azatioprina (AZA), Ciclosporina A (CyA)]. 82.5% cumplieron esquema completo con CFM.

17.5% utilizaron 3 Is durante su evolución (CFM/AZA/CYA), 60.7% 2 (CFM/AZA; AZA/CYA; CFM/CYA) y 21.6% 1 (CFM; AZA), 2 recibieron Rituximab. *Gráfico 4.*

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con uso previo de inmunosupresores



Observamos disminución en Pr de 24 h de una basal de 1007 mg a 780 mg (Gráfico 5), disminución de Crs de 1.23 mg/dl a 1.01 mg/dl (Gráfico 6), reducción de la leucocituria de 57% a 27%, eritrocituria 44% a 22% (Gráfico 7, desaparición de cilindruria en 82 %, incremento de la Dcr de 70.9 ml/min a 79 ml/min (Gráfico 8) y de C3 de 94.3 mg/dl a 101.17 mg/dl (Gráfico9).

Gráfico 5. Proteinuria

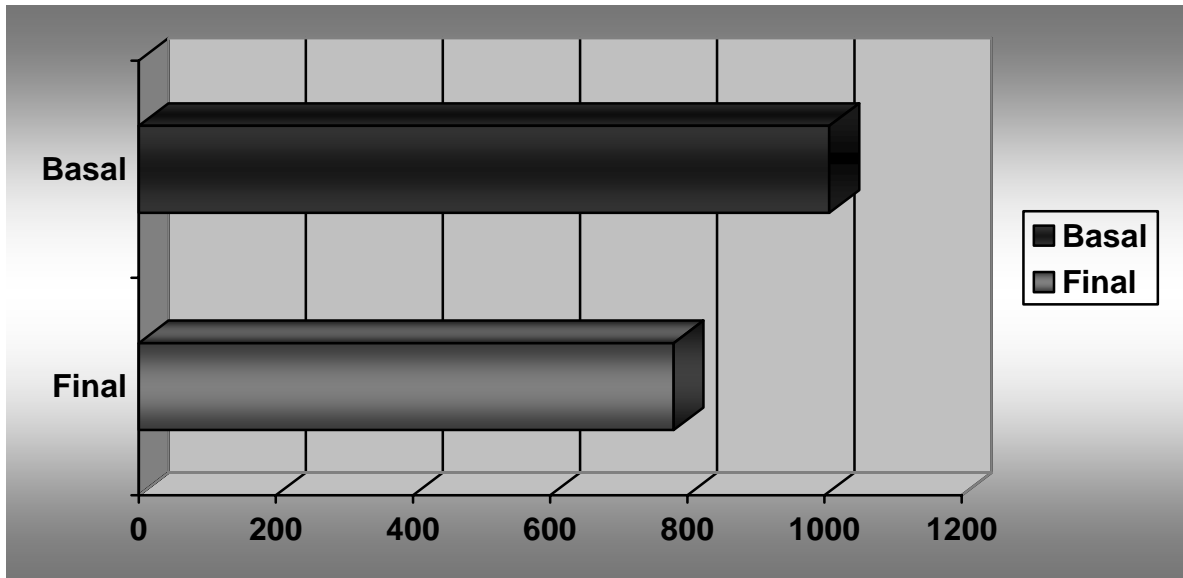


Gráfico 6. Creatinina

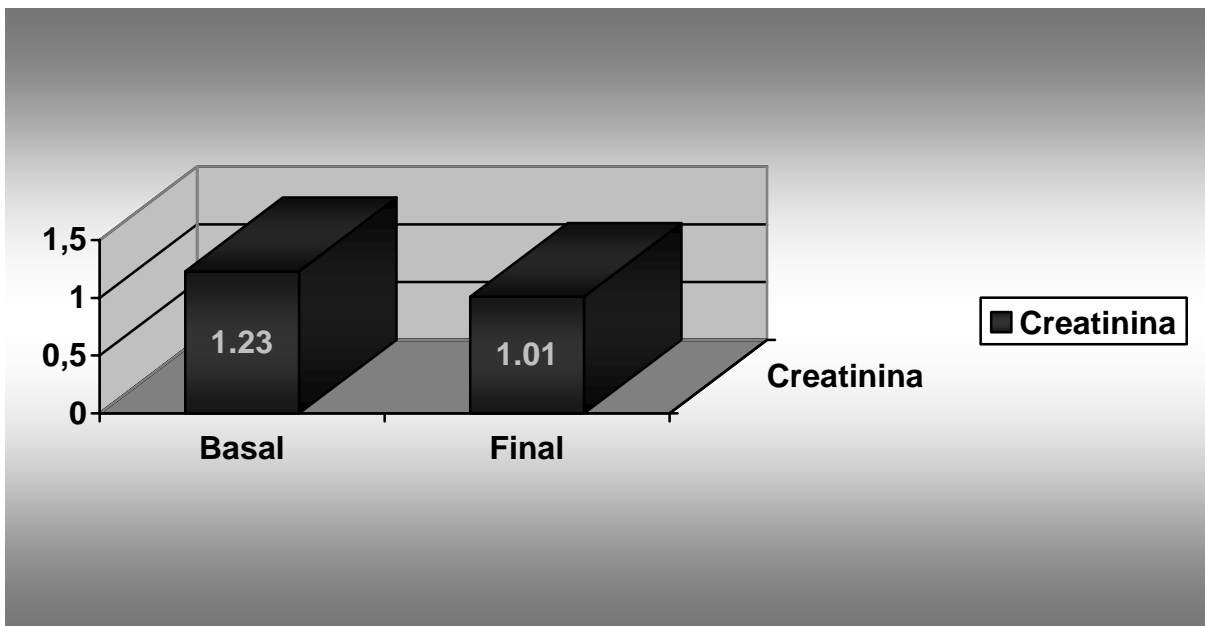


Gráfico 7. Leucocituria

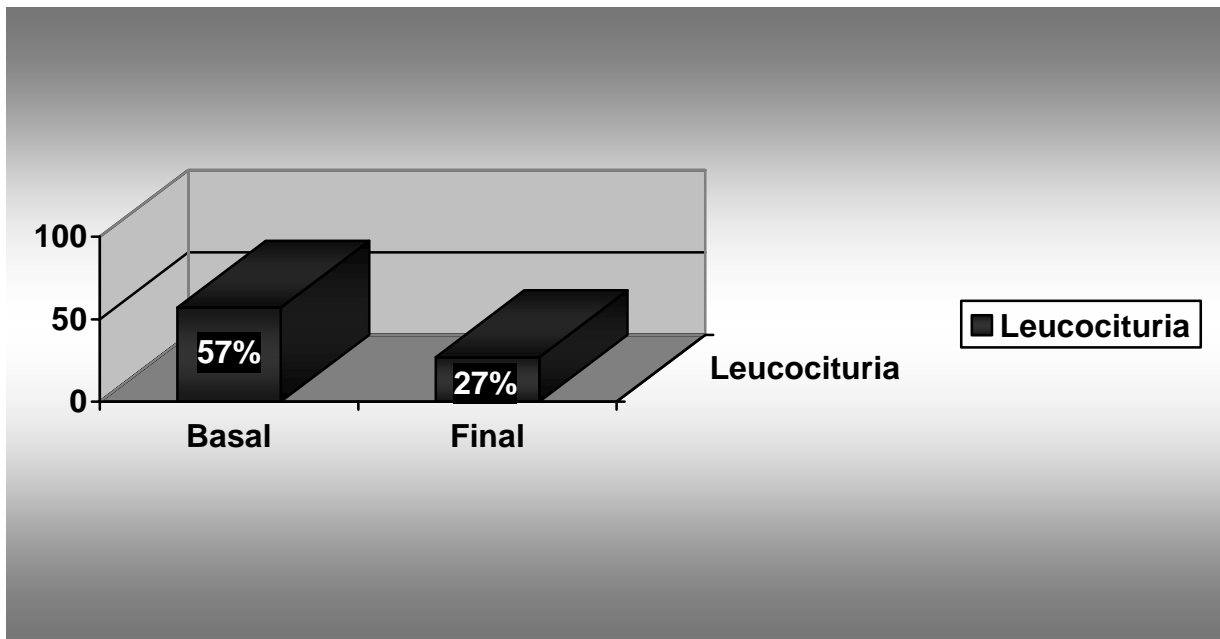


Gráfico 8. Eritrocituria

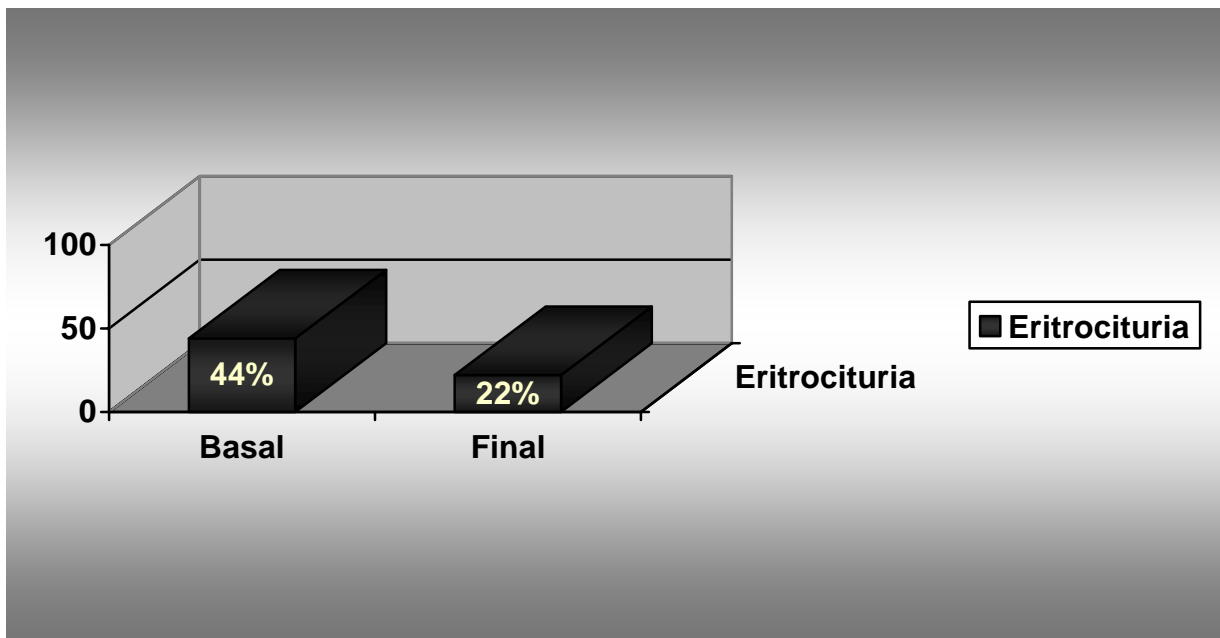


Gráfico 9. Depuración de creatinina

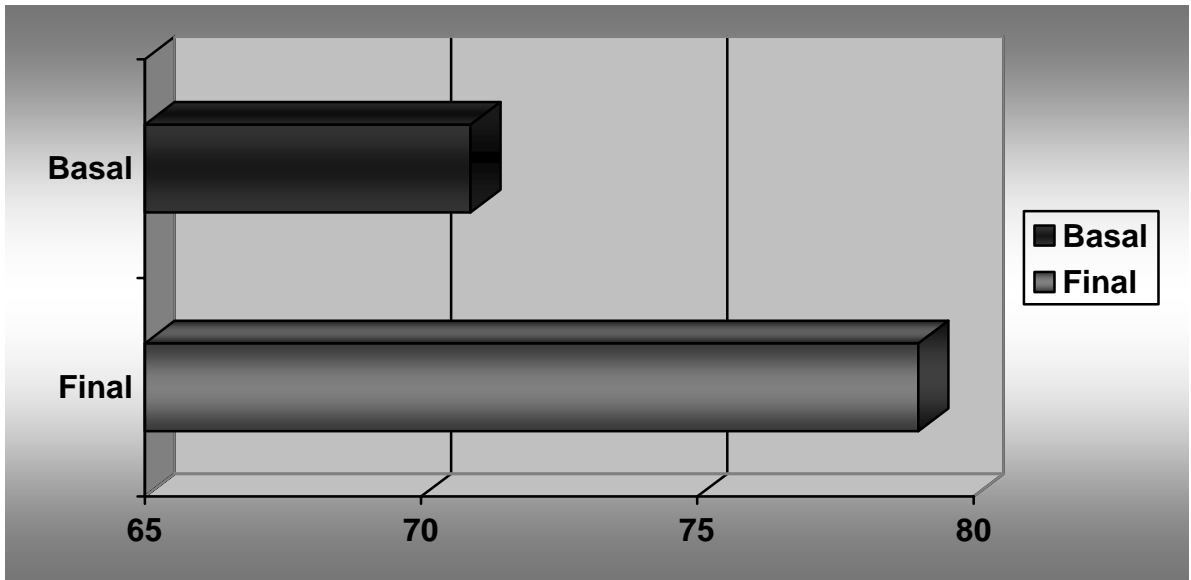
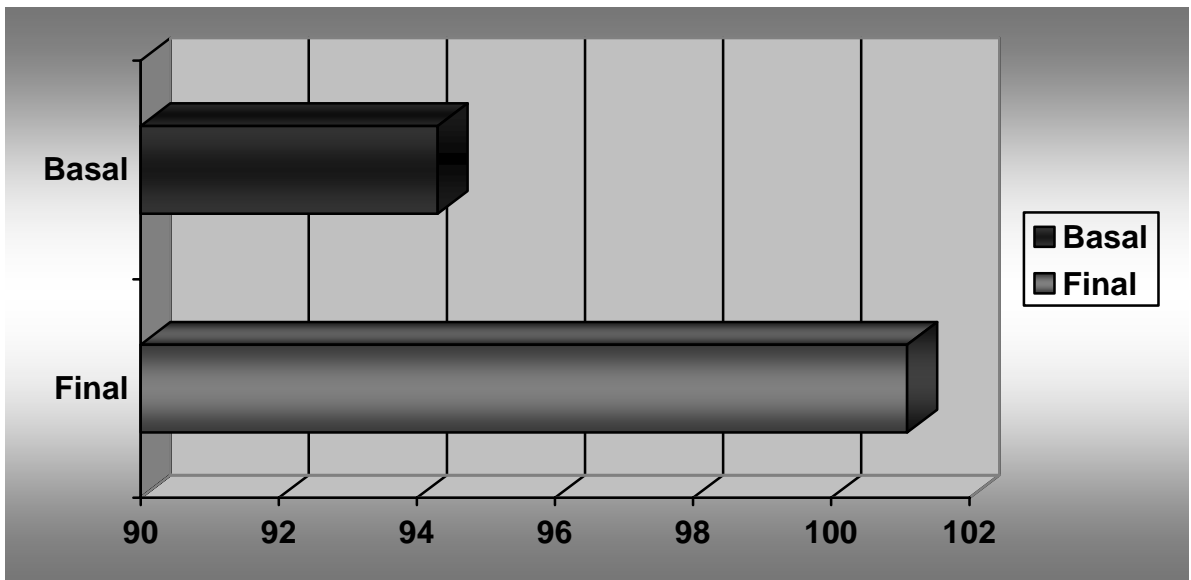
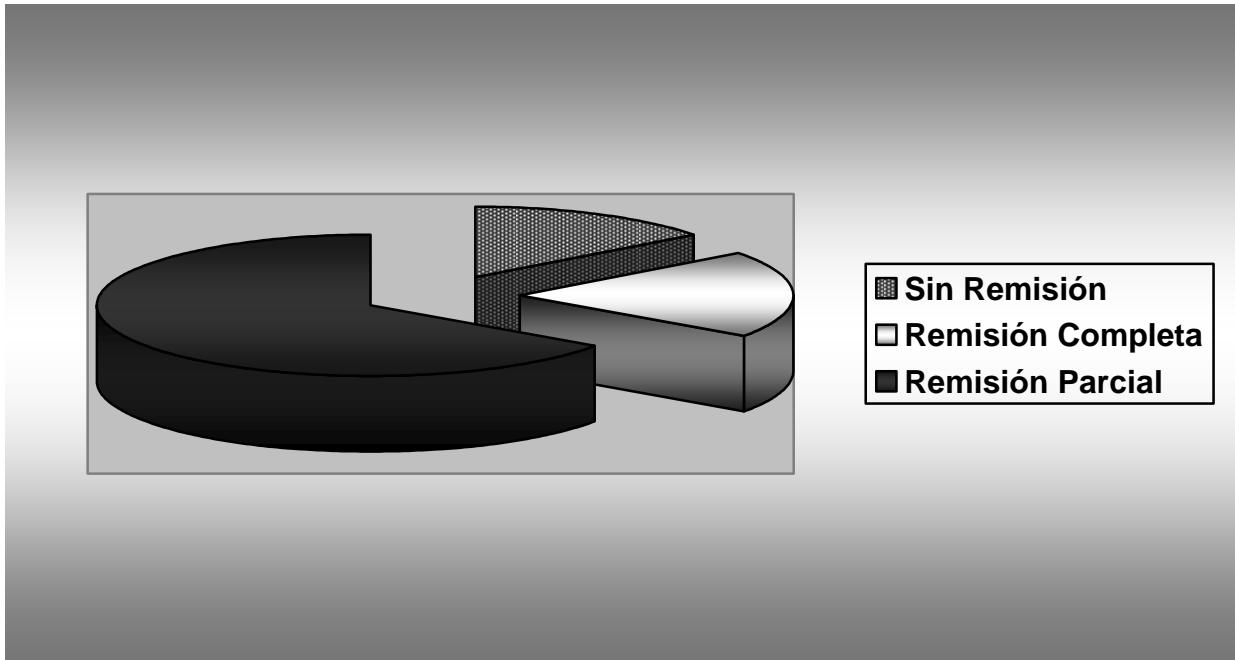


Gráfico 10. Determinación de C3 sérico



De 23 pacientes 3 (13.04%) obtuvieron remisión completa, 18 (78.2%) remisión parcial y 2 (8.6%) sin remisión.

Gráfico 11. Porcentaje de Remisión



7 pacientes presentaron alteraciones digestivas que no ameritaron interrupción del tratamiento, no ocurrieron procesos infecciosos graves.

DISCUSIÓN

Se estudió a una población de pacientes con LEG, con una relación mujer: hombre de 9 a 1, incluyendo un total de 20 mujeres y 3 hombres, con un promedio de edad de 37 años. En el 42% de los casos, el diagnóstico de LEG se acompañó de manifestaciones renales. En este grupo de pacientes se encontró que 57% correspondieron a un tipo histopatológico IV, 17% a un tipo II y a un tipo V y finalmente 9% a un tipo III.

Todos los pacientes se trataron previamente con otros inmunosupresores (Is) [Ciclofosfamida (CFM), Azatioprina (AZA), Ciclosporina A (CyA)]. 82.5% cumplieron esquema completo con CFM. 17.5% utilizaron 3 Is durante su evolución (CFM/AZA/CYA), 60.7% 2 (CFM/AZA; AZA/CYA; CFM/CYA) y 21.6% 1 (CFM; AZA), 2 de los pacientes recibieron Rituximab.

En lo que respecta a la eficacia del MFM en la NL, observamos disminución en Pr de 24 h, disminución de la Crs, reducción de la leucoeritrocituria, desaparición de la cilindruria en el 82 % de los pacientes, incremento en la Dcr y en la concentración sérica de C3.

De 23 pacientes 3 (13.04%) obtuvieron remisión completa, 18 (78.2%) remisión parcial y 2 (8.6%) sin remisión.

No se encontraron diferencias significativas en la eficacia del MFM de acuerdo con la dosis de esteroide utilizada.

MFM presentó un adecuado perfil de seguridad, no se registraron eventos adversos graves, sólo 7 pacientes presentaron alteraciones digestivas entre las que destacan diarrea y dispepsia, que no ameritaron interrupción del tratamiento, no ocurrieron procesos infecciosos graves durante el seguimiento de los pacientes.

CONCLUSIONES

- En este estudio, el MFM administrado por vía oral parece ser eficaz en pacientes refractarios a otros Is.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia y de acuerdo con la dosis de esteroide utilizada en cada paciente.
- Un porcentaje significativo de pacientes logró remisión completa o parcial con un adecuado perfil de seguridad.
- MFM parece ser útil y seguro en el tratamiento y mantenimiento de la NL refractaria a otros Is.
- Los eventos adversos con el uso de MFM, parecen ser leves y en este estudio, no ameritaron la interrupción del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wallace DJ. Dubois' Lupus Erythematosus. Luous Nephritis. 6a Edición. Williams & Wilkins. 2002: 1061-1092.
- 2.- Madaio MP. B cells and autoantiboides in the pathogenesis of lupus nephritis. *Immunol Res.* 1998; 17: -123-32.
- 3.- Grande JP. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: Pathogenesis of renal scarring. *Lupus.* 1998; 7: 604-610.
- 4.- Fraenkel L, et al. Response to treatment as a predictor of long term outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2052.
- 5.- Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus.* 1998; 7: 611-617.
- 6.- Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Lupus Nephritis. Renal Disease: *Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd edition. *IgakuShoin: New York*, 1995. 151-179.
- 7.- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
- 8.- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis; identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.
- 9.- Schwartz MM, Lan S-P, Berostein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 374-7.
- 10.- Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
- 11.- Gamba G, et al. Evolución y factores pronósticos de la nefropatía lúpica. *Rev Invest Clin.* 2000; 52: 397-403.
- 12.- Jerue J, Jurcic V, Vizjak A, Hvala A, Babic N, Kveder R, Praprotnik S, Ferloga D. Tubulointerstitial involvement in lupus nephritis with emphasis on pathogenesis. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 702-6.
- 13.- Descombes E, et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine.* 1997; 76: 355-368.
- 14.- Case records of the Massachusetts General Hospital: Rapidly progressive renal failure in a 35-year old woman with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1152-8.
- 15.- Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 475-83.
- 16.- Bridoux F, Vrtovsnik F, Noel C, Saunier P, Mougnot B, Lemaitre V, Dracon M, Lelievre G, Vanhille P: Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and longterm renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 298-304.

- 17.- Ferluga D, et al. Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 692-701.
- 18.- Najafi CC, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001; 59: 2156-2163.
- 19.- Mc Laughlin J, et al. Kidney biopsy in Systemic Lupus Erythematosus. II Survival Analyses According to Biopsy results. *Arthritis Rheum.* 1991; 1268-1273.
- 20.- Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med.* 1994; 45: 525-537.
- 21.- Mc Laughlin J, et al. Kidney biopsy in Systemic Lupus Erythematosus. III Survival Analyses Controlling for Clinical and Laboratory Variables. *Arthritis Rheum.* 1994; 4: 559-567.
- 22.- Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis: An Update. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004; 15.
- 23.- Austin H, Balow J. Treatment of Lupus Nephritis. *Semin Nephron.* 2000; 3: 265-276.
- 24.- Illei GG, Klippel JH. Novel approaches in the treatment of lupus nephritis. *Lupus.* 1998; 7: 644-648.
- 25.- Briggs WA, et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31 (2): 213.
- 26.- Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 193.
- 27.- David J. Non-transplant uses of mycophenolate mofetil. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999; 8 (5): 563.
- 28.- Danotvich GM. Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiples choice question. *Kidney Int.* 2001; 59 (1): 388.
- 29.- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin Transplantation.* 1993; 7: 96.
- 30.- Allison AC, Eugui EM. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc.* 1994; 26: 3205.
- 31.- Sollinger HW, et al. RS-61443-A phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation.* 1992; 53: 428.
- 32.- The 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.
- 33.- 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.
- 34.- Sollinger HW 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.

- 35.- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation*. 1999; 68: 391-396.
- 36.- Grundmann KM, et al. Mycophenolate mofetil: A new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 957.
- 37.- Chandra M, et al. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 224.
- 38.- Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(2):318-322.
- 39.- Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10 (4):833-839.
40. Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2000;343 (16):1156-1162.
- 41.- Cross J, et al. Mycophenolate Mofetil for Remission Induction in Severe Lupus Nephritis. *Nephron Clinical Practice*. 2005; 100: 92-100.
- 42.- Contreras G, et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005; 14: s33-s38.
- 43.- Ginzler EM, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 2219-2228.
- 44.- Kapitsinou PP, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 2004; 43: 377-380.
- 45.- Flanc RS, et al. Treatment of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; 43: 197-208.
- 46.- Mok CC, et al. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62: 799-804.
- 47.- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus*; 2005: 59-64.
- 48.- Sidiropoulos PI, et al. Lupus nephritis flares. *Lupus*. 2005; 14: 49-52.
- 49.- Flores-Suárez LF. Remission of severe relapsing or persisting lupus nephritis using Mycophenolate Mofetil. *Archives of Medical Research*. 2006; 37: 68-73.
- 50.- Houssiau FA. Management of lupus Nephritis: An Update. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2694-2704.
- 51.- Ginzler EM, Dvorkina O. Newer Therapeutic Approaches for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005; 31: 315-328.
- 52.- Appel BG, et al. Use of Mycophenolate Mofetil in Autoimmune and renal diseases. *Transplantation*. 2005; 80: s265-s271.
- 53.- Wiesendanger M, et al. Novel Therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 227-235.