



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DR. BERNARDO SEPULVEDA G.

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“EFECTO A LARGO PLAZO DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO SOBRE LAS RECAIDAS RENALES
EN LA GLOMERULONEFRITIS LUPICA”**

TESIS

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

REUMATOLOGÍA

DR. RAÚL ISRAEL ZARAGOZA RODRÍGUEZ

ASESORES DE TESIS

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL

DRA. LEONOR A. BARILE FABRIS

MEXICO, D.F FEBRERO DEL 2011



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.

Dra. Diana G Menez Díaz

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Leonor A. Barile Fabris

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Dr. Mario Pérez Cristobal

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Camargo Coronel

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

Agradecimientos

A mis padres.

A mi esposa e hijo.

A los médicos del servicio de Reumatología.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 15/06/2010

Estimado Mario Pérez Cristobal

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

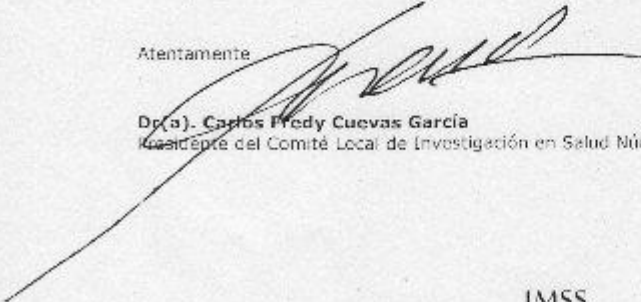
Efecto a largo plazo del micofenolato de mofetilo sobre las recaídas renales en la glomerulonefritis lúpica (GMNL).

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional:

No. de Registro
R-2010-3601-45

Atentamente


Dr(a). **Carlos Pedy Cuevas García**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 suroeste
XXI

Unidad de Adscripción: HECMN SIGLO

Autor:

Apellido paterno: Zaragoza

Materno Rodríguez

Nombre: Raúl Israel

Matrícula 99157472

Especialidad Reumatología

Fecha de Graduación: Febrero 2011

Número de registro R-2010-3601-45

Título de la tesis: Efecto a largo plazo del micofenolato de mofetilo sobre las recaídas renales en la glomerulonefritis lúpica.

Resumen:

Introducción: La glomerulonefritis (GMN) es una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con lupus, se ha descrito que las formas proliferativa difusa y focal, progresan a falla renal en ausencia de un tratamiento apropiado hasta en el 75%; la ciclofosfamida (CFA) es el tratamiento más utilizado para la inducción a la remisión³, sin embargo se ha asociado a toxicidad importante, por lo cual se han utilizado otros medicamentos como el micofenolato de mofetilo⁴ para el mantenimiento a largo plazo

Objetivo: Evaluar el efecto del MMF sobre las recaídas renales en pacientes con GMN secundaria a LES.

Material y métodos: Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR con afección renal demostrada por biopsia (GMNL clase III, IV y V), o por comportamiento clínico. Se considero remisión completa (RC) a proteinuria < 0.5g en orina de 24hrs, sedimento urinario inactivo (SUI), creatinina sérica, depuración en 24 h estable, C3-C4 normales y anti-DNA negativo; remisión parcial (RP) reducción del 30% de la proteinuria en 24 hrs, SUI, función renal estable y recaída renal (RR) al incremento de la proteinuria > de 1g respecto a la basal, sedimento urinario activo y anti-DNA positivo. Se evaluó el porcentaje de recaídas renales en cada grupo durante el seguimiento. Las diferencias entre los grupos se analizaron con Chi-2 con el programa SPSS 17.0.

Resultados: Un total de 64 pacientes fueron incluidos; 44 con MMF y 20 AZA como terapia de mantenimiento después de obtener RC o RP. En el grupo con MMF las RC 29 (65.9%) y RP 15(34.09%); en el grupo de AZA las RC 10(50%) y las RP 10(50%). La dosis promedio de prednisona fue de 25.2 para MMF y de 18.7 para AZA, la dosis promedio de MMF fue 1.6 g, y de AZA 94.64 mg. El tiempo promedio de seguimiento para el grupo de MMF fue 4.3 años con un porcentaje de RR del 52.2%; y en el grupos de AZA el seguimiento promedio fue de 3.8 años con 85% de RR con $p < 0.01$.

Conclusión: Encontramos un porcentaje menor de RR en el grupo de MMF al ser comparado con el grupo de AZA, sin embargo el índice de recaídas sigue siendo alto en ambos grupos.

Palabras clave

1. Micofenolato de mofetilo 2. Remisión Parcial 3. Remisión completa 4. Recaída renal 5. Glomerulonefritis lúpica. Páginas 23 Ilustraciones: 3

Tipo de Investigación: _____

Tipo de diseño: _____

Tipo de estudio: _____

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION.....3

JUSTIFICACION, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVO..... 5

MATERIAL Y METODOS..... 6

RESULTADOS.....12

DISCUSIÓN.....16

CONCLUSIONES.....21

BIBLIOGRAFÍA.....22

Introducción: La glomerulonefritis (GMN) es una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con lupus, se ha descrito que las formas proliferativa difusa y focal, progresan a falla renal en ausencia de un tratamiento apropiado hasta en el 75%; la ciclofosfamida (CFA) es el tratamiento más utilizado para la inducción a la remisión, sin embargo se ha asociado a toxicidad importante, por lo cual se han utilizado otros medicamentos como el micofenolato de mofetilo para el mantenimiento a largo plazo o azatioprina (AZA); existen reportes a 5 años de seguimiento que muestran una tasa de recaídas mayor al 40%. Se ha comparado el uso secuencial de CFA, AZA y MMF como terapia de mantenimiento posterior a la inducción a la remisión con pulsos de CFA –IV en nefritis lúpica, el resultado fue menos recaídas con AZA y MMF que con CFA oral.

Objetivo: Evaluar el efecto del MMF sobre las recaídas renales en pacientes con GMN secundaria a LES.

Material y métodos: Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR con afección renal demostrada por biopsia (GMNL clase III, IV y V), o por comportamiento clínico. Se considero remisión completa (RC) a proteinuria < 0.5g en orina de 24hrs, sedimento urinario inactivo (SUI), creatinina sérica, depuración en 24 h estable, C3-C4 normales y anti-DNA negativo; remisión parcial (RP) reducción del 30% de la proteinuria en 24 hrs, SUI, función renal estable y recaída renal (RR) al incremento de la proteinuria > de 1g respecto a la basal, sedimento urinario activo y anti-DNA positivo. Se evaluó el porcentaje de recaídas renales en cada grupo durante el seguimiento. Las diferencias entre los grupos se analizaron con Chi-2 con el programa SPSS 17.0.

Resultados: Un total de 64 pacientes fueron incluidos; 44 con MMF y 20 AZA como terapia de mantenimiento después de obtener RC o RP. En el grupo con MMF las RC 29 (65.9%) y RP 15(34.09%); en el grupo de AZA las RC 10(50%) y las RP 10(50%). La dosis promedio de prednisona fue de 25.2 para MMF y de 18.7 para AZA, la dosis promedio de MMF fue 1.6 g, y de AZA 94.64 mg. El tiempo promedio de seguimiento para el grupo de MMF fue 4.3 años con un porcentaje de RR del 52.2%; y en el grupos de AZA el seguimiento promedio fue de 3.8 años con 85% de RR con $p < 0.01$.

Conclusión: Encontramos un porcentaje menor de RR en el grupo de MMF al ser comparado con el grupo de AZA, sin embargo el índice de recaídas sigue siendo alto en ambos grupos.

1. Datos del alumno

Apellido paterno	Zaragoza
Apellido materno	Rodríguez
Nombre(s)	Raúl Israel
Teléfono	5517981674
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Reumatología
Número de cuenta	098129058

2. Datos del asesor (es)

Apellido paterno	Pérez
Apellido materno	Cristóbal
Nombre(s)	Mario
Apellido paterno	Camargo
Apellido materno	Coronel
Nombre(s)	Adolfo
Apellido paterno	Barile
Apellido materno	Fabris
Nombre(s)	Leonor A.

3. Datos de la tesis

Título	Efecto a largo plazo del micofenolato de mofetilo sobre las recaídas renales en la glomerulonefritis lúpica.
Numero de páginas	29
Año	2011

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad multisistémica crónica autoinmune caracterizada por anomalías en la función de las células B y T, principalmente por la hiperactividad de estas células. Cualquier órgano puede verse afectado y hasta ahora no se puede curar la enfermedad.¹

La nefritis lúpica incrementa la morbi-mortalidad asociada con lupus eritematoso sistémico, el seguimiento a largo plazo se ha encontrado que las formas proliferativa difusa y focal de la glomerulonefritis progresan a falla renal en ausencia de un tratamiento inmunosupresor apropiado.²

Los corticoesteroides han demostrado ser útiles en el tratamiento de las manifestaciones activas y agudas junto con los antimaláricos se emplean en el manejo de las características cutáneas y constitucionales y pueden reducir el número de brotes.³

El tratamiento prolongado con corticoesteroides se ha asociado a incremento de hipertensión, intolerancia a la glucosa, obesidad y osteoporosis. La ciclofosfamida ha sido aprobada con éxito como agente terapéutico para la nefritis lúpica, cuando la tasa de recaídas es baja el tratamiento puede prolongarse en un ciclo de 6 meses y hasta 30 meses con tratamiento trimestral⁴; pero la dosis acumulativa incrementa el riesgo de falla gonadal, enfermedades neoplásicas, cistitis hemorrágica, linfopenia, infección, neumonitis intersticial aguda y hepatitis tóxica.⁵

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un fármaco inmunosupresor inicialmente empleado en el trasplante renal⁶, suprime selectivamente la proliferación de linfocitos B y T, la formación de anticuerpos, y la glucosilación de moléculas de adhesión por inhibición de la síntesis de nucleótidos y la depleción de linfocitos y monocitos⁷; mediante la inhibición no competitiva reversible de la deshidrogenasa inosina monofosfato⁸; el cual ha sido empleado en las enfermedades autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, vasculitis sistémicas y anemia hemolítica autoinmune, y más recientemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico resistentes o intolerantes a las terapias estándar en particular en pacientes con nefritis lúpica.⁹

Existen varios estudios desde 1998 del uso exitoso del MMF en el tratamiento de la nefritis lúpica.

Chan et al; en el 2000 trataron 21 pacientes con nefritis lúpica clase IV con micofenolato y prednisolona, y los comparo con 21 pacientes tratados con ciclofosfamida oral y prednisolona seguidos por azatioprina. Ellos observaron la remisión completa en 81% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo comparado con el 76% en el grupo de ciclofosfamida, con una reducción significativa de la proteinuria en 24 hrs en ambos grupos. ¹⁰

Un estudio más reciente investigo la eficacia del MMF en 75 pacientes con nefritis lúpica proliferativa demostrada por biopsia, 26 de los cuales habían sido refractarios a la terapia convencional. La proteinuria en 24 hrs, niveles de anti-DNA, SLEDAI y la hipocomplementemia mejoraron significativamente después del tratamiento con MMF. ¹¹

Hu et al; realizaron el seguimiento de 46 pacientes con nefritis lúpica proliferativa, 23 pacientes tratados con MMF y otros 23 tratados con terapia de pulsos con ciclofosfamida, ambos grupos recibieron tratamiento con esteroides de manera similar. Se mostró una reducción en la proteinuria de 24 hrs. Se repitieron las biopsias después de 6 meses de tratamiento en 15 pacientes con MMF y 12 pacientes con ciclofosfamida y mostraron una marcada reducción en los depósitos glomerulares inmunes, con menos necrosis glomerular y cambios vasculares en el grupo de MMF. ¹²

Contreras et al; trataron 59 pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y V con ciclofosfamida intravenosa (inducción) y para la terapia de mantenimiento los pacientes se aleatorizaron a recibir azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida intravenosa de 1 a 3 años, el resultado fue que en los pacientes tratados con MMF o azatioprina alcanzaron altas tasas de libres de eventos en cuanto a muerte y falla renal crónica en comparación con el grupo de ciclofosfamida. La incidencia de efectos adversos y hospitalizaciones fue más baja en el grupo de azatioprina y MMF. ¹³

Ginzler et al compararon MMF y ciclofosfamida IV para la terapia de inducción de la nefritis lúpica (clase III, IV, V). 71 pacientes se aleatorizaron a MMF y 69 pacientes a ciclofosfamida intravenosa por un periodo de 24 semanas. Los puntos primarios y secundarios a evaluar son la remisión completa y parcial respectivamente. Hubo 14 remisiones completas con MMF comparado con 4 en el tratamiento con ciclofosfamida y 21 remisiones parciales tomando MMF comparada con 14 en el grupo de ciclofosfamida intravenosa. ¹⁴

JUSTIFICACION

La afección renal es una causa importante de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES, la nefropatía lúpica requiere una intervención temprana para prevenir el deterioro de la función renal, en la actualidad se emplean fármacos como los esteroides, ciclofosfamida, azatioprina en el tratamiento de la nefropatía lúpica, sin embargo estos fármacos tienen importantes efectos adversos que van desde la alopecia, leucopenia, infecciones virales, toxicidad gonadal hasta el incremento en el riesgo de neoplasias, el MMF ha demostrado su utilidad y seguridad en el tratamiento de la nefropatía lúpica, sin embargo existen pocos estudios que evalúen las recaídas en el tratamiento a largo plazo con micofenolato de mofetilo, siendo este el principal objetivo de este trabajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al incremento en la progresión hacia la falla renal en pacientes con nefropatía lúpica difusa en ausencia de un tratamiento inmunosupresor adecuado y a la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con MMF se decidió evaluar la utilidad del mismo en la reducción de las recaídas en los pacientes con GMN.

HIPÓTESIS

Si los pacientes con nefropatía lúpica, responden adecuadamente al tratamiento con micofenolato de mofetilo se disminuirá la tasa de recaídas y se evitará la progresión a la falla renal.

OBJETIVO

Evaluar el efecto del MMF sobre las recaídas renales en pacientes con GMN secundaria a LES.

1. Diseño del estudio

Descriptivo, transversal analítico.

2. Universo de trabajo

Pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI, que hallan cursado con el diagnóstico de GMN secundaria a LES.

3. Descripción de las variables

Independiente

Nefropatía secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico.

Dependiente

Reacidas renales en el seguimiento a largo plazo.

De confusión

Comorbilidades.

Definición operativa de las variables

Daño renal

Definición conceptual. Afectación irreversible de la función renal.

Definición operacional: Remisión completa:

- Proteinuria <0.5 gr/24 hrs
- Sedimento urinario inactivo
- Cr sérica y DCr estable
- Complemento normal.
- Anti-DNA negativo.

Remisión parcial:

- Reducción de proteinuria 30%.
- Sedimento urinario inactivo.
- Función renal estable.

Recaída:

- Sedimento urinario activo.
- Incremento en la proteinuria.
- Incremento en la creatinina sérica.
- Disminución en C3.
- Incremento en anti-DNA.

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica

Indicador de medición. Si o No.

Lupus eritematoso sistémico (LES):

Definición conceptual. Enfermedad reumática crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociada a la presencia de autoanticuerpos.

Definición operacional. Se consideró LES cuando se cumplieron al menos 4 de los 11 criterios del ACR para clasificación de LES

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o No

Actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI):

Definición conceptual. Exacerbación de la enfermedad con un conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Definición operacional. Se consideró actividad leve cuando el SLEDAI fue igual o menor a 3 puntos, actividad moderada mayor de 3 pero menor de 12 puntos y actividad severa cuando el SLEDAI fue igual o mayor de 12 puntos al momento de la nefropatía.

Escala de medición: Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o No.

Evaluación de daño en lupus eritematoso sistémico (SLICC):

Definición conceptual. Afectación irreversible a órgano blanco secundario a actividad del LES.

Definición operacional. Se consideró afectación a órgano cuando el índice de SLICC fue igual o mayor a 1

Escala de medición. Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o no.

4. Selección de la muestra

Se incluyeron a pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI, que cursaron con el diagnóstico de GMN secundaria a LES. Los pacientes fueron mayores de 18 años al incluirlos en el estudio y cumplieron criterios de clasificación del ACR para Lupus Eritematoso Sistémico.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de GMN clase III, IV o V de la OMS demostrado por biopsia renal o comportamiento clínico, y que iniciaron micofenolato de mofetilo desde el 2000 hasta el 2008 con una dosis diaria de 1.5 a 3 g al día para el mantenimiento de la enfermedad. Se incluyeron los pacientes con tratamiento con azatioprina como grupo control para hacer la comparación del número de RR a largo plazo.

Se determinaron las características demográficas de los paciente edad, género, tiempo del diagnóstico, comorbilidad, tratamientos concomitantes, SLEDAI basal y anual, seguimiento de 12 meses a 5 años, títulos de Anti-DNA y el número de recaídas.

Se excluyeron a los pacientes en tratamiento con dos o más inmunosupresores para el tratamiento de la enfermedad, que hayan interrumpido el MMF por más de tres meses, o que hayan recibido dosis menores de 1.5 g en 24 hrs.

Criterios de selección

- Pacientes mayores de 18 años con criterios de clasificación del (ACR) para lupus eritematoso sistémico.
- Pacientes con diagnostico de enfermedad autoinmune y nefropatía.

Criterios de inclusión

-Pacientes con el diagnóstico de nefropatía lúpica clase III, IV o V de la OMS demostrada por biopsia renal o con un comportamiento clínico compatible.

Criterios de Exclusión

- Tratamiento con dos o más inmunosupresores.
- Tratamiento interrumpido con MMF por más de tres meses.
- Tratamiento con dosis menores de 1.5 g en 24 hrs.

5. Procedimientos

Es un estudio retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre marzo del 2009 y julio del 2010, analizando expedientes clínicos de pacientes con antecedentes de afección renal secundaria a LES en tratamiento con MMF 3.5 g y azatioprina 150 mg desde el año 2000 hasta el 2010. Sesenta y cuatro de 200 pacientes tenía afección renal por LES y se trataron previamente con ciclofosfamida y esteroides, posterior a entrar en remisión de la enfermedad renal, se empleo como terapia de mantenimiento micofenolato de mofetilo (MMF) a dosis de 3.5 g/24 hrs y azatioprina (AZA) 150 mg/24 hrs, en 60 de los 64 pacientes fue necesario emplear inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el tratamiento de la hipertensión asociada en el curso del tratamiento con MMF y AZA. Todos los pacientes con LES cumplieron los criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR), incluyendo al menos una biopsia concluyente con nefropatía lúpica.

Las historias clínicas de los pacientes fueron analizadas y el curso clínico y los parámetros de laboratorio incluyeron determinación de complemento sérico, anticuerpos anti-DNA, depuración de creatinina determinada por el método de Cockcroft -Gault, cuantificación de proteínas en orina de 24 hrs y creatinina sérica. El análisis se realizo en el momento de que el MMF se inicio en cada paciente.

Los resultados de las biopsias y los cambios histopatológicos se informaron de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal 2003 para nefropatía lúpica. En los pacientes en los cuales no contaban con biopsia renal se analizó el comportamiento clínico de la nefropatía, siendo catalogada como clase IV (frecuentemente asintomática, hipertensión común, proteinuria variable, sedimento urinario nefrítico (hematuria, cilindros), pérdida de la función renal uniforme, si no se trata rápidamente, incremento en título de anti-DNA común, hipocomplementemia común) y clase V (frecuentemente asintomática, hipertensión menos común, proteinuria en rangos nefróticos, sedimento urinario nefrótico (proteinuria, cuerpos grasos oval, pérdida de la función renal variable, anti-DNA comúnmente ausente, hipocomplementemia variable).

La remisión completa se definió como la proteinuria menor de 0.5g/24 hrs, sedimento urinario normal y valores estables en la creatinina y de depuración de creatinina, con complemento normal y anti-DNA negativo, la remisión parcial se definió como la reducción en la proteinuria en 30%, sedimento urinario inactivo, la función renal estable, y la recaída renal se definió por la presencia de sedimento urinario activo, incremento en la proteinuria, incremento en la creatinina sérica, disminución en complemento e incremento en anti-DNA. La comparación de los tratamientos se realizó mediante t de Student con el programa SPSS 17.0.

6. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva y para la diferencia entre las medias de los grupos se aplicó t de Student con el programa SPSS 17.0

7. Recursos para el estudio

Humanos

Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Materiales

Formatos para recolección de datos.

Base de datos en hoja de cálculo (Excel).

Programa SPSS 17.0

RESULTADOS

De los 64 pacientes incluidos en el estudio, se realizaron dos grupos el grupo de tratamiento con MMF(n=42) y el grupo de tratamiento con AZA (n=20), en cuanto a la histología renal en el grupo AZA, 12 pacientes tenían una nefritis clase IV, 6 pacientes más presentaron un comportamiento clínico compatible con nefritis clase IV, 1 paciente con una nefritis clase II y un paciente con nefritis clase V, los valores medios de los índices de actividad y cronicidad de las biopsias disponibles fue de 4.9 y 2.4 respectivamente. En el grupo de MMF 22 pacientes presentaron una nefritis clase IV, 17 pacientes presentaron un comportamiento clínico compatible con nefritis clase IV, 2 pacientes con clase II, 2 pacientes con clase IV y un paciente con una clase IV/V. Los valores medios de índices de actividad y cronicidad fueron 5.2 y 2.8 respectivamente. Debido a que los pacientes presentaron en una mayor proporción una nefritis clase IV, se analizaron los resultados en dos grupos el grupo MMF (44 pacientes) y AZA (20 pacientes). Las características basales de los pacientes en los dos grupos fueron similares (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas

Grupos de tratamiento	Grupo MMF	Grupo AZA
Género	F: 43 M: 1	F: 19, M:1
Edad	31.61 años	48.55 años
Depuración de creatinina	93.11 ml/min	87.46 ml/min
Creatinina	0.86 mg/dL	0.99 mg/dL
Anti DNA	45.06 UI/MI	32.01 UI/mL
C3	103.19mg/dL	106.97 mg/dL
C4	18.15 mg/dL	21.83 mg/dL

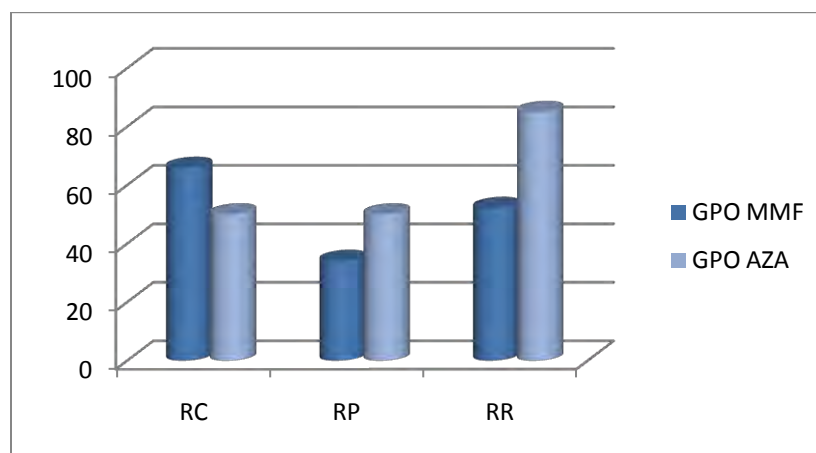
La duración de la enfermedad al momento del análisis fue en el grupo de MMF de 6.84 años en comparación con el grupo AZA de 3.85 años. La dosis promedio de MMF fue de 1.6 g/24 hrs y la de AZA de 94.64 mg. El tiempo promedio de seguimiento para el grupo de MMF fue de 4.3 años (Tabla 2); la remisión completa se obtuvo en 29/44 (65.9%), la remisión parcial 15/44 (34.09%) y las recaídas renales en 23/44 (52.2%), en el grupo de AZA el promedio del seguimiento fue de 3.8 años y el porcentaje de remisión completa 10/20 (50%), remisión parcial 10/20 (50%) y recaídas renales 17/20 (85%). En la comparación de ambos grupos el porcentaje de remisión completa y remisión parcial en el grupo de MMF vs AZA no fue estadísticamente significativo, sin embargo el porcentaje de recaídas renales en la comparación del grupo MMF (23 de 44) vs grupo AZA (17 de 20) fue estadísticamente significativo con una $p < 0.01$.

Tabla 2. Comparación entre la duración de la enfermedad y el promedio de seguimiento en ambos grupos.

Grupos de tratamiento	Grupo MMF	Grupo AZA
Duración de la enfermedad	6.84 años	3.85 años
Seguimiento	4.3 años	3.8 años

Tabla 3. Respuesta al tratamiento en ambos grupos

Respuesta al tratamiento	Grupo MMF	Grupo AZA	Valor de P
RC	29(65.9%)	10 (50%)	NS
RP	15 (34.09%)	10(50%)	NS
RR	23/44 (52.2%)	17/20(85%)	P < 0.01
Tiempo de recaída	18.96 meses	12 meses	

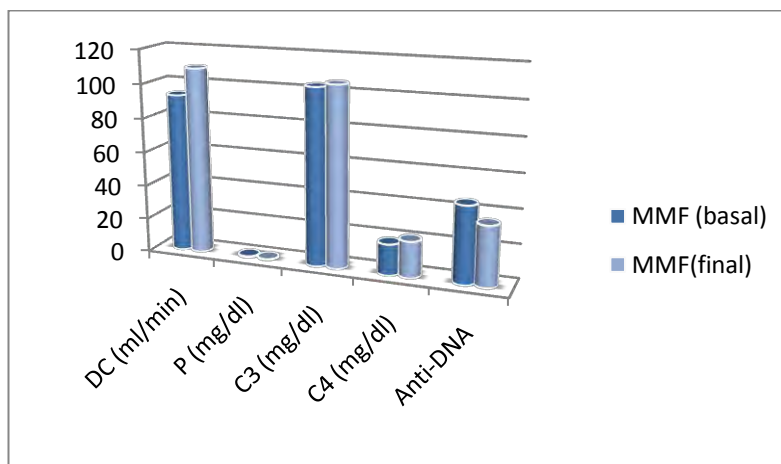


En el grupo MMF el promedio en la depuración de creatinina fue 93.11 ml/min, la creatinina sérica 0.86 mg/dL, el promedio de proteínas en orina de 24 hrs 0.78 g/dL, C4 103.19, C3 18.15, anti-DNA 45.06. En el grupo AZA el promedio de la depuración de creatinina 87.40 ml/min, creatinina sérica 0.99 g/dL, proteínas en orina de 24 hrs 0.185 g/dL, C3 106.9 C4 21.83 y el promedio de anti DNA fue de 32.01.

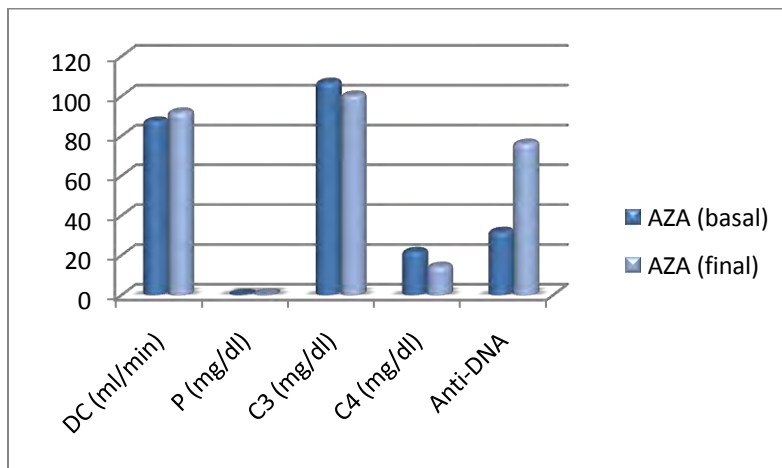
La depuración de creatinina fue mejor en el grupo de MMF en comparación con AZA a lo largo del tratamiento de mantenimiento, sin embargo la proteinuria fue mayor en el grupo de MMF en comparación con el grupo AZA, el nivel de complemento sérico es similar en ambos grupos y el nivel del anti-DNA fue mayor en el grupo de MMF en comparación con AZA.

Grupos de tratamiento	MMF (basal)	MMF (final)	AZA (basal)	AZA (final)
Depuración de creatinina (ml/min)	93.11	109.2	87.40	91.9
Proteínas en orina de 24 hrs (mg/dL)	0.78	0.50	0.18	0.34
C3 (mg/dL)	103.19	105.30	106.9	100.5
C4(mg/dL)	18.15	21.20	21.83	14.32
Anti-DNA	45.06	35.22	32.01	76.22

Gráfica 1. Respuesta al tratamiento con MMF.



Gráfica 2. Respuesta al tratamiento con AZA.



Todos los pacientes tomaron prednisona durante el período de seguimiento, siendo mayor en el grupo de MMF 25.2 mg/24 hrs en comparación con el grupo de AZA. 18.7 mg/24 hrs (p= NS).

Tabla 4. Dosis promedio en ambos grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Grupo MMF	Grupo AZA
Prednisona	25.2 mg/24 hrs	18.7 mg/24 hrs
MMF	1.6 g/24 hrs	---
AZA	---	94.64 mg/24 hrs

De los pacientes del grupo de MMF en 1 paciente se suspendió el tratamiento debido a la sospecha de embarazo, y en otro se suspendió debido a falla renal terminal. En el grupo de AZA en 3 pacientes fue necesario iniciar nuevamente tratamiento con ciclofosfamida, 2 pacientes requirieron tratamiento con Rituximab y en 1 paciente se modificó el tratamiento por ciclosporina A.

DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por una gran cantidad de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que incluyen anti-DNA de doble cadena. Varios órganos y sistemas pueden verse afectados, incluyendo las articulaciones, piel, sistema cardiorrespiratorio, sistema nervioso central y los riñones. La enfermedad renal y cerebral representan las manifestaciones más graves, y requieren de inmunosupresión prolongada, incluyendo corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, MMF etc.¹⁵

El tratamiento estándar para el LES se ha asociado con efectos adversos sustanciales y en algunos pacientes no es efectivo. La ineficacia terapéutica puede observarse en varias situaciones: incapacidad para inducir la remisión, recaída de la enfermedad durante el tratamiento o el abandono durante el seguimiento.

La enfermedad renal es una manifestación frecuente de LES y tiene varias manifestaciones histopatológicas y clínicas, la progresión renal puede ocurrir en ausencia de tratamiento y en otros casos a pesar de éste.

El tratamiento estándar de la nefropatía lúpica incluye pulsos intravenosos de ciclofosfamida, con corticoesteroides y azatioprina, aunque son efectivos en la mejoría de la supervivencia renal, se asocian con efectos adversos importantes.¹⁶

En vista de la toxicidad relacionada con el tratamiento con ciclofosfamida, es ampliamente conocida la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la nefropatía lúpica, las cuales incluyen nuevas formas y combinaciones de agentes quimioterapéuticos, tales como la quimioterapia ablativa para alcanzar la reconstitución inmunológica, y el uso de anticuerpos monoclonales que bloqueen la interacción entre las células T y B.¹⁷

El ácido micofenólico, metabolito activo del micofenolato de mofetilo, es un agente inmunosupresor más específico que la ciclofosfamida. Los efectos antiproliferativos del MMF en los linfocitos y las células mesangiales de riñón, combinado con la acción inhibitoria en las moléculas de adhesión y la migración de células inflamatorias, proporciona un beneficio clínico adicional en el tratamiento de la nefropatía lúpica.¹⁸

Se han realizado un gran número de estudios no controlados para medir la eficacia y la toxicidad de MMF en el tratamiento de nefropatía lúpica, sin embargo estos estudios tienen grandes limitaciones metodológicas como la presencia de la inclusión de grupos heterogéneos, datos de las características renales histológicas y la cuantificación del daño después del tratamiento con MMF los cuales no se encuentran disponibles, el uso

de MMF y prednisona (en ausencia de un grupo control, lo cual puede contribuir a la mejoría de los parámetros renales); y la contribución de los tratamientos inmunosupresores previos que no pueden ser excluidos. Los estudios de MMF son pocos. En un estudio se ha demostrado que la combinación de MMF y prednisolona es tan efectiva como el tratamiento con prednisolona y CFM seguido del tratamiento con azatioprina y prednisolona.¹⁹ Sin embargo este estudio incluye una pequeña cohorte de pacientes y el seguimiento es corto para medir la eficacia del tratamiento con MMF en la preservación de la función renal a largo plazo comparado con el estándar de oro. Por otra parte el papel del tratamiento con MMF en la nefropatía membranosa, es incierto.

En nuestro estudio el tratamiento de la nefropatía lúpica con MMF alcanzo una respuesta parcial (34.09%) y completa (65.9%). En términos de histología, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio corresponde a nefropatía lúpica proliferativa, y solo 1 paciente presentó una nefropatía membranosa, el cual respondió adecuadamente al tratamiento con MMF, a diferencia del estudio publicado por *Kapitsinou 2004*²⁰ en el cual 4 de los 6 pacientes que se incluyeron con nefropatía membranosa no presentaron una adecuada respuesta terapéutica. Siendo la coexistencia de cambios proliferativos en estos pacientes la explicación para la falla en la respuesta. *Pascuali y col*²¹; han demostrado que los pacientes con nefropatía membranosa, con cambios proliferativos en la biopsia renal, son aquellos en los que persiste la proteinuria en rangos no nefróticos, conllevando a una menor respuesta al tratamiento. Estudios mas recientes como el publicado por *Najafi y col*²²; en donde dos de tres pacientes con nefropatía membranosa pura presentaron una remisión completa, con una falla a los 9 meses de tratamiento. Sin embargo en nuestro estudio la población de pacientes con nefropatía membranosa tuvo una mejor respuesta con el tratamiento con MMF en comparación con los pacientes incluidos en el estudio previo de *Najafi*, aunque cabe mencionar que solo incluye un paciente con nefropatía membranosa.

En nuestro estudio existe una mejoría importante en la proteinuria y el la depuración de creatinina en los pacientes con nefropatía proliferativa durante el tratamiento con MMF. *Karim y col*²³2005; realizaron un estudio en 10 pacientes en donde se demostró una disminución en la proteinuria de 2.26 g a 0.66 g, encontrando que MMF es útil para la reducción en la proteinuria. La dosis promedio de MMF en nuestro estudio fue de MMF 1.6 g, siendo comparable con los reportes de otros autores como *Chan y col*²⁴ 2 g/ día MMF; *Contreras y col.*²⁵ 1.5 g/ día MMF, lo cual demostró una reducción en la proteinuria, Sin embargo en estos estudios no se considero el efecto de los IECA en la reducción de la proteinuria, siendo así que el 96.7% de los pacientes empleo IECA lo cual puede favorecer la disminución en la proteinuria al MMF.

La dosis de esteroide logró reducirse en el grupo de tratamiento con MMF de 25.2 mg/día a 12.5 mg/día, en 30/44 pacientes, lo cual concuerda con el estudio de *Kapitsinou 2004; Naninni y col 2009*;²⁶ en donde de la dosis de esteroide pudo reducirse en 14 de 18 pacientes al momento de introducir MMF.

En el grupo de tratamiento con MMF existe una reducción en los niveles de anticuerpos anti-DNA, concordando con los hallazgos que se han realizado por *Kingdon y col.*²⁷, ya que demostraron una disminución en los niveles de anti-DNA de doble cadena en 4 de 11 pacientes tratados con MMF. *Chan y col*²⁸ reportaron cambios significativos en los anticuerpos anti-DNA y complemento en un estudio a 12 meses. En contraste, *Gaubitz*²⁹ y *col* no demostraron cambios significativos. En cuanto a los niveles de complemento C4 en nuestro estudio se demostró un incremento en dichos niveles, lo que contrasta con los hallazgos reportados en otros estudios debido a inconsistencia por la presencia de una gran variedad de alelos nulos para C4. *Jonsson y col.*³⁰ reportaron una disminución significativa de anti-DNA y *Van Bruggen y col.* no encontraron cambios³¹.

Se han empleado otros agentes inmunosupresores en el tratamiento de LES entre los cuales corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina, tienen graves efectos adversos.³² Entre los efectos adversos, se encuentran las citopenias, efectos en la fertilidad e incremento en el riesgo de infecciones así como neoplasias con ciclofosfamida; hipertensión y nefrototoxicidad con ciclosporina, hipertensión, alteración en la tolerancia a la glucosa, obesidad y osteoporosis con los glucocorticoides. Estos efectos adversos demostraron la necesidad de un agente inmunosupresor efectivo con un mejor efecto inmunosupresor más favorable.³³ En nuestro estudio en el grupo de tratamiento con MMF 2 pacientes suspendieron el fármaco debido a la sospecha de embarazo y a falla renal terminal, de los 42 pacientes restantes, no se reportaron efectos adversos gastrointestinales al menos en la revisión de expedientes clínicos, como en el estudio de *Karim y col.* 2002; en el cual el tratamiento con MMF se abandono en 20 pacientes debido a efectos gastrointestinales adversos y reacciones graves en piel. Corroborado por otros estudios como el de *Dooley y col*³⁴; en donde 2 pacientes con náusea/diarrea, 2 pacientes con leucopenia, 1 paciente con pancreatitis, 1 caída de cabello y 1 paciente con estomatitis por herpes. *Gaubitz y col*³⁵; reportaron diarrea leve a moderada en 4 de 10 pacientes, en ningún estudio requirieron reducción o cese del tratamiento. *Chan y col.*³⁶ reportaron 1 de 21 pacientes que interrumpieron el tratamiento con MMF, debido a diarrea.

Las infecciones (4 respiratorias y 2 herpes) ocurrieron en 4 pacientes, con una incidencia similar que con ciclofosfamida oral. Como podemos observar la baja incidencia de efectos adversos, corroborado por nuestro estudio y los estudios previos hacen de micofenolato de mofetilo un fármaco generalmente bien tolerado en pacientes con LES. Siendo la diarrea uno de los efectos adversos más frecuentes sin necesidad de abandonar el tratamiento. Se han realizado estudios con MMF encontrando que las pacientes embarazadas no deben emplear MMF por el riesgo de teratogénico, demostrado en estudios animales.³⁷ El embarazo debe ser una causa de exclusión antes de comenzar el tratamiento con MMF.³⁸ Siendo necesario el control del natalidad durante al menos 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento con MMF. Así mismo en pacientes en quienes se considera la fertilidad el MMF es una buena opción alternativa a ciclofosfamida³⁹.

Desde el año 2004 se hacía patente la preocupación acerca de las consecuencias a largo plazo del tratamiento con ciclofosfamida, algunos médicos preferían iniciar azatioprina como tratamiento de mantenimiento después de la inducción con CFM. Así mismo ya se conocía el empleo de MMF y azatioprina en la inducción y mantenimiento del tratamiento en la nefropatía lúpica. De manera inicial se sugirió que MMF y CFM son equivalentes en la inducción, la extensión de estos estudios demostró, que en el tratamiento de mantenimiento con azatioprina, las recaídas son más frecuentes en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de inducción con MMF en comparación con aquellos que recibieron CFM.⁴⁰

Contreras y col. Reportaron los resultados de un estudio prospectivo comparando tres tratamientos de mantenimiento: pulsos de CFM trimestrales, MMF y AZA. La aleatorización se realizó 4-6 meses de haber recibido tratamiento con CFM IV como tratamiento de inducción. De los 59 pacientes con nefropatía proliferativa o membranosa y proliferativa, 46 % fueron negros, 49% hispanos, 5 % blancos. En base a la mejoría en la función renal, grado de proteinuria, niveles séricos de albúmina, valores de anticuerpos, complemento, el tratamiento de inducción con CFM fue efectivo. La remisión ocurrió en 83% de los pacientes con pulsos de CFM. La supervivencia total en los pacientes fue significativamente mayor con AZA que con CFM como tratamiento de mantenimiento. La supervivencia libre de eventos fue significativamente mejor en grupo de AZA y MMF que en el grupo de CFM. La supervivencia libre de recaídas fue significativamente mejor con MMF que con AZA.⁴¹ En nuestro estudio se demostró que los pacientes en tratamiento con MMF y AZA como terapia de mantenimiento, el grupo de MMF presentó una menor tasa de recaídas renales 52.2% en comparación con AZA 85%, la remisión completa se alcanzó hasta en 65.9% en comparación con AZA y la remisión parcial fue menor en el grupo de MMF (34.09%) en comparación con AZA (50%). Sugiriendo que después del tratamiento de inducción con CFM, MMF es más eficaz como terapia de mantenimiento que AZA.

Chan et al. Realizaron un estudio en 42 pacientes con nefropatía lúpica con un seguimiento a 13 meses con prednisolona y CFM, seguida con prednisolona y AZA por 6 meses vs MMF, 81% de los pacientes en tratamiento con MMF presentaron remisión completa, 14% remisión parcial, comparado con 76% y 14%, en el grupo de tratamiento de CFM-prednisolona, seguido de AZA-prednisolona. La mejoría en el grado de proteinuria, albúmina sérica y las concentraciones de creatinina son similares en ambos grupos. En este estudio 15 % de los pacientes tratados con MMF presentaron recaídas en el primer año de tratamiento.⁴² En nuestro estudio se observó mejoría en el rango de proteinuria, así como en la creatinina sérica con ambos tratamientos, sin embargo contrasta con lo reportado en este artículo ya que en nuestro estudio entre el 52.2% y el 85% de los pacientes presentaron recaídas renales, con un seguimiento entre los 12 y los 18.9 meses.

Esto se ha evaluado en el estudio de *Posalsky y col 2009* en el cual 27 pacientes con nefropatía lúpica al iniciar el tratamiento con MMF 100% mejoraron y en un período de seguimiento a 5 años solo 2 pacientes presentaron brote entre los 18 y 24 meses y solo un paciente entre los 24-30 meses⁴³, esto último concuerda con el tiempo en el cual los pacientes presentaron las recaídas renales en nuestro estudio, pero estas sobrepasan sustancialmente la cantidad de brotes reportados en otros estudios. Sin embargo MMF sigue siendo efectivo en el tratamiento de la nefropatía proliferativa en LES.⁴⁴

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio observamos una menor tasa de recaídas renales en el grupo de MMF comparado con azatioprina en el seguimiento a largo plazo, los porcentajes alcanzados de RC y RP fueron muy parecidos sin diferencia estadísticamente significativa. A pesar de haber presentado un índice menor de RR en el grupo de MMF, un alto porcentaje de recaídas sigue presentándose en ambos grupos, por lo cual se requieren estudios de seguimiento a largo plazo con las diferentes terapias de mantenimiento y determinar cual de los medicamentos es mejor en disminuir las recaídas renales a largo plazo.

- ¹ Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W, Mycophenolate mofetil for treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-36.
- ² Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971- 80.
- ³ Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W, Mycophenolate mofetil for treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-36.
- ⁴ Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-45.
- ⁵ Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, Cruz D, Khamashta MA, Hughes RV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatol* 2002; 41: 876-82.
- ⁶ Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong M, Tong KL, Chan KW, Lai KM. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
- ⁷ Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 1996; 10:77-84.
- ⁸ Ginzler EM, Dooley MA, Aranow c, Kim MY, Buyom J, Merrill JT, Petri M, Gikeson GS, Wallace DJ, WeismanMH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-28.
- ⁹ Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong M, Tong KL, Chan KW, Lai KM. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
- ¹⁰ Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J Engl* 2002; 115:705-9.
- ¹¹ Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971- 80.
- ¹² Ginzler EM, Buyon J, Dooley MA. A multicentre study of mycophenolate mofetil vs intravenous cyclophosphamide for severe lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 Suppl: S647.
- ¹³ Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan W, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1933-42.
- ¹⁴ Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long Term Study of Mycophenolate Mofetil as continuous Induction and Maintenance Treatment for Difuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Nephrol*. 2005; 16:1076-84
- ¹⁵ Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, Cruz DP, Khamashta MA, Hughes RV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41:876-82
- ¹⁶ Falk RJ. Treatment of lupus nephritis- a work in progress. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1182-3
- ¹⁷ Balow JE, Boumpas DT, Austin HA. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Sem Nephrol*. 2000; 20: 32-9.
- ¹⁸ Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40:447-57
- ¹⁹ Chan TM, Li FK, Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis Hong Kong- Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1156-62.
- ²⁰ Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004; 43: 377-80.
- ²¹ Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long term outcome. *Clin Nephrol*. 1993; 39: 175-82.
- ²² Najafi CC, Kobert SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001; 59: 2156-63.
- ²³ Karim MY, Pisoni CN, Ferro L, Tungekar MF, Abbs IC, Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatol*. 2005; 44: 1317-21
- ²⁴ Chan TM, Li FK, Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis Hong Kong- Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1156-62.
- ²⁵ Contreras G, Pardo V, Leclercq B. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004; 350:971-80.
- ²⁶ Nannini C, Crowson CS, Matteson EL, Moder KG. Mycophenolate mofetil is effective in reducing disease flares in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective study. *Lupus* 2009; 18: 394-99.
- ²⁷ Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus*. 2001; 10: 606-11
- ²⁸ Chan TM, Li FK, Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 34: 1156-62
- ²⁹ Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern H, Domschke W. Mycophenolate mofetil for treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*.1999; 8:731-6
- ³⁰ Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus-prone MRLpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol*.1999, 116:534-41
- ³¹ Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 1407-15.
- ³² Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2219-28.
- ³³ Roland M, Barbet J, Paintaud G, Magdeleine-Beuzelin C, Diot E, Halimi JM, Lebranchu Y, Nivet H, Buehler M. Mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective pharmacokinetic study. *Lupus* 2009; 18: 441-47.

-
- ³⁴ Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol.* 1990; 10:833-9.
- ³⁵ Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern H, Domschke W. Mycophenolate mofetil for treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus.* 1999; 8:731-6
- ³⁶ Chan TM, Li FK, Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis Hong Kong- Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1156-62.
- ³⁷ Downs SM. Induction of meiotic maturation in vivo in the mouse by IMP dehydrogenase inhibitors: effects on the developmental capacity of ova. *Mol Reprod Dev* 1994; 38:239-302.
- ³⁸ Sollinger HW. Fromm ice to man: the preclinical history of mycophenolate mofetil. *Clin Transplantation.* 1996;10:85-92.
- ³⁹ Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, Cruz DP, Khamashta MA, Hughes RV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41:876-82
- ⁴⁰ Balow JE, Howard AIII. Maintenance Therapy for Lupus Nephritis Something Old, Something New. *N Engl J Med.* 2004; 350:1044-46.
- ⁴¹ Contreras G, Pardo V, Leclercq B. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004; 350:971-80.
- ⁴² Chan TM, Li FK, Tang CSO, Raymond BC, Wong WS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong KM, Tong MKL, Chan KW, Lai KN. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1156-62
- ⁴³ Posalski JD, Ishimori ML, Wallace DJ, Weisman MH. Does mycophenolate mofetil prevent extra-renal flares in systemic lupus erythematosus? Results from an observational study of patients in a single practice treated for up to 5 years. *Lupus* 2009; 18: 516-21.
- ⁴⁴ Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim YF, Cuadrado MJ, D Cruz DP, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GRV. Mycophenolate mofetil in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy and Tolerability in 86 patients. *J Rheumatol.* 2005; 32:1047-52.