

Tratamiento con micofenolato de mofetilo de la glomerulonefritis crónica corticorresistente en niños en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE)

Jorge Tonatiuh López Hernández,* René Olalde Carmona,* Pablo Eduardo Serviño Monroy*

RESUMEN

Antecedentes: la glomerulonefritis crónica, primaria o secundaria, es el resultado de procesos inmunológicos e inflamatorios y es la segunda causa de insuficiencia renal crónica en niños. El micofenolato de mofetilo (MMF) tiene efectos inmunológicos e inhibitorios sobre la producción de linfocitos T y B, así como efectos no inmunológicos sobre la proliferación celular intraglomerular.

Objetivo: determinar la respuesta al tratamiento con micofenolato de mofetilo en niños con glomerulonefritis crónica resistente al tratamiento con esteroides más inmunosupresores diversos (ciclofosfamida, azatioprina).

Pacientes y método: estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo realizado, en el servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), a ocho niños de 1-16 años con diagnóstico de glomerulonefritis crónica, primaria o secundaria, resistente al tratamiento combinado de esteroides y agentes inmunosupresores diversos.

Resultados: La dosis promedio de micofenolato de mofetilo fue de 30 mg/kg/día. Se observó que disminuyó la intensidad de la proteinuria y que hubo remisión parcial en 2 pacientes. En niños con lupus se observó que las concentraciones de complemento se incrementaron.

Conclusiones: la intensidad de la proteinuria disminuyó en 71% de los pacientes. El incremento de las concentraciones de complemento C4 y C3 se tradujo, en los pacientes con glomerulonefritis crónica secundaria a lupus eritematoso sistémico, en disminución de la intensidad de la proteinuria, en una remisión parcial de la misma y en un control sobre las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad.

Palabras clave: micofenolato de mofetilo, glomerulonefritis crónica, albuminuria, niños.

ABSTRACT

Background: The chronic glomerulonephritis (primary and secondary) is the result of several inflammatory and immunological processes and is the second cause of chronic renal insufficiency. The mycophenolate mofetil has an immunologic effect by inhibiting the production of B and T lymphocytes and it also stimulates as well the intraglomerular cell proliferation.

Objective: To determine the response to mycophenolate mofetil in pediatric patients with chronic glomerulonephritis resistant to steroids and several immunosuppressor drugs (cyclophosphamide and azathioprine).

Material and methods: We performed a systematic review with a prospective, descriptive and longitudinal study at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE in the Nephrology Department. Eight pediatric patients were included (ages 1-16 years) with primary or secondary chronic glomerulonephritis resistant to combined steroids and immunosuppressor drugs.

Results: We used mycophenolate mofetil with a mean dose of 30 mg/kg/day. We report an important decrease in the proteinuria nephropathy and partial remission of it in 2 patients. In those patients diagnosed with lupus, we observed an association between the use of mycophenolate mofetil and an increase in circulating complement levels.

Conclusions: Around 71% of our population had a reduced intensity of the proteinuria. In those patients with renal involvement in systemic erythematosus lupus, the elevated circulating C4 levels that they presented were reflected in a decrease of the proteinuria intensity with partial remission. The elevated level of C3 also showed control on the extra-renal clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.

Key words: mycophenolate mofetil, chronic glomerulonephritis, proteinuria, children.

* Servicio de Nefrología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Jorge T López H. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. 5º piso sección 2, Servicio de Nefrología Pediátrica. Avenida Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF.

Correo electrónico: plaquetopenia@yahoo.com.mx

Recibido: mayo, 2009. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Hernández JT, Olalde-Carmona R, Serviño-Monroy PE. Tratamiento con micofenolato de mofetilo de la glomerulonefritis crónica corticorresistente en niños en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE). Rev Esp Med Quir 2010;15(2):80-86.

La glomerulonefritis crónica, expresión histológica de las enfermedades que afectan exclusivamente al riñón (primarias) o que son parte de un trastorno sistémico (secundarias), produce –como patrón fisiopatológico primordial– fenómenos inflamatorios que alteran la estructura glomerular, vascular y tubulointersticial. Su comportamiento, progresivo e irreversible hacia insuficiencia renal crónica, constituye la segunda causa –como grupo de padecimientos– de insuficiencia renal crónica en la población pediátrica.^{1,2}

El daño histológico de la glomerulonefritis crónica, primaria o secundaria, es resultado de la actividad inmunitaria celular o humoral; por tanto, el tratamiento con antiinflamatorios esteroides y agentes citotóxicos (ciclofosfamida y azatioprina) está dirigido a suprimir tal actividad. El micofenolato de mofetilo se introdujo como una alternativa, ante el fracaso terapéutico obtenido,^{1,3,4} desde que se aplicó –por su mecanismo de acción– para evitar el rechazo de órganos trasplantados.⁵⁻⁹

El micofenolato de mofetilo es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, que al bloquear la incorporación del nucleótido guanósina al ADN inhibe la proliferación de linfocitos T y B y suprime la formación de anticuerpos y la glucosilación de las moléculas de adhesión.

Se han observado propiedades de acción farmacológica renal no mediadas por el sistema inmunológico, como disminución de la proliferación mesangial; inhibición de la proliferación celular glomerular, tubular e intersticial; bloqueo de la fibrogénesis y limitación de la hipertrofia, la hipertensión y –secundariamente– la hiperfiltración glomerular.^{9,10} En las glomerulonefritis mediadas por la formación de inmunocomplejos se ha observado una reducción en el número de éstos que, sumada a las cualidades previas, disminuye los factores de riesgo relacionados con la progresión del daño glomerular, lo cual se refleja en la disminución de la intensidad de la albuminuria (remisión parcial o total).¹⁰⁻¹²

El uso de micofenolato de mofetilo como agente inmunosupresor se deriva de la experiencia que se ha obtenido al tratar, con dosis iniciales de 500 mg/día y con incrementos paulatinos hasta administrar dosis máximas de 3 g/día, a los pacientes con trasplante renal. En estudios recientes realizados a adultos con glomerulonefritis

crónica secundaria a lupus eritematoso sistémico se han obtenido resultados favorables con dosis de 0.5-1.5 g/día, pues los efectos colaterales gastrointestinales –como náusea, vómito y diarrea– y hematológicos –como leucopenia y anemia– han ocurrido con menor frecuencia.^{6,11-14} El Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group sugiere una dosis máxima de 3 g/día para disminuir la frecuencia de los efectos colaterales gastrointestinales, hematológicos e infecciosos ocasionados por agentes oportunistas.¹³ La existencia de efectos secundarios generalmente remite a reducir la dosis en 20 a 30%.¹¹

En pediatría es escasa la información acerca de la administración del micofenolato de mofetilo. Después de que Bayazit y col. trataron a niños con glomerulonefritis crónica primaria multirresistente a esteroides y citotóxicos con 15 mg/kg/día de micofenolato de mofetilo más esteroides e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), se observó mejoría clínica y una baja frecuencia de efectos colaterales.¹⁰

Debido a que el tratamiento convencional con esteroides y citotóxicos no ha sido favorable, se ha utilizado –como alternativa terapéutica– el micofenolato de mofetilo para tratar la glomerulonefritis crónica.^{1,5-7} Como la experiencia en la población pediátrica es poca, el objetivo principal de este estudio es dar a conocer la experiencia que se ha tenido, en el servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), cuando se ha administrado micofenolato de mofetilo a niños con glomerulonefritis crónica multirresistente.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre 2003 y 2006 se hizo este estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo realizado, en el servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), a niños de 1 a 16 años de edad con diagnóstico de glomerulonefritis crónica, primaria o secundaria, resistente al tratamiento con corticoesteroides (prednisona) más inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina). Se eliminaron del estudio los pacientes sin apego o los que abandonaron el tratamiento.

Al inicio del estudio se examinó la biometría hemática, las concentraciones séricas de albúmina, proteínas,

colesterol y triglicéridos, la química sanguínea, las concentraciones de complemento (C3 y C4), la albuminuria y la depuración de creatinina en orina de 24 horas y se realizaron pruebas de la función hepática y un examen general de orina; estos estudios se realizaron bimensualmente durante el año de tratamiento con micofenolato de mofetilo.

Inicialmente, se administró una dosis de 1.5 mg de micofenolato de mofetilo, la cual se incrementó sin exceder 3 g/día; la administración fue por vía oral dividida en 2 dosis con prednisona a dosis única de 1 mg/kg/día cada 48 horas y con enalapril a dosis nocturna de 0.15 mg/kg/día. Los efectos adversos originaron que la dosis farmacológica se disminuyera en 20%.

Para fines de análisis se definió remisión total de albuminuria cuando era menor de 4 mg/m²/hora y remisión parcial de albuminuria cuando era de 4 a 40 mg/m²/hora. La función renal se evaluó con orina de 24 horas y su estadificación (en mL/min/m² de superficie corporal) fue la siguiente: insuficiencia renal crónica leve de 60-89, moderada de 30-59, severa de 15-29 y terminal menor a 15.

Para analizar los resultados se empleó estadística descriptiva y análisis de variancia de una vía de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Se estudiaron 8 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: se eliminó del estudio 1 paciente porque abandonó el tratamiento y hubo 3 pacientes con glomerulonefritis crónica primaria y 4 con glomerulonefritis crónica secundaria. En el Cuadro 1 se muestran las características epidemiológicas de la población estudiada. La edad promedio fue de 14 años. El tiempo promedio de evolución de la glomerulonefritis fue de 65 meses (48-84 meses). Todos los casos eran resistentes a los corticoesteroides y tuvieron tratamiento citotóxico previo.

La dosis promedio de micofenolato de mofetilo fue de 30 mg/kg/día (límites de 10 y 48 mg/kg/día). Como 4 pacientes (57%) tuvieron efectos colaterales gastrointestinales después de 10 meses de tratamiento con micofenolato de mofetilo (dosis promedio de 38 mg/kg/día), se redujo la dosis en 20%, con lo cual aminoraron los síntomas.

Ningún paciente tuvo efectos colaterales hematológicos.

En los 4 pacientes con glomerulonefritis crónica secundaria el diagnóstico fue lupus eritematoso sistémico. En ellos se observó que a los 12 meses de tratamiento sus concentraciones séricas de complemento se elevaron. La media para C3 fue de 55.7 a 80.25, y la media para C4, de 5.65 a 12.5 (Figura 1).

Se observó disminución de la intensidad de la albuminuria (Figura 2). Sólo hubo remisión parcial en 2 pacientes (28.5%). Un paciente con glomerulonefritis crónica se asoció con estado de uremia debido a insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva y secundaria al proceso infeccioso.

En 2 pacientes la insuficiencia renal crónica cambió de leve a moderada y uno de ellos padeció insuficiencia renal rápidamente progresiva, por lo que requirió tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal (Figura 3).

DISCUSIÓN

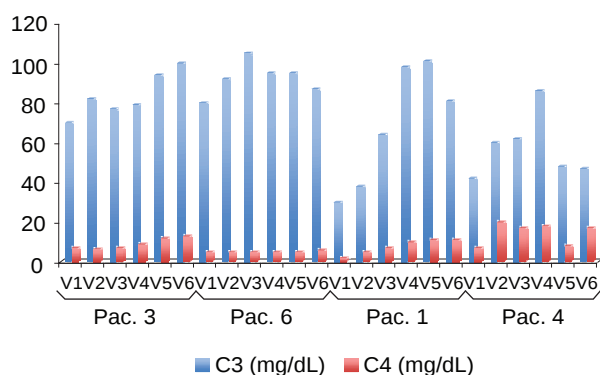
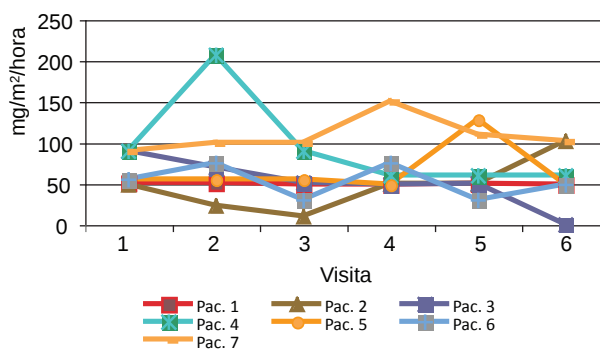
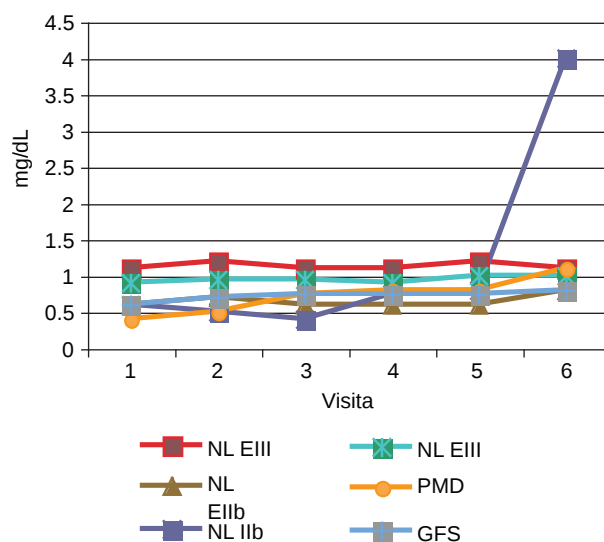
La característica farmacológica del micofenolato de mofetilo de inhibir la proliferación de linfocitos originó su introducción en el campo de los trasplantes de órganos sólidos;¹⁴⁻¹⁶ posteriormente, se aplicó como alternativa médica debido a que la glomerulonefritis crónica, primaria o secundaria, mostró –dada la implicación inmunológica de la patogénesis de la enfermedad– resistencia al tratamiento con agentes citotóxicos.^{7,11,14-20}

Estudios realizados a pacientes pediátricos sugieren una dosis promedio de 20 mg/kg/día para disminuir la frecuencia de los efectos secundarios.^{9,11,19,21,22} En este estudio las dosis fueron mayores a las recomendadas para el paciente pediátrico (media de 30 mg/kg/día); no se rebasó la dosis máxima sugerida por el Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group,¹⁶ que se considera segura para disminuir las infecciones por inmunosupresión y la toxicidad gastrointestinal y hematológica.

La incidencia de efectos secundarios se reportó de la siguiente manera: infecciosos 30-40%, gastrointestinales (diarrea y náusea) 17% y hematológicos (plaquetopenia y neutropenia) < 5%. A los 10 meses, después de un año de tratamiento, en 4 pacientes se observaron efectos secundarios gastrointestinales, que aminoraron mediante

Cuadro 1. Características de los pacientes estudiados

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico	Tratamiento previo	Tiempo de evolución de la glomerulonefritis (meses)
1	16	M	LES	III (*)	Prednisona, ciclofosfamida	60
2	16	F	LES	IIb (*)	Prednisona, ciclofosfamida, azatioprina	72
3	14	F	LES	IIb (*)	Prednisona, ciclofosfamida	48
4	10	F	LES	III (*)	Prednisona, ciclofosfamida	48
5	15	F	Síndrome nefrótico	Mesangioproliferativa difusa	Prednisona, ciclofosfamida	60
6	15	F	Síndrome nefrótico	Glomerulonefritis focal y segmentaria	Prednisona, azatioprina, ciclofosfamida	84
7	12	F	Síndrome nefrótico	Glomerulonefritis focal y segmentaria	Prednisona, ciclofosfamida	84

LES: lupus eritematoso sistémico. * Clasificación OMS³**Figura 1.** Concentraciones séricas de complemento por visita. Pac: paciente; V: visita.**Figura 2.** Intensidad de la albuminuria. Pac: paciente; $p = 0.47$.**Figura 3.** Comportamiento de la creatinina sérica. NL: nefritis lúpica; PMD: proliferación mesangial difusa; GFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

la reducción de la dosis en 20%, como medida protocolizada para tratar los efectos secundarios.¹⁷ Un estudio realizado por Roberti y col. reportó un porcentaje similar para contrarrestar los efectos secundarios gastrointestinales ocasionados por la ingestión de micofenolato de mofetilo.⁹

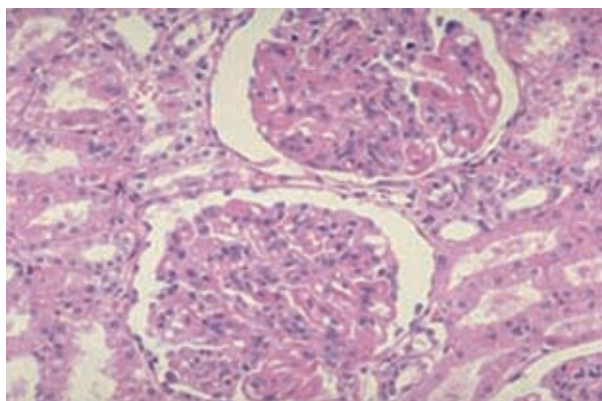


Figura 4. Nefritis lúpica.

Como respuesta al tratamiento, uno de los índices por valorar es el comportamiento de la albuminuria; en la bibliografía existen reportes con remisión parcial o completa y con disminución de la progresión de la insuficiencia renal.^{7,11,12,17,19,20,23-28} Se observó una disminución de la intensidad de la proteinuria en 71% de los pacientes; sin embargo, no se logró –según los criterios preestablecidos– una remisión similar a la reportada por Bayazit y col.

En 28.5% de los pacientes hubo remisión parcial, semejante a la observada en diversos estudios,^{10,17,19,20,24,27} en los que la variedad histológica fue glomerulonefritis membranoproliferativa y glomeruloesclerosis focal segmentaria. Aun cuando no exista una remisión completa, se sabe que la disminución de la intensidad de la proteinuria reduce la velocidad de progresión de la enfermedad. Con base en estudios se ha sugerido mantener hasta por tres años el tratamiento con micofenolato de mofetilo para observar una remisión completa.²⁵ En un estudio en el que se compararon las respuestas al micofenolato de mofetilo y a la combinación de esteroides más ciclofosfamida y azatioprina no hubo diferencia en la tasa de respuesta (15 y 11%, respectivamente) en los primeros 12 meses de tratamiento; sin embargo, sí la hubo a los 24 meses, pues los indicadores de respuesta al micofenolato de mofetilo fueron mayores.²⁹

En este estudio la evolución media de la glomerulonefritis crónica fue de cinco años desde el momento en que se inició el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se observó que 2 pacientes padecieron insuficiencia renal crónica (estadio II): uno con glomerulonefritis membranoproliferativa y otro con nefropatía lúpica

(estadio III). El comportamiento de la enfermedad renal por variedad histológica y enfermedad subyacente tiene un alto porcentaje de insuficiencia renal crónica, como lo mostraron Dooley, Conlon y Baqi³⁰⁻³² en sus estudios de seguimiento de la variedad histológica y del tiempo de evolución al diagnóstico, independientemente del tratamiento establecido.

Una determinación intencionada en los pacientes con glomerulonefritis crónica secundaria a lupus eritematoso sistémico fue el complemento y su comportamiento durante el tratamiento. Se ha demostrado que la hipocomplementemia es un indicador de pronóstico en el curso de la nefropatía lúpica,³³⁻³⁷ que el C4 es un indicador de la actividad renal del lupus eritematoso sistémico y que el C3 es un indicador de la actividad del lupus eritematoso sistémico *per se*. En este estudio la respuesta del complemento durante todo el tiempo de administración del micofenolato de mofetilo mostró una mejoría progresiva, hasta concentraciones séricas normales, en las primeras ocho semanas de tratamiento, igual que lo reportado por Chan y col.¹² Esto se refleja clínicamente porque no hubo actividad extrarrenal de la enfermedad. Con base en C3 la actividad renal, determinada por la proteinuria, demostró –en los pacientes con lupus eritematoso sistémico– disminución de la intensidad de la proteinuria en dos de ellos, remisión parcial en uno y resistencia en otro.

CONCLUSIONES

La respuesta al micofenolato de mofetilo, como alternativa para tratar la glomerulonefritis crónica multirresistente a inmunosupresores, se valora mediante la determinación de la proteinuria; aunque no existió una remisión completa de ésta, sí se observó una disminución evidente de la intensidad, que tiene relación directa con la velocidad de progresión de la enfermedad. La justificación para administrar micofenolato de mofetilo, aun sin lograr una remisión completa, es la disminución de la intensidad de la proteinuria y remisión de la enfermedad si se mantiene hasta por tres años el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

En este estudio la dosis media administrada (30 mg/kg/día) generó efectos gastrointestinales después de 10 meses de tratamiento, que sólo requirieron un ajuste de

dosificación. No se observaron efectos hematológicos ni infecciosos.

En pacientes con glomerulonefritis crónica secundaria a lupus eritematoso sistémico la mejoría en sus concentraciones séricas del complemento puede justificar la administración de micofenolato de mofetilo, como fármaco de primera línea, para controlar los indicadores pronóstico de la enfermedad.

El número limitado de pacientes dificulta la recomendación de una dosis segura; sin embargo, los efectos secundarios y la desaparición de tales efectos, después de ajustar la dosis –sin suspender ni cambiar el medicamento–, le confieren cierta seguridad a la dosis aplicada en este estudio y generan la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo se administre en la dosis indicada, sin rebasar la dosis máxima diaria.

REFERENCIAS

- Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Glomerulopatías primarias. En: Brenner BM. Brenner & Rector's, editor. El riñón. Tratado de Nefrología. Volumen 1. Madrid: Elsevier, 2005.
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. NEJM 1998;339:888-899.
- Badid Ch, Desmouliere A, Laville M. Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1752-1756.
- Roberti I, Reisman L. A comparative analysis of the use of mycophenolate mofetil in pediatric vs adult renal allograft recipients. Pediatr Transplantation 1999;3:231-235.
- Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and micophenolate mofetil-a prospective randomized study. Transplantation 1999;68:1865-1874.
- Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ, et al. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplantation 1995;60:1379-1383.
- Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2003;14:2381-2386.
- Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: A systematic review. Transplant Proc 2004;36:2068-2070.
- Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. Transplant Proc 2002;34:2863-2866.
- Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. Clinical Nephrol 2004;61:25-29.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: Clinical observations. J Am Soc Nephrol 1999;10:833-839.
- Chan TM, Li KF, Tang CSO, Mok MY, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. NEJM 2000;19(343):1156-1162.
- Lewis MJ, D'Cruz D. Adhesion molecules, mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus. Lupus 2005;14:s17-s26.
- 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.
- Sollinger HG. For The US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995;60:225-232.
- 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.
- Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002;61:1098-1114.
- Ziswiler R, Steinmann NK, Kappeler A, Daniel C, et al. Mycophenolic acid: A new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9:2055-2066.
- Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 2004;62:405-411.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology 2002;41:876-882.
- Neumann I, Haidinger M, Jager H, Grutzmacher H, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune disease compared renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2003;14:721-727.
- Virji M, Carter JE, Lirenman DS. Single-center experience with mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplantation 2001;5:293-296.
- Letter to the editor. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. NEJM 2001;344:382-383.
- Ginzler EM, Dooler MA, Aranow C, Kim MY, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. NEJM 2005;21:2219-2228.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. NEJM 2004;350:971-980.
- Kaptinsinou PP, Boletis JN, Skopouli F, Boki KA, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. Rheumatology 2004;43:377-380.
- Chan TK, Tse KCh, Tang CS, Mok MY, et al, for the Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc

- Nephrol 2005;16:1076-1084.
28. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus an overview. *Lupus* 2005;14:s9-s11.
 29. Chan TM, Wong WS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*. 12: 195A, 2001).
 30. Baqi N, Moazami S, Singh A. Lupus nephritis in children: A longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:924-929.
 31. Dooley MA, Hogan S, Jennette JF, Falk RJ. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997;51:1188-1195.
 32. Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:170-175.
 33. Berden JH. Lupus nephritis (Nephrology Forum). *Kidney Int* 1997;52:538-558.
 34. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-1628.
 35. Cameron JS. The long-term outcome of glomerular diseases. In: *Diseases of Kidney*. Schrier RW, Gottschalk CW, editors. 6th ed. Boston: Little, Brown & Co., 1997;p:1965-1969.
 36. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994;45:544-545.
 37. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis: The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992;152:2082-2088.