



Micofenolato en glomerulonefritis primarias

M. A. Frutos, A. Martín-Gómez¹

Servicios de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga y ¹ Hospital de Poniente. Almería

NefroPlus 2009;2(3):10-16.

RESUMEN

Micofenolato es un buen fármaco inmunosupresor que ha supuesto avances en el tratamiento de trasplantes y en nefritis lúpica. En glomerulonefritis primitivas, micofenolato ha demostrado tener una similar eficacia y una menor toxicidad que otros inmunosupresores, con un futuro esperanzador en el tratamiento de estas patologías. Se han obtenido buenos resultados en enfermedad de cambios mínimos, en la que permite reducir la exposición a los esteroides. Los resultados en glomerulonefritis segmentaria y focal y en glomerulonefritis membranosa son menos contundentes. En glomerulonefritis IgA se concentran los estudios más amplios y mejor diseñados, aunque con evidencias dispares.

Palabras clave: Micofenolato. Enfermedad de cambios mínimos. Glomerulonefritis segmentaria y focal. Glomerulonefritis membranosa. Glomerulonefritis mesangial IgA.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Esta revisión se ha realizado mediante una exploración bibliográfica concentrada fundamentalmente en los últimos 9 años en PubMed, Medline y Ovid, y utilizando los términos: micofenolato, mofetil micofenolato, glomerulonefritis (global y cada una en particular) y tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Nunca como en la última década se había avanzado tanto en las alternativas terapéuticas de las glomerulonefritis (GN) primarias. Desde etapas terapéuticas muy agresivas con fármacos implicados en importantes efectos secundarios, a etapas de nihilismo terapéutico en las que parecía que ante casos refractarios a lo ya probado o conocido sólo había que ofrecer terapia sintomática y esperar una evolución predecible hacia estadios de daño renal severo y terapia renal sustitutiva.

Sin embargo, la actualidad presenta un horizonte más optimista, con nuevos fármacos administrados de forma aislada o en combinación, con objetivos que buscan minimizar la proteinuria y alcanzar cualquier grado de remisión o estabilización que mejore el pronóstico de la supervivencia renal y, en consecuencia, mejoren las expectativas vitales del enfermo. En esta línea se vislumbran próximos

avances que, junto con una mejora de los conocimientos sobre patología de los diversos tipos de GN con progresos en biología molecular, permitirán mejoras en la individualización de los tratamientos asignados y de sus resultados (tabla 1).

Los éxitos logrados en supervivencia de trasplante de órganos con recientes inmunosupresores se están trasladando a pacientes con GN primitivas y secundarias en quienes, estudios cada vez con mayor evidencia, permiten considerar al micofenolato (MF) como una apuesta válida y segura¹. El principio activo es el ácido micofenólico que se sintetiza en el hígado tras administrar por vía oral el profármaco micofenolato de mofetilo (MMF) o directamente desde la sal sódica administrada como micofenolato sódico (MFS). Ambos fármacos están disponibles comercialmente, aunque la mayoría de estudios han sido realizados con MMF. Las principales acciones del MF son la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T e inducción de la apoptosis de las células T activadas; además, se ha descrito una capacidad de inhibición de la proliferación de células mesangiales y una menor migración de linfocitos y monocitos al interior del glomérulo, una vez depositados los anticuerpos en el mismo². Su acción es selectiva y reversible sobre linfocitos y monocitos, ya que dependen de esa síntesis *de novo* para obtener nucleótidos de gua-

Correspondencia: Miguel Ángel Frutos Sanz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Carlos Haya.

Avenida Carlos Haya, 82. 29010 Málaga.

miguel.frutos.sspa@juntadeandalucia.es



■ **Tabla 1****Resumen de los estudios más relevantes que han tratado con micofenolato diferentes tipos de glomerulonefritis**

Autor (Ref.)	Tipo de GN	Prot. (g/día)//CrS/CICr	Histología	Tratamientos y dosis (g/día)	Tiempo trat.//se. (meses)	Resultados
Maes (7)	IgA	1,75//1,59	Desfavorable (grado II-IV)	MMF (1,4-2) frente a placebo	36	No DS Prot. Crs peor MMF
Frisch (8)	IgA	2,87//2,7	Desfavorable (glomeruloscl. 41%)	MMF (2) frente a placebo	13//24	No DS Prot. Crs peor MMF
Tang (6)	IgA	1,8//1,59	Favorable (mínima glomeruloscl.)	MMF (1,5-2) frente a IECA/ARA	18	Menor Prot p = 0,003 para MMF. Crs no DS
Chen (5)	IgA	3,1//SD	Desfavorable (grado IV-V)	MMF (1-1,5) frente a P	18	Menor Prot p <0,05 para MMF
Frutos (9)	IgA	2,01//2,1	SD	MMF (1,5-2)	12-18	Menor prot y Crs en 75%
Millar (20)	GNM	9,2//2	SD	MMF (0,5-2) ± P (5 pacientes)	8	50% mejoría Prot. No cambios Crs
Choi (14)	GNM	7,7//1,5	SD	MMF (1-2) + P (11 pacientes)	12	59% menos Prot. No cambios Crs
Polenakovic (21)	GNM	4,4//1,21	Desfavorable (estadios III-IV)	MMF (2)	9	Menos Prot (p <0,05), Crs (NS)
Branten (22)	GNM	8,8//1,8	DS	MMF (2) + P frente a CF + P	12//23	Menos Prot y Crs en ambos
Ballarin (23)	GNM	10,7//1,05	DS	Tac + P ± MMF (1 g/día, 9 pacientes)	12//25	Menos Prot, estabilidad Crs sin DS
Segarra (24)	GNM	7,96//1,9	DS	MMF (1,5-2)	12	Menos Prot, estabilidad Crs
Chan (25)	GNM	5,7//1,07	DS	MMF (2) + P frente a clorambucil + P	6//15	Menos Prot y estabilidad Crs similar
Dussol (26)	GNM	7,85//1,05	DS	MMF (2) frente a no MMF	12	No DS entre ambos
Mendizábal (11)	ECM	> 40 mg/m ² /h// >90 ml/min/1,73 m ²	5/11 evolucionaron a GFS pre-MMF	MMF (1,3/m ²) + pred.	6	Remisión, recidiva similar a CsA
Mendizábal (11)	GFS	> 40 mg/m ² /h// >90 l/min/1,73m ²	DS	MMF (1,3/m ²) + P	6	RC 69%, RP 8%
Gellerman (12)	ECM	> 40 mg/m ² /h// 116 ml/min/1,73 m ²	DS	MMF (1/m ²) + P	24,5	Remisión 83%
Montane (13)	GFS	13 mg/mg (Up/c)// 115 ml/min/m ²	DS	MMF (0,25-0,5/m ²) + P	6//24	Remisión, Crs estable 100%
Choi (14)	ECM	4,11//1,07	DS	MMF (1,5-2) + P (6 pacientes)	9,14	57% remisiones, Crs estable 100%
Choi (14)	GFS	4,46//2,26	DS	MMF (1-2) ± P (12 pacientes)	9,2	44% remisiones, Crs estable 94%
Walkman (15)	ECM	9,93//1,39	Atrofia tubular, fib. intersticial moderada	MMF (1-2) ± P (10 pacientes)	9	64% remisiones
Cattran (16)	GFS	9,1//1,51	DS	MMF (1-2)	6	RP: 44%; RC: 0%
Nagayan (17)	GFS	Up/c 4,5//85 ml/min	DS	MMF (2) + P frente a P	6//16	Remisiones 71 frente a 69%, creat estable

SD: sin datos; Tac: tacrolimus; CF: ciclofosfamida; ECM: enfermedad con cambios mínimos; GSF: glomerulonefritis segmentar y focal; GNM: glomerulonefritis membranosa; IgA: glomerulonefritis mesangial IgA; MMF: micofenolato mofetilo; P: prednisona; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; IECA/ARA: inhibidores de la enzima renina-angiotensina/bloqueantes de los receptores de la angiotensina 2; Crs: creatinina serica (mg/dl); Prot: proteinuria (g/día); DS: diferencia significativa.



nosina, mientras que otros tipos celulares pueden usar otra vía alternativa. Gracias a esta selectividad celular y a su condición exenta de nefrotoxicidad, se puede integrar en pautas de tratamiento prolongadas o reiterativas, aspecto que hasta el presente ningún otro inmunosupresor recomendado en GN había alcanzado.

En esta actualización se tratarán los resultados con MF en los tres tipos de GN más biopsiadas.

MICOFENOLATO EN GLOMERULONEFRITIS IgA

Al ser ésta la GN idiopática más frecuente en todo el mundo, era lógico pensar que MF podría ser una alternativa terapéutica a los resultados discordantes alcanzados en estudios aleatorizados y controlados que indican inmunosupresión agresiva con corticoides y citotóxicos^{3,4}. Tras pequeñas series de casos, se publican varios trabajos bien diseñados con MF en pacientes con GN IgA. El primero de ellos con 62 pacientes de raza china tratados con 1-1,5 g/día de MMF frente a 30-40 mg/día de prednisona oral. A las 72 semanas, el descenso de proteinuria fue mayor y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo menor en el grupo que recibió MMF⁵. Otro estudio también oriental en el que se comparaba MMF con placebo en 24 pacientes con más de un gramo diario de proteinuria mostró una reducción significativa de ésta, así como un descenso de la creatinina sérica sólo en el grupo tratado con MMF. Lamentablemente la proteinuria se incrementó poco después de suspender el MMF⁶.

El estudio de Maes⁷ compara MMF 2 g/día con placebo en 34 pacientes caucásicos seguidos durante 36 meses. Todos recibían fármacos para el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA). En esta serie, la proteinuria de 24 horas al final del estudio no alcanzó diferencias significativas entre el grupo tratado y el control, y la creatinina incluso mejoró ligera, pero significativamente, en el grupo control.

Otro ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego incluyó a 32 pacientes mayoritariamente caucásicos con nefropatía IgA y al menos tres factores de riesgo de progresión a insuficiencia renal. Recibieron MMF 2 g/día o placebo durante un año⁸. Al año de finalizar el tratamiento, el 30% del grupo MMF y el 13% del placebo alcanzaron el objetivo primario definido como incremento mayor del 50% de la creatinina basal, aunque sin significación estadística ($p = 0,4$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a los efectos adversos. Este estudio incluía a pacientes con una media de creatinina de 2,87 mg/dl, proteinuria de 2,7 g/día y datos de cronicidad

en la biopsia, circunstancias que pudieron influir en los escasos beneficios del tratamiento con MMF y que condujeron a una finalización anticipada del estudio. Nuestra aportación en este campo con una serie de 8 pacientes tratados con MMF junto con bloqueo SRA permitió mejorar la proteinuria y el filtrado glomerular sólo cuando el MMF se administraba precozmente en casos menos evolucionados⁹.

Un metaanálisis recientemente publicado¹⁰, que incluye los cuatro estudios de mayor calidad mencionados anteriormente y que agrupa a 168 pacientes, concluye que MF no logra una reducción significativa de la proteinuria (RR = 1,37; IC 95%, 0,79-2,38) ni de la creatinina sérica (RR = 1,19; IC 95%, 0,62-2,25) al final del período de tratamiento. La necesidad de terapia renal sustitutiva tampoco fue diferente entre los grupos tratados con MF y los controles. Es importante destacar que no se apreciaron efectos adversos graves en ninguno de los ensayos analizados.

¿Por qué existen estas contradicciones entre resultados obtenidos en poblaciones étnicas como la china o la caucásica? La respuesta tiene que buscarse en diferencias como estadio de la enfermedad, sexo, exposición al fármaco, control de presión arterial y diferentes dosis o combinaciones de IECA o de ARA; algunas de estas condiciones fueron variables no equilibradas en los diferentes estudios. Un hecho a tener en cuenta en la interpretación de estos resultados es que el tratamiento con MF de todos estos estudios se ha realizado en monoterapia, cuando la mayoría de los regímenes inmunosupresores en las glomerulopatías primarias incluyen una combinación de los mismos, más frecuentemente con esteroides. Por lo tanto, la conclusión sería que «MF en monoterapia» y en enfermedad avanzada no mejora los resultados frente al placebo. Quizá debería abordarse un estudio multicéntrico y multiétnico con pacientes en estadios menos avanzados de nefropatía y con tratamiento combinado, aunque por el coste y el prolongado seguimiento fuera de difícil patrocinio.

MICOFENOLATO EN ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS Y GLOMERULONEFRITIS SEGMENTARIA Y FOCAL

Hasta el momento no se dispone de estudios randomizados ni controlados. La mayoría son series pediátricas que, en ocasiones, agrupan a pacientes con enfermedad de cambios mínimos (ECM) y GN segmentaria y focal (GSF), y en las que las estrategias terapéuticas asocian con frecuencia MF y otros inmunosupresores como segunda línea de tratamiento.



En el trabajo de Mendizábal¹¹ se estudian 11 niños con síndrome nefrótico por ECM, algunos resistentes a ciclofosfamida y todos con recidivas tras haber recibido tratamientos con esteroides o ciclosporina. En esta experiencia, MMF administrado junto a esteroides logra un elevado porcentaje de remisiones completas (RC) que se mantienen tras suspender el tratamiento. También en 13 niños con GSF tratados con prednisona, ciclofosfamida y ciclosporina (CsA), la administración de MMF y esteroides permitió alcanzar RC en nueve (69%) y remisión parcial (RP) en uno¹¹. En otra serie de 6 niños con síndrome nefrótico (SN) recidivante que habían presentado nefrotoxicidad por CsA, la combinación MMF y esteroides logró remisión en 5 de los 6 casos¹². Otra experiencia con MMF en 9 niños con GSF obtuvo remisión en todos (RC en tres y RP en seis), con descenso del 72% en la proteinuria¹³.

Choi et al. asociaron MMF ± esteroides en 7 adultos con ECM corticodependiente o ciclosporinadependiente, alcanzando RP o RC en cuatro. También en 18 adultos con GSF de los que 66% presentaban insuficiencia renal, alcanzando RC en dos y RP en seis, al tiempo que apreciaron estabilización de la creatinina sérica¹⁴. En otra serie multiétnica de 95 pacientes adultos biopsiados, 14 con EMC recibieron MMF como segunda línea de tratamiento tras recidivas. Se consiguió remisión en nueve (64%), que fue completa en cinco y parcial en cuatro¹⁵.

En 18 pacientes nefróticos por GSF estudiados por Cattalan¹⁶ que habían sido corticorresistentes y refractarios también a citotóxicos e inhibidores de la calcineurina, la administración durante 6 meses de MMF produjo una mejoría de la proteinuria del 72% en ocho (44%), manteniéndose al año en la mitad (4/8). En ningún caso se presentaron efectos adversos atribuibles a MMF si bien en varios pacientes recidivó la proteinuria nefrótica tras suspender el tratamiento.

Un estudio reciente con 54 pacientes (21 GNM y 33 GSF) hindúes comparando MMF frente a tratamiento estándar concluye que, a 6 meses de plazo, MMF es tan eficaz como la terapia convencional. En los pacientes nefróticos con GSF la reducción de la proteinuria fue más rápida que la lograda con esteroides¹⁷.

La mayoría de las observaciones sólo han utilizado MMF en pacientes con ECM con frecuentes recidivas, corticorresistentes o corticodependientes, por lo que al recibir MMF junto con otros agentes no se puede acreditar la probada utilidad del mismo. Sin embargo, parece que se puede recomendar MF como una opción válida en pacientes que han tenido efectos adversos con otros inmunosupresores, ya que es al menos tan efectivo como otros fármacos de acreditada toxicidad.

En la actualidad está en marcha un gran ensayo clínico comparando CsA frente a MMF en 138 pacientes (niños y adultos) con GSF corticorresistente que aportará, sin duda, una gran información¹⁸. Mientras tanto, sigue siendo de actualidad la revisión sistemática publicada en NEFROLOGÍA en 2007 sobre la utilidad de diversos inmunosupresores en la GSF del adulto¹⁹, en la cual se preserva el MF como segunda línea de tratamiento.

MICOFENOLATO EN GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Entre los primeros estudios presentados hace casi 10 años, Miller²⁰ agrupa a 16 pacientes diagnosticados de GN membranosa (GNM) con elevado riesgo de progresión a insuficiencia renal (varones, proteinuria nefrótica y creatinina sérica elevada). Habían sido refractarios a tratamientos con esteroides, fármacos citotóxicos y ciclosporina entre otros. La administración de MMF (0,5-2 g/día) durante un tiempo medio de 8 meses permitió alcanzar una situación de RP (descenso de, al menos, el 50% de proteinuria o menos de 2 g/día en total) en seis, sin apreciar descenso del filtrado glomerular. Dos pacientes incluso alcanzaron más tarde la RC. Las complicaciones observadas en este estudio incluyeron molestias gastrointestinales, leucopenia y una infección por varicela zoster en un paciente.

Dos años después se publica el estudio retrospectivo antes comentado¹⁴ con MMF (1-2 g/día durante 12 meses) en 17 pacientes con GNM, 15 de ellos con proteinuria nefrótica y seis con insuficiencia renal. Al igual que en el anterior, la mayoría había recibido tratamientos previos con esteroides, ciclofosfamida o CsA. En el subgrupo de pacientes nefróticos el cociente proteína/creatinina en orina descendió desde 7,8 hasta 2,3. Dos pacientes lograron RC y ocho RP, manteniendo creatinina sérica estable. Un paciente desarrolló leucopenia, otro gastritis erosiva y un tercero neumonía.

Otro estudio observacional con 8 pacientes con proteinuria nefrótica e insuficiencia renal, tres de ellos no respondedores a esteroides, anticalcineurínicos o ciclofosfamida, consiguió con MMF (2 g/día durante 9 meses) un descenso de la proteinuria desde rango nefrótico a cifras inferiores a 2 g/día²¹.

Un estudio europeo de 64 pacientes diagnosticados de GNM comparó MMF (n = 32, 2 g/día) frente a ciclofosfamida oral (n = 32 controles históricos, 1,5 mg/kg/día) durante un año, ambos en tratamiento coadyuvante con esteroides. Los dos grupos consiguieron reducciones similares y significativas de proteinuria, con más del



70% sin síndrome nefrótico al cabo del año, así como de la función renal. Sin embargo, tras la suspensión de los fármacos, el grupo que había sido tratado con MMF presentó mayor tasa de recidivas. Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos de tratamiento²². En la valoración de este estudio habría que tener en cuenta el fuerte impacto de los corticoides y que el tratamiento antihipertensivo no fuera estandarizado.

En España, dos estudios han valorado al MMF en la GNM. Ballarín et al.²³ estudian a 21 pacientes en los que se intenta inducir una remisión de la proteinuria con esteroides y tacrolimus (0,05 mg/kg), añadiendo a los 3 meses MMF (1 g/día y variando la dosis para mantener niveles de 2-4 mg/l) sólo en aquellos casos con proteinuria superior a 1 g/día. La serie estaba integrada por pacientes con CICr superior a 60 ml/min y de alto riesgo (varones, proteinuria media superior a 10 g/día). Tras un año de tratamiento se suprimió la terapia inmunosupresora en ambos grupos de forma gradual en 3 meses. Ocho pacientes quedaron en RC (dos habían recibido MMF) y siete en RP (tres habían sido tratados con triple terapia). En un seguimiento posterior de 23 meses tras suspender los tratamientos en el 73,3% de los pacientes había recidivado la proteinuria. Segarra et al.²⁴ tratan con MMF (1,5-2 g/día) como alternativa de rescate a un grupo de 21 pacientes con GNM que seguían nefróticos pese a realizar tratamientos previos. En 11 de ellos (52%) se consiguió la RP en una mediana de tiempo de 65 días. Los autores concluyen que la monoterapia con MMF en pacientes con GN primitivas refractarias a otros tratamientos obtiene un moderado descenso en la proteinuria en el 50% de los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas. La respuesta antiproteinúrica fue mayor en los casos con síndrome nefrótico y filtrado glomerular conservado, y precisa de un mantenimiento del fármaco.

Chan et al. realizaron en su población un estudio prospectivo y aleatorizado²⁵, en el que compararon prednisona más MMF (2 g/día, n = 11) con meses alternos de clorambucil y prednisona (pauta modificada de Ponticelli, n = 9). El tratamiento se mantuvo 6 meses y el seguimiento, 15 meses. Las RC y las RP fueron similares en ambos grupos (del 27 y del 36% para el grupo tratado con MMF y del 33 y el 33% para el grupo tratado con clorambucil). El tiempo medio en alcanzar la remisión fue similar (4,9 meses en el grupo de MMF y 6,0 meses en el grupo de clorambucil). Dos años después, la tasa acumulada de recidivas fue del 23% y el grupo tratado con clorambucil presentó una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente leucopenia.

Por último, Dussol et al.²⁶, en un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, valoran el MMF

en monoterapia (2 g/día durante un año) en 19 pacientes con GNM, comparados con un grupo control (n = 17). Ambos recibieron inhibidores IECA/ARA. La RC se alcanzó en 3 pacientes (uno del grupo de MMF y dos en el grupo control) y RP en 11 pacientes (seis en el grupo de MMF y cinco en el grupo control). La función renal continuó siendo estable en ambos grupos, concluyendo que con este pequeño número de pacientes y durante un seguimiento de sólo 12 meses MMF no consiguió aumentar la tasa de RC o de RP en este tipo de GN.

Así, y tras valorar las experiencias terapéuticas actuales, MF en la GNM parece aportar una respuesta similar a la combinación de esteroides y citotóxicos logrando, en casos difíciles de medio o alto riesgo de progresión y refractarios a casi todo, reducciones significativas de la proteinuria con descenso en la sintomatología hipoalbuminémica y probable mejor pronóstico del filtrado glomerular a medio o largo plazo. Sin embargo, estos beneficiosos efectos son transitorios, ya que las recidivas son la norma cuando finalizan los períodos de tratamiento. Por ello, y tomando como ejemplo el trasplante renal, quedaría por definir el tiempo de mantenimiento de la terapia con MF, debiendo primero definir el tipo de pacientes susceptibles de recibir terapia de larga duración. En las Guías de Práctica Clínica se reserva su uso para los no respondedores o que presentan contraindicación para recibir ciclosporina, tacrolimus o ciclofosfamida, así como para los que presentan signos de progresión o cronicidad establecida.

CONCLUSIONES

MF es un buen inmunosupresor que ha mejorado los resultados en pacientes sometidos a trasplantes con buena tolerancia. Su eficacia en enfermedades renales sólo ha sido demostrada con evidencias en la nefritis lúpica. En las GN primitivas, MF se ha administrado a pacientes recidivantes o no respondedores. Aun en esas peculiares condiciones, MF ha demostrado poseer una similar eficacia y una menor toxicidad que otros inmunosupresores, lo que supone un futuro esperanzador en el tratamiento de estas patologías. En resumen, se han obtenido prometedores resultados en la ECM, en la que permite reducir exposición a los esteroides. Los resultados en GSF y GNM son menos contundentes. En GN IgA es en la que se concentran los estudios más amplios y mejor diseñados, aunque con evidencias dispares, probablemente por la heterogeneidad y circunstancias de los pacientes tratados, por lo que son necesarios nuevos ensayos que identifiquen en qué pacientes los beneficios terapéuticos son mayores.



Puntos clave

1. Micofenolato es un inmunosupresor eficaz y bien tolerado, ampliamente utilizado con éxito en trasplante de órganos. Estas características ofrecen ventajas en el tratamiento de algunas glomerulonefritis primitivas.
2. En la enfermedad de cambios mínimos recidivante o resistente a esteroides los resultados apuntan a que micofenolato permite reducir la exposición a esteroides.
3. En la hialinosis segmentaria y focal algunas series de casos demuestran un beneficio durante el tiempo de tratamiento con micofenolato, si bien la recidiva es frecuente al suspender el fármaco.
4. En la glomerulonefritis membranosa con afectación de la función renal micofenolato aporta resultados similares a la combinación de esteroides y citotóxicos.
5. En la glomerulonefritis mesagial IgA es en la que se concentran los estudios más amplios, aunque la heterogeneidad de los pacientes y el momento de iniciar el tratamiento han concluido en evidencias dispares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract* 2009;5:132-42.
2. Allison AC, Eugui EN. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.
3. Pozzi C. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:157-63.
4. Appel G, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006;69:1939-44.
5. Chen X, Wu J, Zhang Y, Liu S, Tang L. 72 weeks follow-up study of effects of mycophenolate mofetil on IgA nephropathy. *JASN* 2001;12:66A.
6. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802-12.
Uno de los pocos que, con un número considerable de pacientes (n = 40), utiliza MF en muestras histológicas no desfavorables (esclerosis mínima), bien diseñado. Predice el uso del MF como primera línea de tratamiento.
7. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomised study. *Kidney Int* 2004;65:1842-9.
8. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:2139-45.
9. Frutos MA, López V, Alférez MJ, Aranda P. Micofenolato mofetil en la glomerulonefritis IgA de alto riesgo. *Nefrología* 2005;25:387-92.
10. Xu G, Tu W, Jiang D, et al. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009;29:362-7.
11. Mendizábal S, Zamora I, Berdel O, et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:914-9.
12. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:101-4.
13. Montane B, Abitbol C, Chandar J, et al. Novel therapy of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:772-7.
14. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular disease. *Kidney Int* 2002;61:1098-14.
46 pacientes con diversos tipos de glomerulonefritis resistentes a otros tratamientos, multirracial. Evalúan principalmente la evolución de la creatinina sérica y proteinuria tras el tratamiento con MF.
15. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
77 pacientes con sólo enfermedad por cambios mínimos, en los que, tras corticorresistencia o corticodependencia, se valora la eficacia de MF y otros inmunosupresores, grupo pionero (Appel), bien diseñado.
16. Cattran DC, Wang MM, Appel G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62:405-11.
17. Nagayam LS, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23:1926-30.
18. Middleton J, Thomas DB, Kaskel F, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: the need for improved treatment options and the basis for the ongoing NIH clinical trial. [http://www.nephrologyrounds.org/crus/NephUS04_07.pdf]. Último acceso 16 de julio de 2009.



■ TEMAS MONOGRÁFICOS

19. Quereda C, Ballarín J, Galeano C, García-López F, Praga M. Tratamiento inmunosupresor de la glomerulonefritis segmentaria y focal del adulto: una revisión sistemática. *Nefrología* 2007;27:249-60.
20. Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J, et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:250-6.
21. Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S. Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1233-4.
22. Branten AJ, Buf-Veriejken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007;59:248-56.
23. Ballarín AJ, Poveda R, Ara J, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3196-201.
24. Segarra A, Amoedo ML, Martínez-García JM, et al. Efficacy and safety of «rescue therapy» with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis-A multicenter study. *Nephrol Dial Transp* 2007;22:1351-60.
Un total de 98 pacientes con diferentes tipos de glomerulopatías primarias, que no habían respondido a otros inmunosupresores. El tratamiento con micofenolato proporcionó diversos grados de remisión en la mitad de los pacientes, en mayor medida en los que tenían mejor filtrado glomerular.
25. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephritic syndrome. *Nephrology* 2007;12:576-81.
26. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomised controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:699-705.

