



# Micofenolato mofetil en la glomerulonefritis IgA de alto riesgo

M. A. Frutos, V. López, M. J. Alférez y P. Aranda

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

## RESUMEN

La glomerulonefritis mesangial IgA (GMiGA) es la glomerulonefritis primitiva con mayor incidencia entre las actualmente biopsiadas y con un pronóstico sobre la función renal malo para algo más de un tercio de los pacientes. En la actualidad, no hay un tratamiento reconocido como de probada utilidad para la GMiGA. Estudios recientes han mostrado cierto beneficio en pacientes con GMiGA tratados con micofenolato mofetil (MMF) sobre todo en aquellos hipertensos con insuficiencia renal y proteinuria; sin embargo, otros autores no coinciden en su utilidad.

El presente estudio incluyó a ocho pacientes mayores de 18 años diagnosticados de GMiGA primitiva mediante biopsia renal y con amplio seguimiento en un único hospital. Todos recibían tratamiento con inhibidores de la enzima convertora de angiotensina I o bloqueantes receptores de angiotensina II. La decisión de administrar MMF como tratamiento compasivo se basó en la presencia de datos analíticos que sugerían la presencia de una forma potencialmente grave de GMiGA con elevado riesgo a corto-medio plazo de evolucionar a IRC.

Dos pacientes con insuficiencia renal avanzada al inicio del tratamiento con MMF lo recibieron tres y dos meses respectivamente y fue suspendido por ineficaz ante la progresión de la insuficiencia renal y mayores edemas. En los seis restantes, el tiempo medio de administración de MMF fue de 15 meses (10-18 meses). La concentración media de creatinina sérica (mg/dl) pasó de  $1,82 \pm 0,47$  a  $1,55 \pm 0,41$  ( $p = 0,04$ ). Asimismo, se observó un descenso significativo de la pérdida de proteínas en orina de 24 horas (g/día) desde  $1,95 \pm 1,35$  a  $0,77 \pm 0,58$  ( $p = 0,02$ ). Los resultados mostrados aquí permiten comentar que en algunas circunstancias el tratamiento con MMF a pacientes con GMiGA y estadios iniciales de insuficiencia renal, estabiliza la enfermedad y disminuye la proteinuria. Con la debida cautela al tratarse de un pequeño número de casos y de un estudio no controlado con placebo, se puede concluir que la administración de MMF a pacientes con GMiGA es bien tolerado y podría ser de utilidad en casos de GMiGA con alteraciones analíticas que presagiaran mal pronóstico.

Palabras clave: **Glomerulonefritis IgA. IRC. Proteinuria. Micofenolato mofetil.**

---

**Correspondencia:** Dr. Miguel A. de Frutos Sanz  
Servicio de Nefrología  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya  
Avda. Carlos Haya, 82  
29010 Málaga  
E-mail: [mangel.frutos.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:mangel.frutos.sspa@juntadeandalucia.es)

## MYCOPHENOLATE MOFETIL IN HIGH RISK IgA GLOMERULONEPHRITIS

### SUMMARY

*Mesangial IgA glomerulonephritis (MlgAGn) is the most common biopsied primary glomerulonephritis worldwide, with a poor long-term prognosis for renal function in over a third of all patients. No proven therapy currently exists for MlgAGn. Recent studies have suggested some benefit with mycophenolate mofetil (MMF), especially in hypertensive patients with kidney failure and proteinuria, though other studies have failed to corroborate these findings. We report eight adult patients with biopsy proven MlgAGn followed in a single hospital. They all received angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.*

*Compassionate use of MMF was based on the presence of clinical and analytical data suggesting a high risk of short- to medium-term progression to chronic renal failure. MMF treatment was stopped after two and three months in two patients who had advanced renal failure at the start of therapy because of disease progression and greater fluid retention. Several months later they both required dialysis and kidney transplantation. The mean duration of MMF therapy in the other six patients was 15 (range: 10-18) months. The mean serum creatinine concentration fell from  $1.82 \pm 0.47$  to  $1.55 \pm 0.41$  mg/dl ( $p = 0.04$ ). Protein loss in 24-hour urine collection fell from  $1.95 \pm 1.35$  to  $0.77 \pm 0.58$  g/day ( $p = 0.02$ ).*

*These results in this low number of patients showed that treatment with MMF in high-risk patients with MlgAGn and early stage kidney failure generally stabilized the disease and reduced proteinuria. MMF was well tolerated and may be of some benefit in a subgroup of patients with MlgAGn and a poor prognosis.*

**Key words: Glomerulonephritis. Chronic Renal Failure. Proteinuria. Mycophenolate mofetil.**

La glomerulonefritis mesangial IgA (GMiGA) es la afectación glomerular primaria más frecuentemente biopsiada en España. Del total de nuevas biopsias renales en adultos recogidas en el Registro Español de Glomerulonefritis en 2003, el 16,0% fueron GMiGA<sup>1</sup>. Los mecanismos de inicio y desarrollo de esta enfermedad no están completamente establecidos y el depósito a nivel mesangial del subtipo IgA<sub>1</sub> es la evidencia principal de la enfermedad renal.

Las propiedades cualitativas de la IgA<sub>1</sub> polimérica han despertado elevado interés entre los mecanismos patogénicos de la neuropatía, centrándose principalmente en las alteraciones del patrón de glicosilación de la IgA<sub>1</sub><sup>2</sup>. Además, agentes respiratorios, infecciones gastrointestinales y antígenos alimentarios podrían iniciar el desarrollo de la enfermedad renal<sup>3</sup>. En la actualidad, no hay un tratamiento curativo de probada utilidad para la GMiGA y la decisión de escoger entre diferentes opciones terapéuticas no siempre está soportada por evidencia científica<sup>4,5</sup>. Un tercio de

los nuevos pacientes con GMiGA tendrán mal pronóstico y desarrollarán dos o tres décadas más tarde insuficiencia renal<sup>6</sup>. En casos que reúnan criterios de severidad, la decisión de tratar parece lógica y es preciso huir del nihilismo tradicional que consideraba a esta entidad como sin tratamiento.

Algunas experiencias<sup>7-9</sup> han mostrado cierto beneficio en pacientes con GMiGA tratados con micofenolato mofetil (MMF) sobre todo en aquellos con insuficiencia renal y proteinuria. Sin embargo, otros estudios no han aportado datos tan contundentes<sup>10,11</sup>. El mejor conocimiento actual del MMF como tratamiento común a múltiples pautas inmunosupresoras en trasplantados y su buen perfil de tolerancia, anima a probar su utilización en casos de GMiGA con características que hagan considerar una acelerada evolución hacia la insuficiencia renal.

El objetivo principal del estudio fue mejorar o estabilizar el funcionalismo renal con referencia al filtrado glomerular y proteinuria.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue prospectivo, abierto y no controlado y se inició en enero de 2001. Incluye ocho pacientes mayores de 18 años (5 V y 3 M) diagnosticados de GMIgA primitiva mediante biopsia renal y con amplio seguimiento en un único hospital. Todos recibían previamente tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o bloqueantes de receptores angiotensina II (ARA-II).

Tres pacientes habían recibido tratamiento previos con inmunosupresores; dos con prednisona y ciclosporina y uno prednisona y ciclofosfamida, aparentemente sin resultados. El tiempo entre estos tratamientos inmunosupresores y la administración de MMF fue en todos superior a 6 meses. La decisión de tratar con MMF se basó en la presencia de datos analíticos que sugerían una forma potencialmente grave de GMIgA (insuficiencia renal con CICr menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal o bien la presencia de proteinuria superior a 1 g/día en varias muestras consecutivas) con elevado riesgo a corto-medio plazo de evolucionar a IRC. La administración de MMF se hizo como tratamiento compasivo con arreglo a la legislación vigente y tras la firma de consentimiento informado.

Siete presentaban hipertensión arterial controlada con IECAs (habitualmente lisinopril 10-40 mg/día) o ARA-II (habitualmente losartán 50-150 mg/día) durante todo el tiempo de administración de MMF. En principio el tratamiento con MMF se mantendría entre 12 y 18 meses según respuesta y tolerancia.

Los puntos clave del estudio eran evolución del filtrado glomerular y proteinuria. El MMF se adminis-

tró a dosis de 1,5 g día en los pacientes con peso menor de 65 kg y 2 g día en los de peso superior. No se cuantificaron los niveles sanguíneos de MMF durante el estudio. Durante los primeros 3 meses se realizaron controles quincenales de leucocitos y se les instruyó acerca de disminución o supresión del MMF en caso de efectos gastrointestinales adversos, fiebre o sospecha de infección. Cada 3 meses se realizaba analítica completa en sangre y orina de 24 horas además de la medida de presión arterial. Dos pacientes con insuficiencia renal importante (grado 3) recibieron MMF tres y dos meses respectivamente siendo suspendido ante la progresión de la insuficiencia renal y mayores edemas. Estos dos pacientes precisaron 8 y 11 meses después respectivamente, tratamiento con hemodiálisis y trasplante renal. En los seis meses restantes el tratamiento fue bien tolerado durante períodos entre 10 y 18 meses.

En el momento de cerrar este estudio, dos pacientes continúan recibiendo MMF. En el análisis estadístico de los datos se utilizó programa SSPS. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DS). De acuerdo con la distribución de valores se utilizó el test de Wilcoxon para comparar datos pareados al inicio y final del tratamiento.

## RESULTADOS

La evolución gráfica del filtrado glomerular según el valor medio del medido con orina de 24 horas y el calculado por la fórmula de Cockroft-Gault se muestra en la figura 1. La tabla I muestra detalles de los dos pacientes que recibieron MMF menos de

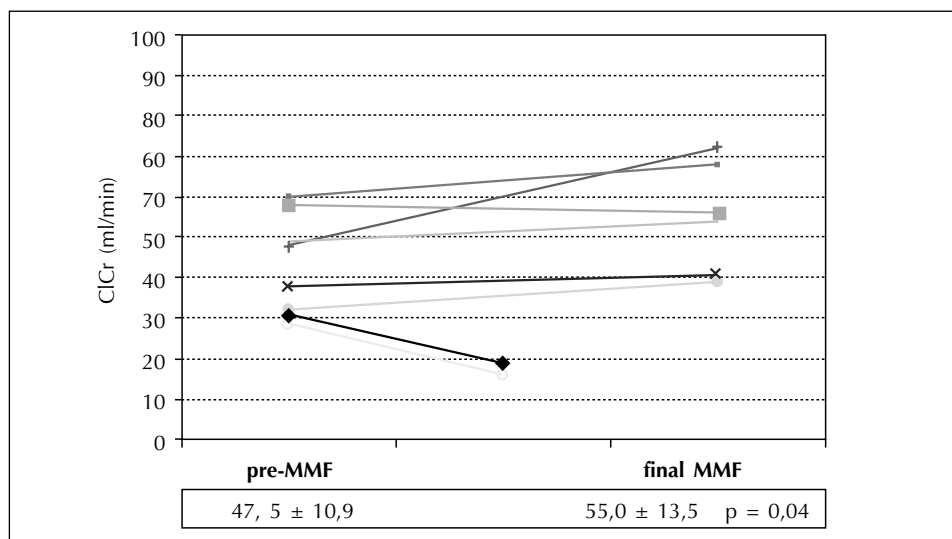


Fig. 1.—Valores de aclaramiento de creatinina (CICr) expresado en ml/min al comienzo y final del tratamiento con MMF.

**Tabla I.** Pacientes que no completaron tratamiento con MMF

Paciente	Edad (años)	HTA	Duración enfermedad (meses)	Cr inicio (mg/dl)	Cr final (mg/dl)	Proteinuria inicio (g/día)	Proteinuria final (g/día)	Meses tratamiento MMF	Situación actual
#1	19	SÍ	90	2,8	3,6	2,0	2,8	3	TR
#2	52	SÍ	59	3,1	4,7	2,5	2,8	2	HD

tres meses. En estos pacientes la decisión de suspender el tratamiento fue por progresión manifiesta de la IRC con mayores edemas y proteinuria. Uno de ellos presentó además dos episodios de intolerancia digestiva.

Los seis pacientes restantes se muestran agrupados en la tabla II. Todos recibieron el tratamiento sin problemas destacables. Ninguno de los pacientes presentó leucopenia y tan solo uno, molestias digestivas con náuseas y diarrea que precisó de suspensión de la medicación durante 6 días y reinició esta dosis de 1.500 mg con buena tolerancia. En ningún caso existieron complicaciones infecciosas tipo citomegalovirus, herpes o bacterianas.

La evolución de la creatinina sérica y proteinuria se expresa en la tabla II. La concentración media de creatinina sérica (mg/dl) pasó de  $1,82 \pm 0,47$  a  $1,55 \pm 0,41$  ( $p = 0,04$ ). Asimismo se observó un descenso significativo de la pérdida de proteínas en orina de 24 horas (g/día) desde  $1,95 \pm 1,35$  a  $0,77 \pm 0,58$  ( $p = 0,02$ ).

No se encontraron diferencias entre otros parámetros analizados al inicio y al final de período de tratamiento con MMF (inmunoglobulinas, fracciones complemento C3 y C4, hematocrito, hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas), excepto para las concentraciones de albúmina sérica que mostraron un significativo ascenso desde  $36,6 \pm 1,2$  a  $39,5 \pm 2,0$  ( $p = 0,04$ ).

La TA estuvo bien controlada en todos los pacientes y normotensos o hipertensos mantuvieron

tratamiento con IECA o ARA-II durante todo el tiempo de administración de MMF.

## DISCUSIÓN

Los resultados mostrados en el presente estudio permiten interpretar que en algunas circunstancias el tratamiento con MMF en pacientes con GMlgA y estadios iniciales de insuficiencia renal estabiliza la enfermedad y disminuye la proteinuria. Similares resultados habían sido comunicados en artículos de pequeña casuística y con diferentes diseños<sup>8,9</sup>. En la mayoría de ellos, la administración de MMF redujo significativamente la proteinuria al tiempo que mejoraba o estabilizaba el filtrado glomerular.

Con la experiencia del presente estudio se aprecian dos perfiles, según el grado de insuficiencia renal al inicio del tratamiento con MMF. Pacientes con IRC estadios 3 ó 4 son los que no muestran utilidad, si bien al menos en el presente estudio no han podido mantener el tratamiento con MMF. Los dos pacientes con IRC avanzada, ésta progresó necesitando diálisis. Esta evolución tiene cierta lógica habida cuenta de que la mayoría de las lesiones glomerulares solo regresarán si se encuentran en estadios primitivos con mínima o moderada fibrosis y con bajo porcentaje de glomérulos esclerosados.

Todos los pacientes excepto uno, eran hipertensos y recibían tratamiento antihipertensivo que entre otros incluían IECA o ARA-II. Con uno o varios an-

**Tabla II.** Resumen características y resultados de los pacientes tratados con MMF

Paciente	Edad (años)	HTA	Duración enfermedad (meses)	Cr inicio (mg/dl)	Cr final (mg/dl)	Proteinuria inicio (g/día)	Proteinuria final (g/día)	Tratamiento MMF (meses)	Situación actual
#3	29	SÍ	72	1,4	1,4	2,1	0,5	18	FIN MMF
#4	31	SÍ	136	1,4	1,3	2,2	0,9	18	FIN MMF
#5	27	SÍ	59	2,3	2,2	2,4	1,6	16	FIN MMF
#6	59	SÍ	10	2,5	1,9	4,1	1,2	18	FIN MMF
#7	31	NO	10	1,7	1,1	0,4	0	10	MMF
#8	30	SÍ	120	1,6	1,4	0,6	0,4	12	MMF
media $\pm$ DS	34,5 $\pm$ 12,1		67,3 $\pm$ 52,3	1,82 $\pm$ 0,47	1,55 $\pm$ 0,41	1,95 $\pm$ 1,35	0,77 $\pm$ 0,58	15,3 $\pm$ 0,58	
p					0,04		0,02		

tihipertensivos, las cifras de TA permanecían dentro de valores normales-bajos según las recomendaciones más recientes que buscan además del control de la proteinuria, cierto grado de nefroprotección. Praga y cols., observan menor deterioro de la función renal en la evolución a 6 años de un grupo de GMIgA tratadas con enalapril<sup>12</sup>. Similares resultados han sido proporcionados por Nakao en una serie de 131 pacientes con IgA tratados en combinación con IECA y ARA-II<sup>13</sup>, por lo que la combinación de estos dos fármacos parece de superior utilidad a la de cada uno por separado<sup>14</sup>.

Ninguno de los pacientes de esta serie fue sometido a amigdalectomía, actuación recomendada con más entusiasmo en grupos orientales<sup>15</sup>.

El reciente trabajo de Maes<sup>11</sup> sobre la utilidad de MMF en la GMIgA es el más completo y de mejor diseño. Sus resultados tras 3 años de tratamiento consecutivo con MMF no muestran efectos significativos sobre la función renal o proteinuria. Sin embargo, tal como declaran sus autores, estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que los pacientes no habían sido tratados previamente con IECA/ARAI con lo que el estudio podría tener un cierto sesgo al coincidir posteriormente los efectos del MMF y el de los IECA/ARAI que son tratamientos que no deberían faltar en ninguna glomerulonefritis con proteinuria<sup>16</sup>. Además este estudio no aporta conclusiones acerca de si en estadios iniciales de la GMIgA, la administración de MMF pudiera tener efectos favorables, tal como ha quedado demostrado en modelos experimentales<sup>17</sup>.

El tratamiento con MMF y la acción de su metabolito activo el ácido micofenólico, ha peritado probar en modelos animales con insuficiencia renal adquirida, que la función renal residual se vería favorablemente afectada en los animales tratados<sup>8</sup>. El mecanismo de acción en la GMIgA no está claramente definido. El ácido micofenólico, metabolito activo del MMF, consigue bloquear la síntesis de novo de purinas y la proliferación de monocitos y linfocitos T y B activados. Además se ha comprobado, al menos en trasplantados, que disminuye la glicosilación de moléculas de adhesión y la migración leucocitaria a zonas de inflamación. Su cualidad de inmunosupresor de acción reversible a través de la formación de anticuerpos desde linfocitos B activados es una condición muy valorada en su mecanismo de acción. Como datos relevantes que pudieran tener aplicación en su efecto en la GMIgA destacar que la administración de MMF ha provocado inhibición de la proliferación y producción de matriz mesangial inducida por suero bovino fetal o TGF- $\beta$ <sup>19</sup>.

La recidiva de GMIgA tras el trasplante es un hecho ampliamente comunicado<sup>20</sup>. Pautas de inmu-

nosupresión con MMF podrían enlentecer la progresión de la recidiva de la GMIgA<sup>21</sup> o incluso se han comunicado casos de regresión de los depósitos mesangiales de IgA en el riñón donante en trasplantados tratados con MMF.

La pregunta sobre que tipo de pacientes con GMIgA y en que momento estaría indicado el uso de MMF es difícil de contestar. La lenta evolución hacia la IRC de los pacientes con este diagnóstico hace necesario estudios multicéntricos que incluyan un gran número de pacientes en cada cohorte. Por el momento, resulta complicado intuir en estadios iniciales de GMIgA los casos de mal pronóstico antes que factores conocidos como HTA severa, proteinuria, disminución del GFR o severidad histológica sean evidentes. Aunque la tolerancia de MMF ha sido buena en este estudio, no se deben ocultar los riesgos que una inmunosupresión mantenida pueden representar para el futuro de estos pacientes y que son elementos a valorar en el momento de la indicación para que así conste en el consentimiento informado.

No se ha considerado de utilidad la medida de las concentraciones séricas de MMF en orden a facilitar un ajuste en la dosificación. La monitorización de fármacos inmunosupresores en trasplantados en un tema que está en revisión, al menos cuando los trasplantes han alcanzado una situación estable<sup>22</sup>. La elección de una dosificación entre 1.500 y 2.000 mg día fue determinada por anteriores estudios y porque en el trasplante renal ha sido la que ha proporcionado mayor beneficio y mejor tolerancia.

Otros tratamientos que han sido presentados como de utilidad en la IgA severa incluyen la cortisona como potente antiinflamatorio. La valoración de los datos mostrados por Pozzi en pacientes con GMIgA con proteinurias entre 1 y 3,5 g/día y creatinina sérica menor de 1,5 mg/dl muestran cierto beneficio a cinco años en la función renal y proteinuria del grupo tratado<sup>23</sup>. En casos graves de pacientes con GMIgA e insuficiencia renal rápidamente progresiva la combinación de esteroides e inmunosupresores tipo ciclofosfamida ha mostrado también utilidad<sup>24</sup>. Sin embargo, los efectos adversos de dosis elevadas o prolongadas de corticoides son riesgos a considerar.

Finalmente, experiencias favorables de pautas de inducción y mantenimiento con MMF en la nefritis lúpica<sup>25,26</sup> o en recidivas<sup>27</sup> así como en otras glomerulonefritis corticodependientes<sup>28</sup> y modelos experimentales de nefritis lúpica inducida<sup>29</sup>, el uso de MMF se está introduciendo progresivamente como alternativa terapéutica a considerar tanto por sus efectos favorables como por su buen perfil de tolerancia.

A modo de conclusión y con la debida cautela al tratarse de un pequeño número de casos, la administración de MMF a pacientes con GMlgA es bien tolerada y podría ser administrada a pacientes con alteraciones analíticas que sugirieran mal pronóstico, todo ello a la espera de mayor experiencia en el tema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.senefro.org>
2. Coppo R, Amore A: Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int* 65: 1544-1547, 2004.
3. Kim MJ, Hong SP: Immunological aspects of IgA nephropathy. *Nephrology* 3: 55-61, 1997.
4. Ballardie FW: IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1041-1046, 2004.
5. Alexopoulos E: Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 65: 341-355, 2004.
6. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347: 738-748, 2002.
7. Julian BA, Novak J: IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 171-179, 2004.
8. Tang S, Leung JCK, Tang AWC, Ho YW, Chan LYY, Chan TM, Lai KN: Abstract *Am Soc Nephrol* (SU-PO986), 2003.
9. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sotihinathan Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098-1114, 2002.
10. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G: Mycophenolate mofetil vs placebo in patients at high risk for progressive IgA nephropathy: a double blind RCT. *Abstract Am Soc Nephrol* (SU-PO987), 2003.
11. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, Van Damme B, Vanrenterghem YF: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomised study. *Kidney Int* 65: 1842-1849, 2004.
12. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomised and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 14: 1578-1583, 2003.
13. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
14. Luño J: Efecto del tratamiento combinado con IECAs y ARAs sobre la proteinuria y función renal en pacientes con glomerulonefritis crónica. *Nefrología* 22 (Supl. 2): 41-43, 2002.
15. Xie Y, Xiangmei C, Nishi S, Narita I, Gejyo F: Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsilectomy. *Kidney Int* 65: 1135-1144, 2004.
16. Praga M: Tratamiento de la glomerulonefritis crónica. *Nefrología* 18 (Supl. 6): 52-61, 1998.
17. Fujihara CK, Noronha IL, Malheiros DM: Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 11: 283-290, 2000.
18. Romero R, Rodríguez-Iturbe B, Parra G, González L, Herrera Acosta J, Tapia E: Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 55: 945-955, 1999.
19. Dubus I, Vendrely B, Christophe I, Laboyrie JP, Delmas Y, Bonnet J, Combe C: Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Internat* 62: 857-867, 2002.
20. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ: Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 347: 103-109, 2002.
21. Nowack R, Birck R, Van der Woude FJ: Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 349: 774, 1997.
22. Cox VC, Ensom MHH: Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? *Therap Drug Monitor* 25: 137-157, 2003.
23. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 883-887, 1999.
24. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R: Crescentic proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1321-1329, 2003.
25. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AKM, Tong MKL, Chan KW, Lai KN: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
26. 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* 350: 971-980, 2004.
27. Álvarez L, Rivera F, Gil CM, Jiménez del Cerro LA, Olivares J: Micofenolato mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología* 22: 24-32, 2002.
28. Noroña B, Valentín M, Gutiérrez E, Praga M: Tratamiento del síndrome nefrótico córtico-dependiente por lesiones mínimas con micofenolato mofetil. *Nefrología* 24: 79-82, 2004.
29. Ramos MA, Piñera C, Setién MA, Buelta L, De Cos MA, De Francisco ALM, Merino R, Arias M: Modulation of antibody production by mycophenolate mofetil: effects on the development of SLE in (NZB x NZW)F1 mice. *Nephrol Dial Transplant* 18: 878-883, 2003.