



Micofenolato mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes con fracaso, intolerancia o recidivas tras tratamiento con esteroides y ciclofosfamida

S. Suría y M. D. Checa

Nefrología. Hospital Insular de Gran Canaria.

RESUMEN

La asociación de Esteroides orales y Ciclofosfamida intravenosa en bolos, es la pauta terapéutica más aceptada en la Nefritis Lúpica severa. Los efectos secundarios, así como los casos de falta de respuesta y recidivas han hecho que se busquen otras alternativas terapéuticas. El Micofenolato Mofetil se ha mostrado eficaz en estos casos. Hemos estudiado la evolución, a lo largo de 12 meses, de 28 pacientes afectados de Nefritis Lúpica clase III ($n = 3$), IV ($n = 22$) y V ($n = 3$), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, con edad de $38,1 \pm 11,4$ años, todos presentaban proteinuria y en la mitad de ellos era mayor de $3,5$ g/24 horas, la creatinina sérica fue $1,4 \pm 0,8$ mg/dL. Habiendo sido tratados inicialmente con esteroides y Ciclofosfamida intravenosa en bolos, habían presentado falta de respuesta ($n = 21$), recidivas frecuentes ($n = 6$), o efectos secundarios adversos ($n = 1$). Todos ellos han sido tratados, durante 12 meses, con Micofenolato Mofetil con dosis de 1.000 a 2.000 mg/día asociado a esteroides o Ciclosporina durante un año. Cuatro pacientes abandonaron el tratamiento antes de finalizar el periodo. Observamos incremento de albúmina sérica $3 \pm 0,8$ vs $3,9 \pm 0,5$ g/dL, $p < 0,01$ descenso de la proteinuria en 24 horas ($4,2 \pm 2,6$ vs $1,8 \pm 2,2$ g) $p < 0,05$. Las fracciones del complemento mejoraron. C3 y CH50 $p < 0,05$. C4 $p < 0,01$. Los Anticuerpos anti nucleares y los anticuerpos anti DNA descendieron de forma significativa ($p < 0,05$). A lo largo del seguimiento se logró una reducción de la dosis de esteroides: $18,3 \pm 10,5$ vs $10,1 \pm 4,1$ mg/24 h ($p < 0,01$). Se observaron 3 acontecimientos adversos leves relacionados con el MMF y solo 1 caso precisó suspensión del tratamiento. Concluimos que el Micofenolato Mofetil es un fármaco útil en el tratamiento y control de la Nefritis Lúpica, y permite además una reducción significativa de la dosis de esteroides, con mínimos efectos secundarios.

Palabras clave: **Lupus eritematoso sistémico. Nefritis lúpica. Micofenolato mofetil. Esteroides. Ciclofosfamida.**

Correspondencia: Santiago Suría González
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
Avda. Marítima del Sur, s/n
35016 Las Palmas
E-mail: ssurgon@gobiernodecanarias.org

MYCOPHENOLATE MOFETIL IN THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS, IN PATIENTS WITH FAILURE, INTOLERANCE OR RELAPSES AFTER TREATMENT WITH STEROIDS AND CYCLOPHOSPHAMIDE

SUMMARY

Intravenous cyclophosphamide (IVCP) in combination with oral steroids (ST) is the most widely accepted therapy for severe lupus nephritis (LN); however, its side effects, lack of response and relapses, have led to other treatment alternatives being sought. Mycophenolate mofetil (MMF) has been shown to be effective in these cases. We studied the course over 12 months of 28 patients with LN WHO class III (n = 3), IV (n = 22) or V (n = 3), with $38,1 \pm 11,4$ years of age, proteinuria $4,2 \pm 2,6$ g/24 hours and serum creatinine $1,4 \pm 0,8$ mg/dL, who, after being initially treated with ST and IVCP, showed no response (n = 21), frequent relapses (n = 6), or adverse side effects (n = 1). All patients were treated with MMF in doses of 1,000 to 2,000 mg/day combined with ST or cyclosporine for one year. Four patients withdrew from treatment before the end of the follow-up. None of the patients who completed the study showed changes in hematologic parameters. Creatinine and creatinine clearance remained stable. Resulted in a significant improvement; serum albumine ($3 \pm 0,8$ vs $3,9 \pm 0,5$ g/dL) $p < 0.01$, and decreased of proteinuria ($4,2 \pm 2,6$ vs $1,8 \pm 2,2$ g/24 hours) $p < 0.05$, complement fractions improvement significantly, C3 and CH50 $p < 0.05$, C4 $p < 0.01$. Antinuclear antibodies (ANA) and anti-DNA antibodies decreased significantly ($p < 0.05$). During follow-up, a reduction in the ST dose was achieved: $18.3 \pm 10,5$ vs $10,1 \pm 4,1$ mg/24 h ($p < 0.01$). Three mild side effects related to MMF were observed and only 1 case required discontinuation of treatment. We concluded that MMF is a useful drug in the treatment and control of lupus nephritis, which also allows for a significant reduction in the dose of ST, with minimal side effects.

Key words: *Systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis. Mycophenolate mofetil. Steroids. Cyclophosphamide.*

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que está alterada la función de los linfocitos T y B, aunque sus mecanismos patogénicos permanecen aún desconocidos.

La afectación renal se produce en el 60% de los casos, siendo uno de los factores pronósticos de la enfermedad¹. Entre los diferentes tipos de nefritis lúpica (NL), la denominada clase IV según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es considerada la de mayor gravedad. En las últimas décadas, se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos, siendo la asociación de Corticoides y Ciclofosfamida, la que ha mostrado mejores resultados^{2,3}, especialmente si el comienzo de dicho tratamiento es precoz⁴. Pero este no está exento, sin embargo, de efectos secundarios importantes, por lo que su utilidad está limitada en tiempo y dosis^{5,6}.

El Mofetil Micofenolato (MMF) es un inmunosupresor que inhibe la proliferación de los linfocitos T

y B. Su forma activa es el ácido micofenólico, y actúa de forma no competitiva y reversible inhibiendo a la inosina monofosfato deshidrogenasa. A pesar de que su indicación inicial fue como inmunosupresor para prevenir el rechazo en el trasplante, hoy en día son múltiples sus aplicaciones en el campo de las enfermedades autoinmunes^{7,8}.

Un reciente meta-análisis realizado por Flanc y cols., concluye que la asociación de Ciclofosfamida (CF) y Esteroides (EST) resulta ser la mejor opción para preservar la función renal en pacientes con NL proliferativa difusa⁹, a pesar de ello, existe un porcentaje de pacientes en que, por diferentes motivos, entre los que se ha implicado la raza, la terapia mencionada no se muestra eficaz¹⁰, lo que nos lleva a buscar otras terapias alternativas.

En los últimos años han aparecido múltiples referencias de la utilidad terapéutica del MMF en la nefritis lúpica y otras manifestaciones de la enfermedad¹¹⁻¹³, tanto en modelos animales^{14,15} como en humanos, con escasos efectos secundarios^{5,10,16}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un trabajo multicéntrico prospectivo observacional en el que se han incluido 28 pacientes: 23 mujeres y 5 hombres diagnosticados de LES según los criterios de la American Rheumatism Association.

A todos se les había realizado biopsia renal, que se estudió mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia, siendo diagnosticados de nefropatía lúpica según la clasificación basada en las recomendaciones de la OMS¹⁷. Tres presentaban NL clase III, 22 clase IV y 3 clase V. Veintitrés pacientes habían recibido tratamiento previo con Prednisona oral (PRD) y Ciclofosfida intravenosa (CFIV) y 5 habían sido tratados con Ciclosporina. Fueron incluidos en el estudio según los siguientes criterios: 21 (75%) por no respuesta al tratamiento, definida esta como la no disminución de la proteinuria e incremento de la creatinina sérica. 6 (21,4%) recidivas frecuentes a pesar de tratamiento, los pacientes seguían presentando brotes de actividad lúpica. Y 1 (3,6%) efectos secundarios severos atribuibles a la ciclofosfamida. Los pacientes expresaron su consentimiento por escrito a ser tratados con MMF asociado a Prednisona o Ciclosporina (Csa).

Los pacientes fueron seguidos semanalmente durante el primer mes, mensualmente durante los siguientes tres meses y trimestralmente hasta los 12 meses, momento éste en el que se dio por concluido el estudio. Se realizó un test de embarazo mensual en las mujeres.

Los pacientes siguieron diferentes esquemas terapéuticos, en todos al tratamiento que tuvieran antes de ser incluidos en el estudio, se le añadió MMF. De esta forma 21 recibieron EST más MMF, 5 Ciclosporina más MMF, y en dos casos se suspendió toda la terapia anterior y solo recibieron MMF.

La dosis media inicial diaria de MMF fue de 1.285,7 mg, incrementándose posteriormente hasta 1.500 mg a partir del sexto mes. La de EST fue de 18,3 mg/24 h, reduciéndose a 11,8 mg/24 h a los seis meses, y 10,1 mg/24 h a los doce, y la de Csa fue de 270 mg/24 h, reduciéndose posteriormente a 220 y 165 mg/24 h a los seis y doce meses respectivamente.

Al inicio del estudio 8 (31%) pacientes presentaban hipertensión arterial, 7 (25%) tenían una creatinina plasmática superior a 2 mg/dl, 15 (53,6%) tenían microhematuria, todos tenían proteinuria y en 14 (50%) esta era superior a 3,5 g/24 horas. Al comienzo del estudio 21 pacientes seguían tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina, mientras que al final del mismo solo 7 pacientes continuaban con estos fármacos.

Un total de cuatro pacientes no completaron los doce meses de seguimiento: 1 embarazo, 1 falta de respuesta, 1 efecto adverso atribuible a MMF y 1 por incumplimiento de protocolo.

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha usado el paquete estadístico SPSS 11.0, para Windows determinándose la U Mann Whitney y la prueba de Wilcoxon para variables cuantitativas, y Chi cuadrado de Pearson para cualitativas, considerando valores significativos si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se ha observado la evolución clínica y de los parámetros analíticos de los pacientes, con una edad media de $38,1 \pm 11,4$ (22-63) años, durante un periodo de doce meses en tratamiento con MMF. En la tabla I se muestra, la evolución de los signos vitales y parámetros analíticos sanguíneos, en los diferentes periodos de seguimiento.

Tabla I. Evolución de los signos vitales y parámetros analíticos sanguíneos

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	
Peso (k)	62,4 ± 12,4	61,5 ± 11,9	62,3 ± 12,3	65,7 ± 13,6*	p < 0,05
PAS (mmHg)	133,8 ± 20	130,3 ± 21,8*	128 ± 12,5	127,5 ± 11,9	p < 0,05
PAD (mmHg)	80,9 ± 14	81 ± 14,4	77,1 ± 8,8	75,1 ± 10,7	NS
FC	79,4 ± 7,8	80,6 ± 10,4	78,1 ± 10,7	77,1 ± 6,1	NS
Creatinina (mg/dl)	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,8	1,4 ± 1	NS
Albúmina (g/dl)	3 ± 0,8	3,4 ± 0,8*	3,5 ± 0,6*	3,9 ± 0,5**	p < 0,01
CCr (ml/min)	70,9 ± 32,9	67,8 ± 22,5	71,2 ± 27,6	72,3 ± 29,6	NS
Hematíes (10 ⁶ /uL)	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,4*	p < 0,05
Hemoglobina (g/dl)	12,2 ± 2	12,5 ± 2	12,5 ± 1,8	12,9 ± 1,7	NS
Leucocitos (10 ³ /uL)	6,5 ± 3,3	7,1 ± 3,1	5,8 ± 2,2	6,4 ± 2,8	NS
Proteinuria (g/24 horas)	4,2 ± 2,6	3,1 ± 2,0	2,4 ± 1,7	1,8 ± 2,2*	P < 0,01

PAS = Presión arterial sistólica. PAD = Presión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardíaca. CCr = Aclaramiento de creatinina. uL = Microlitro. *Versus basal. **Versus basal p < 0,001.

Al final del periodo de seguimiento los pacientes experimentaron un incremento significativo del peso, probablemente como mejoría del estado general. De los 8 pacientes que eran hipertensos, cinco normalizaron sus cifras tensionales, quedando solo 3 de ellos con hipertensión al finalizar el estudio. La presión arterial sistólica descendió de forma significativa al tercer mes de tratamiento, mientras que en los otros periodos tanto ésta como la diastólica no variaron. La creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina no se modificaron, permaneciendo estable la función renal. Ningún paciente requirió tratamiento mediante diálisis. Los parámetros hematológicos mostraron un incremento significativo de los hematíes, no registrándose ningún episodio de leucopenia severa, permaneciendo estable el recuento de leucocitos. La albúmina sérica, se incrementó de forma significativa a partir del tercer mes de seguimiento.

Los parámetros inmunológicos evolucionaron muy favorablemente, tabla II muestra la evolución de las fracciones del complemento, destacando que la fracción CH50 mejoró significativamente a partir del tercer mes de tratamiento, los restantes parámetros mejoraron a partir del sexto mes. La figura 1 muestra

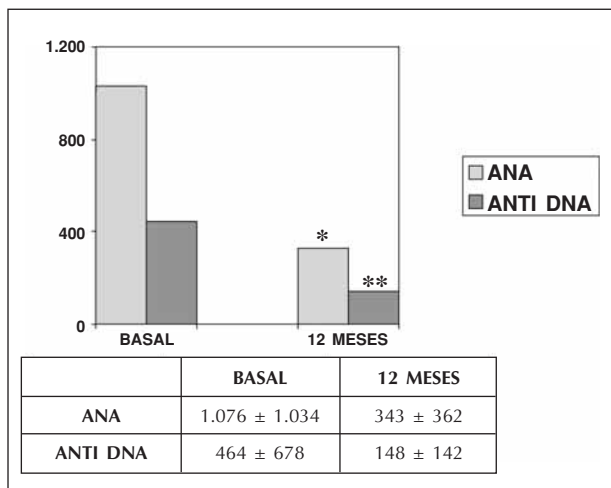


Fig. 1.—Evolución de ANA y AntiDNA.

los valores y la evolución de los anticuerpos anti-nucleares y los niveles de anticuerpos anti-DNA. Ningún paciente presentó brote lúpico durante los doce meses de seguimiento.

La proteinuria descendió significativamente a partir del tercer mes de tratamiento figura 2. Sus valores se muestran en la tabla I. Al excluir del estudio de la proteinuria los cinco pacientes que fueron tratados con CsA, esta determinación fue significativa a los doce meses de seguimiento, $3,9 \pm 2,1$ vs $2,2 \pm 2,4$ g/ 24 horas, $p < 0,02$. Respecto a la microhematuria, al inicio del estudio la presentaban el 53,6% de los pacientes, mientras un 46,4% no la tenían, al final del periodo de seguimiento estos datos fueron 20,8% si y 79,2% no.

Siguiendo criterios de remisión de la nefropatía empleados por otros autores¹⁸, en 6 (22%) de nuestros pacientes se produjo remisión completa, en 18 (67%) remisión parcial, y en 3 (11%) hubo fracaso terapéutico. En este apartado no se ha incluido un caso de abandono por embarazo a los tres meses.

El fármaco fue bien tolerado, cuatro pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, de estos tres leves, que no obligaron a interrumpir el MMF y solamente un paciente interrumpió el tratamiento por elevación persistente de la gammaglutamil transpeptidasa.

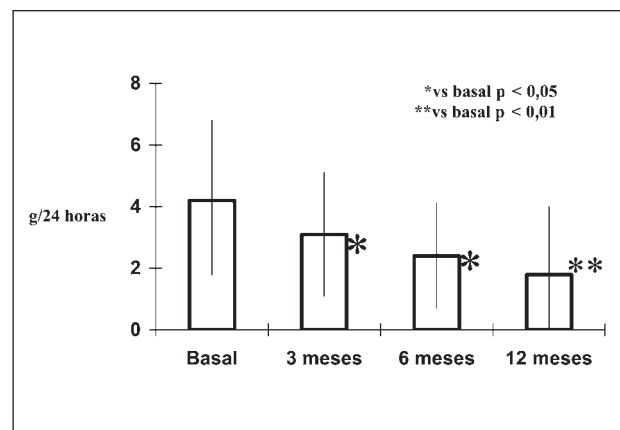


Fig. 2.—Evolución de la proteinuria.

Tabla II. Evolución de las fracciones del complemento

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	
C3 (mg/dl)	69,8 ± 26	72,2 ± 19	81,7 ± 23,2*	81,8 ± 18,6*	p < 0,05
C4 (mg/dl)	13,7 ± 6,3	15 ± 4	17,4 ± 5,8*	15,7 ± 5,1**	p < 0,01
CH50 (mg/dl)	28,1 ± 9,3	55,0 ± 44*	55,5 ± 39,9*	60,9 ± 38,2*	p < 0,05

*Versus basal. **Versus basal p < 0,05.

En el grupo de 21 pacientes que fueron tratados con EST más MMF se logró reducir significativamente la dosis de prednisona a lo largo de los 12 meses de tratamiento ($18,3 \pm 10,5$ vs $10,1 \pm 4,1$ mg/día) ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

El objetivo del trabajo fue buscar una alternativa válida al tratamiento de la NL, basándonos en lo publicado hasta ese momento. En éste sentido se realizó un estudio prospectivo observacional, analizando la evolución de un grupo de 28 pacientes, afectados de NL, que no habían respondido a tratamiento con EST y CF, según criterios clínicos y analíticos y a los cuales se les administró MMF asociado a EST o Csa.

Aunque cada día son más las referencias bibliográficas que apoyan un esquema terapéutico basado en MMF, la mayoría de los trabajos, como el nuestro, se han realizado de forma no controlada.

Fueron probablemente Dooley y cols., los que en el año 1999 publicaron la primera serie de 12 pacientes, afectados de NL, que no habiendo respondido al tratamiento con ciclofosfamida, fueron tratados con MMF y Prednisona (PRD)⁵. Ellos observaron una disminución de la proteinuria y mejoría de los parámetros inmunológicos permaneciendo estable la creatinina plasmática en todos los pacientes. Un paciente fue excluido del estudio por efecto adverso.

Kingdon y cols., en 13 pacientes tratados con una dosis media de 1.000 mg/24 h de MMF, observaron mejoría de los títulos de anti DNA en el 31% de los pacientes e incremento de las fracciones del complemento en el 69%. En la biopsia renal, 11 pacientes presentaban lesiones mixtas de glomerulonefritis membranosa y proliferativa difusa, y 2 tenían una NL membranosa. La creatinina mejoró de forma significativa y la proteinuria descendió de 1,5 a 0,9 g./24 h. Los pacientes suspendieron o disminuyeron la dosis de esteroides¹⁰.

Más recientemente, Kapitsnou y cols.²⁰, publicaron una serie de 18 pacientes afectados de NL que tras tratamiento con MMF presentaron 10 de ellos remisión completa (definida ésta como proteinuria $< 0,5$ g/día, sedimento urinario y creatinina sérica normales), 4 remisión parcial y 4 con histología de NL tipo V, no respondieron al tratamiento.

Otros autores han comunicado una buena evolución de la NL membranosa tratada con MMF. Así Ferro y cols.²¹, publicaron la evolución de 10 pacientes afectados de NL tipo V, en los cuales la proteinuria descendió de forma significativa después de un año de tratamiento. Recientemente Karim y cols.

han comunicado su experiencia en tratar la NL clase V con MMF. Estos trataron 10 pacientes observando disminución de la proteinuria y elevación de la albumina sérica, sin variación en la creatinina plasmática²².

Más próxima a nuestro medio es la experiencia de Álvarez y cols.¹⁸ que comunicaron una serie de 6 pacientes con NL que tras haber respondido a CFIV y EST orales, presentaron recidiva del cuadro, y fueron tratados con MMF, obteniéndose remisión completa en 3 pacientes y remisión parcial en los 3 restantes, con mínimos efectos secundarios. Una experiencia similar, de falta de respuesta del LES al tratamiento con otros agentes inmunosupresores es la referida por Karim y cols.²³, en su serie de 21 pacientes que tras tratarlos con MMF mejoró la actividad del lupus medida por SLEDAI, la proteinuria y la dosis de EST. Sin embargo estos pacientes, al contrario que los de este trabajo, no mostraron mejoría de las fracciones del complemento ni de los anti DNA.

Recientemente Pisoni y cols.²⁴ han publicado su experiencia con 86 pacientes afectados de LES tratados con MMF, 59 de ellos presentaban NL sin respuesta a otros agentes inmunosupresores, y pudieron observar que la proteinuria y la dosis de EST se redujeron significativamente, no existiendo cambios en los niveles de creatinina plasmática ni en el aclaramiento de creatinina.

Entre los estudios controlados, cabe destacar el Euro-Lupus Nephritis Trial, serie aleatoria que comparó la respuesta de 90 pacientes afectados de LES, de los que 46 recibieron tratamiento con altas dosis de CFIV y 44 con dosis bajas recibiendo a continuación Azatioprina. Los resultados fueron similares en ambos grupos²⁵.

Contreras y cols. publicaron los resultados del seguimiento de 59 pacientes tratados con bolos de CFIV durante 7 meses, randomizándolos posteriormente en tres grupos: 1) continuó tratamiento con CF; 2) cambió a MMF, y 3) continuó con Azatioprina. La terapia de mantenimiento con MMF o Azatioprina demostró ser más eficaz y segura que la CF²⁶.

En un estudio multicéntrico realizado por Ginzler y cols., 140 pacientes con NL clases III, IV y V, fueron randomizados para recibir tratamiento con MMF o CFIV. El grupo tratado con MMF presentó un mayor número de remisiones completas que el de CFIV. El total de remisiones parciales y completas fue de 37 en el grupo de MMF y 21 en el de CFIV²⁷. El número de complicaciones leves fue similar en ambos grupos, pero el grupo de CFIV presentó complicaciones graves que requirieron hospitalización. Este mismo autor realizó otro estudio en el que analizó

la toxicidad y la tolerancia de MMF vs CFIV, concluyendo que el MMF era mejor tolerado y presentaba menos efectos secundarios que la CFIV, solamente el MMF presentó una mayor frecuencia de procesos diarreicos que en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento²⁸.

Recientemente Chan y cols.²⁹ han presentado un trabajo randomizado de 64 pacientes, todos ellos con Prednisona oral, a 33 de ellos se les asoció tratamiento con MMF y 31 recibieron CFIV seguida de Azatioprina. Concluyeron que el MMF constituye un buen tratamiento para la NL proliferativa difusa tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento.

Los resultados observados en los 28 pacientes de este estudio son equiparables a los referidos en los estudios no controlados anteriormente citados. No se han observado cambios negativos en los parámetros clínicos ni en los hematológicos, la creatinina y el aclaramiento de creatinina se han mantenido estables, y la albúmina sérica aumentó de forma significativa. La proteinuria mostró un descenso significativo al final del período de seguimiento, y los porcentajes de remisión parcial, completa y fracaso terapéutico son equiparables a los de otros autores. Por otro lado las fracciones del complemento y los títulos de ANA y anti-DNA han mostrado, al igual que se ve en otros trabajos, una mejoría significativa^{18,19,24}. Otro aspecto a reseñar es, al igual que en otras series, la disminución de la dosis de esteroides, y la buena tolerancia del tratamiento^{5,18,19,24}.

En conclusión el MMF, asociado a esteroides, ó a CsA, puede ser una alternativa al tratamiento de la NL, y que actúa preservando la función renal, logrando una alta tasa de remisiones con buena tolerancia por parte del paciente, a la vez que permite reducir significativamente la dosis de esteroides. Aún quedan muchas cuestiones por contestar en el tratamiento de la NL y del LES con MMF y probablemente una de las principales sea la duración de dicho tratamiento.

Relación de colaboradores y Centros participantes

H. Vall D'Hebron. Barcelona Dr. A. Segarra
H. Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol Dr. F. Arrojo
H. General San Jorge. Huesca Dr. J.M. Logroño
H. Clínico Universitario. Valencia Dr. S. Pons
H. Lluís Alcanyis. Xàtiva Dr. J.C. Alonso
H. Universitario Infanta Cristina. Badajoz Dr. N.R. Robles
H. Juan Canalejo. A Coruña Dr. C. Fernández.
H. Universitario de Canarias. Tenerife Dr. M. Cobo

H. General Obispo Polanco. Teruel Dr. A. Gascón
H. De Cruces. Baracaldo Dr. R. Muñiz
H. Central de Asturias. Oviedo Dr. F. Ortega
H. Clínico Universitario de Santiago. A Coruña Dr. X.M. Lens.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine MD: Pharmacological Therapy of Lupus Nephritis. *JAMA* 293: 3053-3060, 2005.
2. Steinberg AD, Steinberg SC: Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisona only. *Arthritis Rheum* 34: 945-950, 1991.
3. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM y cols.: Controlled trial of pulse methyl-prednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745, 1992.
4. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP: The Benefit of Early Treatment with Immunosuppressive Agents in Lupus Nephritis. *J Rheumatol* 21: 2046-2051, 1994.
5. Dooley MA, Cosío FG, Nachman PH y cols.: Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 10: 833-839, 1999.
6. Dooley MA, Falk RJ: Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 7: 630-634, 1998.
7. Jayne D: Non-transplant uses of mycophenolate mofetil. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 563-567, 1999.
8. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y: Mycophenolate mofetil in animal models of autoimmune disease. *Lupus* 14:s12-s16, 2005.
9. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC: Treatment of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 43: 197-208, 2004.
10. Gilcklich D, Acharya A: Mycophenolate Mofetil Therapy for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 32: 318-322, 1998.
11. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ: Mycophenolate mofetil and lupus erythematosus an overview. *Lupus* 14: s9-s11, 2005.
12. Chan TM, Li FK, Tang CSO y cols.: Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
13. Chan TM: Lupus nephritis: induction therapy. *Lupus* 14: s27-s32, 2005.
14. Van Bruggen MCJ, Walgreen B, Rijke TPM, Berden JHM: Attenuation of Murine Lupus Nephritis by Mycophenolate Mofetil. *J Am Soc Nephrol* 9: 1407-1415, 1998.
15. Ramos MA, Piñera C, Setién MA y cols.: Modulation of autoantibodyproduction by development of SLE in (NZBxNZW) F₁ mice. *Nephrol Dial Transplant* 18: 878-883, 2003.
16. Austin HA, Balow JE: Treatment of Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 20: 265-276, 2000.
17. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM y cols.: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65: 521-530, 2004.
18. Álvarez L, Rivera R, Gil CM, Jiménez del Cerro LA, Olivares J. Micofenolato mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología* 22 (1): 24-32, 2002.
19. Kingdon EJ, McLean AG, Psimeou E y cols.: The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus* 10: 606-611, 2001.
20. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA, Moutsopoulos HM: Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 43: 377-380, 2004.

21. Ferro ML, Karim MY, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV: Mycophenolate mofetil: a potential treatment for reducing proteinuria associated with membranous lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 48: S588, 2003.
22. Karim MY, Pisoni CN, Ferro L y cols.: Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology* 44: 1317-1321, 2005.
23. Karim MY, Alba P, Cuadrado M-J y cols.: Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 41: 876-882, 2002.
24. Pisoni CN, Sánchez FJ, Karim Y y cols.: Mycophenolate Mofetil in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy and Tolerability in 86 Patients. *J Rheumatol* 32: 1047-1052, 2005.
25. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D y cols.: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121-2131, 2002.
26. Contreras G, Pardo V, Leclercq B y cols.: Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 350: 971-980, 2004.
27. Ginzler EM, Aranow C, Buyon J y cols.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353 (21): 2219-2228, 2005.
28. Ginzler EM, Aranow C, Merrill JT, Orloff K, Henry D: Toxicity and tolerability of mycophenolate mofetil (MMF) vs, intravenous cyclophosphamide (IVC) in a multicenter trial as induction therapy for lupus nephritis (LN). *Arthritis Rheum* 48: S586, 2003.
29. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Mok MY, Li FK: Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1076-1084, 2005.