
Evaluación de los regímenes inmunosupresores utilizados en pacientes con trasplante renal y glomerulopatías primarias: servicio de nefrología del hospital regional “Teodoro Maldonado Carbo”.

Evaluation of immunosuppressive drug regimens used in patients with renal transplant and primary glomerular diseases: nephrology Service at Teodoro Maldonado Carbo regional hospital.

Verónica Alejandra Bravo Díaz*
Rossana María Calderón Moreno**
Nina Camila Haro Escandón*
Desi Erika Abarca Ruíz*

RESUMEN

Tipo de estudio: retrospectivo, analítico, longitudinal. **Objetivos:** evaluar el uso del micofenolato de mofetil (MMF) en el tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplante renal y glomerulopatías primarias. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo que evaluó a 19 pacientes de 23-61 años: 14 con trasplante renal (TR) y 5 con glomerulopatías primarias (GP). Todos los pacientes con TR recibieron: ciclosporina A (CsA) + prednisona (P), de los cuales 10 recibieron adicionalmente azatioprina (AZA) y 4 MMF. Las pacientes con GP recibieron MMF exclusivamente. Ambos grupos fueron seguidos por 12 meses, tiempo durante el cual se evaluó la función renal y efectos adversos. **Resultados:** el valor del injerto mejoró significativamente en aquellos pacientes tratados con esquemas que incluían MMF. Los valores promedio de creatinina sérica a los 12 meses fueron de 1.5 ± 0.4 mg/dL grupo MMF vs. 1.7 ± 0.2 mg/dL AZA. Los efectos secundarios se presentaron en un 40% en el grupo AZA y en un 25 % en el grupo MMF. Algunos pacientes con GP mejoraron su función renal. **Conclusiones:** en aquellos pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor con MMF, la función renal del injerto mejoró al ser comparado con el esquema que incluía AZA. En las GP los resultados fueron poco concluyentes.

Palabras clave: Micofenolato mofetil. Injerto renal. Glomerulopatía primaria. Trasplante renal.

SUMMARY

Objective: Evaluate the usefulness of mycophenolate mofetil (MMF) as an immunosuppressive therapy for patients with renal transplants and primary glomerular disease. **Materials and methods:** This was a retrospective study which evaluated a total of 19 patients aged 23-61: 14 with renal transplants (RT) and 5 with primary glomerular disease (PGD). All patients with RT received: cyclosporine A (CsA) + prednisone (P), 10 of those additionally received azathioprine (AZA) and 4 MMF. Patients with PGD received only MMF. Both groups were followed up for 12 months during which renal function and adverse effects were evaluated. **Results:** The value of the graft was significantly improved among those patients who received regimens with MMF. Average creatinine serum values at 12-month follow-up were 1.5 ± 0.4 mg/dL in MMF group vs. 1.7 ± 0.2 mg/dL in AZA group. Adverse effects presented in 40% of those treated with regimens including AZA and in 25% of those including MMF. Some patients with PGD improved their renal function. **Conclusions:** Renal graft function improved among patients receiving immunosuppressive regimens that included MMF when compared to those regimens that included AZA. Results among patients with PGD were inconclusive.

Key words: Mycophenolate mofetil. Renal graft. Primary glomerular disease. Renal transplant.

Introducción

A nivel mundial las enfermedades renales son una causa importante de morbilidad, siendo aquellas que afectan el glomérulo renal una de las causas más comunes de enfermedad renal terminal (ERT). En los EE.UU. entre 1991 a 1995 las enfermedades glomerulares representaron el 51% de los 305.876 casos tratados de ERT reportados al US Renal Data System (USRDS: Sistema de datos renales de Estados Unidos). Además se reportaron 115.938 casos de nefropatía diabética (37.9%) y 41.333 casos de enfermedad glomerular no diabética (13.5%)¹⁰.

Dentro de este último grupo las glomerulopatías primarias constituyen algunos de los principales problemas que se presentan en la práctica nefrológica⁸.

En el tratamiento del TR durante los últimos cuarenta años se han utilizado diferentes esquemas inmunosupresores que incluyen drogas como la AZA y la CsA. En la década de los noventa se han introducido un nuevo inmunosupresor citotóxico, el MMF, el cual suprime la proliferación de linfocitos y la formación de anticuerpos por las células B^{8,7,14}. La eficacia del MMF está debidamente documentada a través de los 3 más grandes estudios realizados (Americano, Europeo, Tricontinental) con respecto a su uso en el TR reduciendo significativamente, hasta un 50% la aparición de un rechazo agudo en comparación con la AZA o placebo¹⁵.

En nuestro medio a pesar de que las enfermedades renales que evolucionan a ERT ocupan también un lugar importante en la morbilidad de la población general, ubicándose las glomerulopatías primarias en el tercer lugar, el número de TR que se realizan anualmente es reducido. Entre las principales causas podemos señalar:

- la falta de cobertura económica de nuestro sistema de salud.
- la dificultad de encontrar donantes idóneos.

Este estudio tiene como finalidad evaluar el uso del micofenolato de mofetil (MMF) en el tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplante renal y glomerulopatías primarias, así como sus efectos secundarios.

Materiales y métodos

Este estudio retrospectivo fue realizado en el hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", de Guayaquil en pacientes tratados del 2002 al 2003. Durante este período de estudio se evaluaron 19 pacientes entre los 23 a 61 años de edad divididos en dos grupos. El primer grupo formado por 14 pacientes (73.6%) fueron sometidos a TR, de los cuales 12 (86%) recibieron terapia inmunosupresora inicial postrasplante: CsA 200mg/d + AZA 150mg/d + P 10 mg/d. De estos 12 pacientes, 2 (17%) modificaron su terapia inmunosupresora a CsA 200mg/d + MMF 2g/d (iniciando con dosis de 0.5 g/d hasta llegar a la dosis recomendada de 2g/d + P 10 mg/d y 2 pacientes (14%) iniciaron el régimen (CsA + MMF+S) inmediatamente después del trasplante, tabla 1.

Tabla 1

Grupo AZA + CsA + S					
Casos	Edad	Género	Causas de ert	Tto previo	Donante
1	23	M	GP	HD	DVR
2	26	M	GP	-	DVR
3	61	M	PQR	-	DVR
4	50	M	NR	-	DVR
5	40	M	HTA	HD	DVR
6	35	M	HTA	HD	DVR
7	40	F	HTA	HD	DVR
8	39	F	NR	-	DVR
9	54	M	NIC	HD	DVR
10	40	F	HTA	-	DVR
Grupo MMF + CsA + SHD					
Casos	Edad	Género	Causas de ert	Tto previo	Donante
11	39	M	HTA	HD	DVR
12	47	F	PC + HTA	-	DVR
13	59	M	ND	DP	DVR
14	51	M	PQR	HD	DVR

Características demográficas basales de los pacientes con trasplante renal. PQR: poliquistosis renal; HTA: hipertensión arterial; NIC: nefritis intersticial crónica; HD: hemodiálisis; ERT: enfermedad renal terminal; DVR: donante vivo relacionado; PC: pielonefritis crónica; ND: neuropatía diabética; DP: diálisis peritoneal; NR: no se reporta.

Fuente: hospital "Teodoro Maldonado Carbo". Servicio de Nefrología.

Es decir, que en 10 pacientes con TR se evaluó la triple terapia: CsA, AZA, P y en 4 pacientes la triple terapia: CsA, MMF, P.

El segundo grupo está conformado por 5 pacientes (26.3%) con GP cuyo diagnóstico histológico fue documentado en la mayoría de los casos, por biopsia renal. Este grupo de pacientes fue tratado inicialmente con esteroides, ciclosporina o ciclofosfamida durante diferentes períodos de tiempo; pero, debido al deterioro de la función renal, falta de respuesta clínica al tratamiento o a la presencia de efectos secundarios, empezaron a utilizar como terapia inmunosupresora MMF que fue introducido a dosis bajas 0.5 g/d hasta alcanzar la dosis recomendada 2g/d; 1 paciente de este grupo recibió prednisona 15 mg/d junto con el MMF, tabla 2. Es decir, 10 pacientes recibieron terapia inmunosupresora basada en la AZA y 9 pacientes recibieron terapia inmunosupresora basada en el MMF.

Tabla 2

Casos	Edad	Género	Glomerulopatía	TTO. Previo
15	33	F	GNM	S + CSA
16	61	M	NR	S
17	39	M	GNMP	S+CSA
18	29	M	GNM	S+CSA
19	42	F	GNMP	S+CSA+CF

GNM: glomerulonefritis membranosa; Características demográficas basales de los pacientes con glomerulopatías primarias GNMP: glomerulonefritis mesangioproliferativa; NR: no se reporta; CF: ciclofosfamida

Fuente: hospital "Teodoro Maldonado Carbo". Servicio de Nefrología.

Se analizaron las siguientes variables en los pacientes con trasplante renal: La determinación de los niveles de creatinina plasmática* en los pacientes con trasplante renal, glóbulos blancos (cel x mm³); hemoglobina (g/dl); hematocrito (%), plaquetas (cel x mm³); glucosa (mg/dl); perfil lipídico colesterol/triglicéridos (mg/dl), presencia de efectos secundarios asociados a los dos tipos de terapia inmunosupresora utilizadas, así como también el monitoreo del uso de medicación concomitante.

En el segundo grupo de pacientes con GP, además de evaluar la función renal mediante los niveles de

creatinina plasmática, se evaluó la depuración de creatinina (ml/24h), proteínas séricas totales (mg/dl) y proteínas en orina de 24 horas (g/24h).

El análisis estadístico de los datos de este estudio se lo hizo mediante la prueba T para muestras no pareadas de dos colas sobre los promedios mensuales de los parámetros que se valoraron en cada paciente.

*La medición de los niveles de creatinina es un simple y económico pero invaluable método indirecto para detectar la disminución aguda de la tasa de filtración glomerular. El nivel de creatinina sérica es también el más apreciable marcador pronóstico de la función del injerto en todo momento después del injerto⁶.

Resultados

Los valores promedio de creatinina sérica de los pacientes con TR tratados con MMF, fue menor en comparación de los tratados con esquema que incluía AZA (1.5 ± 0.4 mg/dl grupo vs. 1.7 ± 0.2 mg/dl respectivamente p<0.05), tabla 3.

Tabla 3

Creatinina	mes 1	mes 6	mes 12
MMF	1.8	1.5	1.5
AZA	1.7	1.6	1.7

Valores de creatinina.

Fuente: hospital "Teodoro Maldonado Carbo". Servicio de Nefrología

Se observaron los siguientes valores promedio antes del inicio del tratamiento con uno u otro esquema: creatinina sin MMF 1.6 mg/dl vs.1.9 mg/dl con MMF p=0,590 (NS); depuración de creatinina sin MMF 74.9 ml/24h vs. 92 ml/24h. con MMF p = 0.575 (NS); proteinuria sin MMF 4.4 g/24 h vs. 2.9 g/24h con MMF p=0.244 (NS); y albúmina sérica sin MMF 2.3 mg/dl vs. 3.1 mg/dL con MMF p=0.05 (NS).

Si bien es cierto que en algunos pacientes se observó mejoría en algunas de las variables evaluadas, al comparar estos valores sin MMF con el MMF los resultados fueron estadísticamente no significativos, por lo que los resultados obtenidos son poco concluyentes, tabla 4.

Tabla 4

Paciente #	Creatinina		Depuración	
	S/MMF	MMF	S/MMF	MMF
1	1.4	1.9	90	157.9
2	1.5	1	110.4	131.7
3	2.3	4	28	28.2
4	1.1	0.9	90	104
5	1.64	1.8	56	38.4
Paciente #	Proteinuria		Alb. Sérica	
	S/MMF	MMF	S/MMF	MMF
1	4	3.7	2.4	2.5
2	3.37	1.9	2.5	3.5
3	6.28	6	3.2	3.2
4	2.5	0.7	1.6	3.6
5	5.8	2.4	2	2.8

Pacientes con glomerulopatías primarias. *S/MMF: Sin micofenolato. *MMF: Con micofenolato.

Fuente: hospital “Teodoro Maldonado Carbo”. Servicio de Nefrología.

El promedio de glóbulos blancos de aquellos tratados con MMF fue mayor que aquellos que incluían AZA en el esquema (9,181+- 2,090 cel x cc3 vs. 7,705 +- 1,008, $p < 0,05$). Se comparó la hemoglobina en ambos grupos, obteniéndose valores de 13.1 +-1.6 en los pacientes con MMF vs. 12.8 +-1.4 en los pacientes con AZA, $p > 0,05$ y en el caso del hematocrito se obtuvieron valores de 40.4+-5.2 con MMF vs. 38.6+-4.2 con AZA y una $p < 0,05$).

Al comparar los valores promedio de plaquetas entre ambos grupos, se obtuvo los siguientes valores: MMF 277.302 +- 87.554 vs. AZA 275.834 +- 33.078, $p > 0,05$. En ambos grupos de pacientes además del MMF y AZA, se utilizaron como parte de la triple terapia inmunosupresora los corticoesteroides y la ciclosporina; estos dos últimos fármacos están principalmente asociados al desarrollo de alteraciones metabólicas como la hiperlipidemia y diabetes mellitus posterior al trasplante (DMPT), por esta razón también se evaluaron los valores de glucosa, colesterol y triglicéridos.

Al comparar ambos grupos con respecto a la glucosa se obtuvieron valores de 133.9+-61.6 en los pacientes con MMF vs. 88.8+-13.2 en los pacientes con AZA $p < 0,05$. Cuando se compararon los valores de colesterol entre los dos

grupos de pacientes, se obtuvieron los siguientes valores: 245.30+-59.6 en los pacientes con MMF vs. 231.50+-29.4 en los pacientes con AZA con una $p = 0.12$ ($p > 0,05$) y en los triglicéridos 202.8 +-97.2 en el grupo MMF vs. 181+-36.6 en el grupo AZA y una $p = 0.11$ ($p > 0,05$).

Se pudo concluir que no hubo diferencia significativa en los valores de colesterol y triglicéridos con respecto al uso de AZA y MMF, por lo que la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia hallada en los pacientes no se puede atribuir al uso de estos fármacos, mientras que las mismas son complicaciones frecuentes en aquellos que utilizan dentro de su régimen inmunosupresor CsA y esteroides.

La presencia de los efectos secundarios asociados a la terapia inmunosupresora ocurrió en 25% de los pacientes tratados con MMF (n=4) (diarrea, náusea, vómito) y 40% de los pacientes tratados con AZA (n=10) de los cuales 2 pacientes presentaron herpes zóster cutáneo, 1 candidiasis, y 1 hiperplasia gingival.

En lo que se refiere a la medicación concomitante, se pudo observar que el 71% de los pacientes sometidos a TR estaban bajo algún régimen de terapia antihipertensiva con uno, dos o más fármacos.

Discusión

El manejo de los regímenes inmunosupresores después del TR es complejo requiriendo poner cuidado y atención a la eficacia, dosificación, efectos adversos y costos de las múltiples medicaciones actualmente disponibles^{6,16,19}. En este estudio se han evaluado tanto las terapias convencionalmente utilizadas así como el MMF nuevo inmunosupresor, a través del seguimiento de la función del injerto, la presencia de alteraciones metabólicas y efectos secundarios relacionados al tratamiento inmunosupresor.

Muñiz y Amenabar compararon los resultados a un año de la triple terapia con MMF vs. AZA evaluando la función renal a través de la determinación de los niveles de creatinina sérica a los doce meses. Se observó que en el grupo AZA esta fue de 1.98 mg/dl y de 1.60 mg/dl en el grupo MMF ($p < 0,05$).

En un estudio retrospectivo a partir de la USRDS se demostró que el tratamiento con MMF por lo menos durante 12 meses, estuvo asociada con una acción protectora en contra del empeoramiento de la función renal, a través de un efecto benéfico en la pendiente de la creatinina sérica en comparación con la AZA, determinado por un modelo de riesgo proporcional de Cox¹⁵. En suma, la terapia con MMF está asociada con un mejoramiento de la supervivencia del injerto renal y del paciente, así como también con un mejoramiento de la función renal cuando es usado por lo menos durante un año¹⁵. En cuanto, a la función del injerto los resultados obtenidos en el presente estudio indican que esta fue significativamente mejor en los pacientes tratados con MMF en comparación a los pacientes tratados con AZA.

Otro de los aspectos que se evaluó en este estudio fue la presencia de efectos colaterales relacionados con el tratamiento inmunosupresor, lo que obliga muchas veces al cambio de un determinado régimen inmunosupresor por otro¹¹.

Como está descrito en la literatura médica disponible, la principal toxicidad no inmunológica del MMF está relacionada al aparato gastrointestinal y hematológico^{1,11}. Tal es así, que con la dosis de 2g de MMF la diarrea fue reportada en 13%, 28% y 35% de los casos en tres estudios grandes aleatorios y el vómito ocurrió en 2%, 12% y 10% de los casos¹⁵. En otro estudio realizado en EEUU los principales eventos adversos asociados al uso del MMF, durante un año de seguimiento, estuvieron relacionados al sistema gastrointestinal, estos datos coinciden con los obtenidos en este estudio en el que el único efecto secundario al MMF, reportado estuvo limitado al sistema gastrointestinal en un 11% de los pacientes.

Como se mencionó previamente, 10% de los pacientes del grupo (AZA + CsA + P) presentaron como complicación hiperplasia gingival, hecho que no debe ser atribuido al uso de la AZA, ya que este efecto colateral está directamente relacionado al uso de ciclosporina; presentándose en un 7 a 43% de los pacientes tratados con CsA^{6,11}.

A diferencia de muchos estudios realizados en los que se reporta una mayor incidencia de

infecciones oportunistas por citomegalovirus, herpes zoster y aspergilliosis en los pacientes tratados con MMF^{5,8,11}, en este estudio las complicaciones infecciosas con MMF no estuvieron presentes, hecho que puede atribuirse al menor número de pacientes evaluados con MMF en comparación a los de AZA.

En este estudio no se reportó el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas u otras neoplasias asociadas al tratamiento, quizás debido a que el tiempo de seguimiento fue apenas de 12 meses y el número de pacientes fue pequeño. A este respecto cabe mencionar que un estudio multicéntrico en los EE.UU, en el que se siguió por tres años a pacientes tratados con MMF y AZA, se encontró que tres pacientes tratados con MMF habían desarrollado linfomas o una enfermedad linfoproliferativa en comparación con ninguno del grupo AZA. Así mismo, cuatro pacientes del estudio tricontinental de MMF que recibieron este fármaco en comparación con uno del grupo AZA, desarrollaron alteraciones linfoproliferativas. Sin embargo, sin una mayor experiencia no se puede aún determinar si estas comunicaciones representan un aumento real de la incidencia del cáncer asociado al uso de MMF^{6,15}.

Finalmente se sabe que uno de los principales efectos colaterales asociados al uso de AZA es la mielosupresión, el MMF también ha sido asociado con efectos hematológicos colaterales, pero en menor proporción^{6,11,19}. En este estudio no se reportó ningún tipo de mielosupresión en ambos grupos de pacientes.

Debido a que los regímenes inmunosupresores que son más ampliamente utilizados siguen incluyendo la combinación de agentes citotóxicos como la AZA y MMF junto con esteroides e inhibidores de la calcineurina principalmente la CsA, es importante también evaluar la presencia de efectos colaterales comúnmente asociados con el uso de estos fármacos, principalmente la hiperlipidemia e hipertensión, pudiendo estos 2 factores contribuir a la mortalidad cardiovascular (CVS)^{18,20}, así como también están asociados a la disfunción crónica del injerto^{9,17,20}.

En este estudio se demostró que tanto los pacientes tratados con un régimen que incluía AZA como los tratados con regímenes con MMF presentaban hiperlipidemia. Así mismo el 71% de

los pacientes usaban antihipertensivos, lo cual indica que un alto porcentaje de pacientes presentaban hipertensión arterial; datos que coinciden con lo reportado en la literatura médica.

La hipertensión arterial asociada a ciclosporina ocurre en 41 al 82% de los pacientes que utilizan este fármaco^{2,17}. En estudios Europeos, el nuevo inicio o el empeoramiento de la hipertensión fue significativamente alto en los pacientes tratados con CsA y la mayoría de los pacientes con TR requirieron tratamiento concomitante con agentes antihipertensivos^{6,20}.

En el estudio "MMF Creeping Creatinine Study Group" en el que fueron incluidos 143 pacientes transplantados que habían sido tratados con CsA, tuvieron riesgo de disfunción renal seis meses después del trasplante. Los pacientes fueron cambiados a MMF o fueron mantenidos en su régimen original basado en CsA. De los pacientes cambiados a MMF, 58% mostraron mejoría o estabilización de la función renal a los 6 meses, en contraste con solo 32% de aquellos tratados con CsA ($p < 0.05$). Este beneficio fue mantenido a los 12 meses y estuvo asociado con un mejoramiento del perfil lipídico². Un estudio retrospectivo de 118 pacientes con TR con al menos 2 años de seguimiento mostró que más del 50% de los pacientes que siguieron un régimen con disminución de la CsA presentaron mejoría de su función renal. En aquellos pacientes que abandonaron completamente la CsA, la mejoría fue vista en más del 90% de los pacientes^{2,13}.

Por lo tanto, la evidencia clínica acumulada de diversos estudios sugiere que el abandono de la CsA con el mantenimiento del uso del MMF resulta en un mejoramiento de la función renal y un mejor control de la hipertensión y de la hiperlipidemia.

La mostrada eficacia del MMF en diversos estudios, como terapia inmunosupresora en el trasplante de órganos ha originado su uso en otras patologías en las que se requieren fármacos inmunosupresores, como es el caso de las enfermedades glomerulares, razón por la que este fármaco está siendo utilizado en pequeños ensayos preliminares de pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias^{1,2,16},

debido a que el tratamiento óptimo para este tipo de enfermedades está todavía en debate.

Choi M et al del hospital John Hopkins de Baltimore, estudiaron 46 pacientes con glomerulopatías que recibieron MMF por tres meses, observándose que la terapia con MMF en la mayoría de los pacientes con GP fue bien tolerada y se logró estabilizar la función renal⁴. En otro estudio realizado por Miller et al, en la Universidad de Columbia de NY, se estudiaron 16 pacientes con nefropatía membranosa que recibieron tratamiento con MMF por 8 meses, mostrándose que 6 pacientes tuvieron disminución de la proteinuria, 2 presentaron remisión parcial de la enfermedad, y en otros no se encontró cambios significativos en la creatinina sérica, albúmina y proteinuria¹⁶.

En el presente trabajo los resultados también fueron similares, observándose que en algunos pacientes hubo mejoría de las manifestaciones del síndrome nefrótico, y mejoría de la función renal; sin embargo en otros pacientes no fue así, con un claro deterioro de la función renal a pesar del tratamiento con el MMF, recalándose que estos pacientes desde antes de usar tal fármaco, tenían ya deteriorada la función renal. Debido a que los resultados obtenidos en los diversos estudios realizados con el MMF en las GP han sido variados, y que el número de pacientes que han sido estudiados ha sido limitado, es necesario realizar más estudios clínicos antes de que la terapia con MMF en este tipo de patología sea totalmente recomendada.

En el presente estudio se observó una relativa mejoría con el MMF como droga inmunosupresora de mantenimiento en los pacientes con trasplante renal al presentar un mejor efecto sobre la función renal del injerto en comparación con la AZA. Los principales factores de riesgo vascular como hipertensión e hiperlipidemia no se encuentran asociados al MMF ni a la AZA sino a la CsA, que se utiliza como parte de la triple terapia inmunosupresora postranplante. Sin embargo, el uso del MMF como terapia inmunosupresora en los pacientes con glomerulopatías primarias todavía está en estudio debido a que los resultados obtenidos son poco concluyentes.

Referencias bibliográficas

1. Bravo Soto JA, Esteban de la Rosa RJ, Luna del Castillo JD, Cerezo Morales S, García Olivares E, Osuna Ortega A, Asensio Peinado C. Effect of mycophenolate mofetil regimen on peripheral blood lymphocyte subsets in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* Jun; 35(4):1355-9, 2003.
2. Briggs WA, Choi MJ: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 31(2): 213-217, 1998.
3. Cherikh WS, Myron Kauffman H, Maghirang J, Bleyer AJ, Johnson CP. A comparison of discharge immunosuppressive drug regimens in primary cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*; 76(3):463-70, Aug 15 2003.
4. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, et al: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int*, 61: 1098-1114, Abstract, 2002.
5. Demirbas A, Tuncer M, Yavuz A, Gurkan A, Kacar S, Cetinkaya R, Tekin S, Akbas SH, Akaydin M, Ersoy F, Yakupoglu G. Influence of tacrolimus plus mycophenolate mofetil regimens on acute rejection rate and diabetes mellitus development in renal transplant recipients. *Transplant Proc.*; 36(1):175-7, Jan – Feb 2004.
6. Gaston R: Long- term renal transplant management: Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview: *Am J Kidney Dis*, 38(6): S25-S35, 2002.
7. González Molina M, Sola E, Cabello M, García C, Luna E, Rodríguez Algarra G. Effect of the immunosuppressive treatment on long-term renal graft survival. *Nephrol Dial Transplan*; 19 Suppl 3:iii52-6, Jun 2004.
8. Greenberg A: *Transplante Renal, inmunosupresión y tratamiento. Tratado de Enfermedades Renales.* 2^{da}ed, Ed Mosby, Madrid – España, 507- 513, 1999.
9. Hocker B. et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation*; 78(2):228-34, Jul 27 2004.
10. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR: Glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 339(13): 888-899, 1998.
11. Kasiske B, Vasquez M., Harmon W, Brown R, et al: Recommendation for the outpatient surveillance of renal transplant recipient. *J of the American Society of Nephrology* 11: 1-86, 2000.
12. Lipsky JJ: Micofenolato de mofetilo, perfil farmacológico. *The Lancet*, 30: 243-245, 1997.
13. Lucan M, Iacob G, Lucan C, Lapusan C, Munteanu A, Sirbu S. Ten years of cyclosporine use in renal transplantation: a single-center experience with 479 renal transplants. *Mar*; 36(2 Suppl):177S-180S. *Transplant Proc.* 2004.
14. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med.*; 164(13):1373-88. Jul 12, 2004.
15. Meajor Krieschi HU: Mycophenolate mofetil is an important factor associated with long term allograft survival analysis of data from the USRDS Registry, International Congress of Nephrology Montecarlo 2002.
16. Miller G, Zimmerman R, Appel G: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J of Kidney Diseases*: 36(2): 250-256, 2002.
17. Pascual M, Kawai T, Benedict A et al : Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation . *Am J of Kidney Diseases*: 36: 180-189, 2002.
18. Pescovitz M, Govani M: Sirolimus and MMF for calcineurin- free immunosuppression in renal transplant recipient. *Am J of Kidney Diseases*, 38: S16-S21, 2001.
19. Remuzzi G. et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet*; 364(9433):503-12 Aug 7-13, 2004.
20. Schnuelle P, van der Heide JH, Verbugh C, et al: Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipient initially treated with a triple drugs regimen, *J Am Soc Nephrol*, 13(2): 536-543, 2002.

Dra. Rossana Calderón Moreno

Correo electrónico: rossmed78@yahoo.com

Teléfonos: 593-04-2442970; 099535103

Fecha de presentación: 23 de noviembre de 2004

Fecha de publicación: 30 de septiembre de 2006

Traducido por: Dra. Rossana Calderón Moreno.