

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

"EFECTO DEL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO
MOFETILO SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES
CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y
SEGMENTARIA CORTICORRESISTENTE"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO:
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA

PRESENTA:
DR. LUIS ENRIQUE ÁLVAREZ RANGEL

ASESORES DE TESIS
DR. ALFONSO LUIS GONZÁLEZ SÁNCHEZ
DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ

MÉXICO, DF. AGOSTO DE 2005.

0348052



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

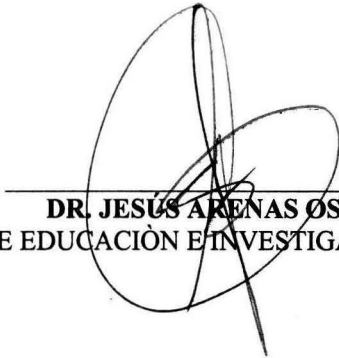
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO
MOFETILO SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA
CORTICORRESISTENTE”**

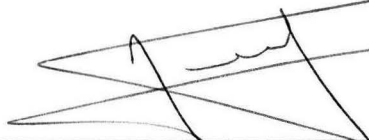
Nº 2005-3501-032



DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA



DR. ALFONSO LUIS GONZÁLEZ SÁNCHEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
NEFROLOGÍA



DR. LUIS ENRIQUE ÁLVAREZ RANGEL
MEDICO RESIDENTE DE NEFROLOGIA



AGRADECIMIENTOS

A mi máxima inspiración:

¡Gracias Mamá! Por regalarme la vida e impulsarme hasta este momento.

A mis hermanos:

Por su incondicional apoyo durante estos 24 años de estudio.

Amis dos grandes maestros de la Nefrología:

¡Graciás! Dr. Alfonso Luis González Sánchez y Dra. Carolina Aguilar
Martínez:
Por su gran calidad profesional y humana.

A mis incondicionales amigos de toda la vida:

¡Gracias Claudia e Iliana!: Por estar conmigo en todos los momentos difíciles
de mi carrera.

¡Graciás Antonio y Estela!: Por compartir los buenos momentos de su vida
conmigo.

¡Gracias Dante!: Por ser mi mejor amigo.

¡Gracias Elena!: Por estar siempre en el momento adecuado.

A mis pacientes:

¡Gracias! Por ser el libro del que más aprendí.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES.....	9
BIBLIOGRAFÍA.....	10
ANEXOS.....	15

RESUMEN.

EFEECTO DEL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO MOFETILO SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA CORTICORRESISTENTE. REPORTE PRELIMINAR.

OBJETIVO: Evaluar el efecto del Micofenolato Mofetilo sobre la albuminuria en pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Corticorresistente.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio clínico antes y después con Micofenolato Mofetilo en 5 pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Idiopática resistente al tratamiento con prednisona 1mg/Kg/día por 4 meses y ciclofosfamida 2mg/Kg/día por 12 semanas. La dosis de Micofenolato Mofetilo fue 1gr cada 12 horas durante 6 meses. Se determinó albuminuria de 24 horas, índice urinario proteínas/creatinina (Up/c), depuración de creatinina, albúmina y creatinina séricas 6 meses previos y después del inicio de MMF. Se empleo prueba de Friedman y de Wilcoxon para identificar la diferencia entre las mediciones.

RESULTADOS: La albuminuria de 24 horas disminuyó de 10.334g/24h a 4.762g/24h al sexto mes de tratamiento con MMF ($p=0.38$). El índice urinario proteínas/creatinina (Up/c) disminuyó de 9.480 a 5.303 sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.69$). Un paciente logró remisión completa y uno más remisión parcial. La albúmina sérica presentó un incremento estadísticamente significativo cuando los pacientes recibieron tratamiento con MMF, aumentando de 2.38 a 3.24 g/dL ($p=0.04$). No hubo cambios significativos en la creatinina sérica y depuración de creatinina.

CONCLUSIÓN: El Micofenolato Mofetilo disminuyó la albuminuria con la consecuente elevación de albúmina sérica en estos pacientes, por lo que puede considerarse una opción terapéutica adyuvante en aquellos refractarios a la terapia convencional.

Palabras clave: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, Micofenolato Mofetilo.

SUMMARY

EFFECT OF MYCOPHENOLATE MOFETIL TREATMENT ON PROTEINURIA IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS STEROID-RESISTANT. PRELIMINAR REPORT.

OBJETIVE: To evaluate the effect of Mycophenolate Mofetil treatment on albuminuria in patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis Steroid-Resistant.

MÈTHODS: Five patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis resistant to the treatment with prednisone 1mg/Kg/d for 4 months and cyclophosphamide 2mg/Kg/d for 12 weeks. Mycophenolate Mofetil was initiated at 0.5g BID and advanced to 1g BID for 6 months. Were analyzed 24-hour urine albumin, urine protein to creatinine ratio (Up/c), creatinine clearance, serum creatinine and serum albumin six months before and after the onset of MMF. Median were compared using the Friedman test and Wilcoxon ranks test.

RESULTS: 24-hour albuminuria decreased from 10.334g/24h to 4.762g/24h with MMF treatment ($p=0.38$). The difference in the albuminuria was not significant until the sixth month of treatment. The median Up/c decreased from 9.480 to 5.303 with no significant difference ($p=0.69$). Complete remission occurred in one patient and partial remission in one more patient. The serum albumin increased with Mycophenolate Mofetil treatment from 2.38 to 3.24 g/dL ($p=0.04$), the change was significant to the 2,3,5 and 6 months of treatment with MMF. There was not significant changes in serum creatinine and creatinine clearance.

CONCLUSIONS: Therapy with Mycophenolate Mofetil resulted in an reduction of albuminuria and increase in serum albumin in this patients, may be considered one adyuvant therapeutic option in patients resistant conventional therapy.

Keywords: Focal Segmental Glomerulosclerosis, Mycophenolate Mofetil.

INTRODUCCIÓN.

La Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS) es un síndrome clinicopatológico manifestado por proteinuria, usualmente en rangos nefróticos, hematuria microscópica y frecuentemente hipertensión, asociada con lesiones focales y segmentarias de esclerosis glomerular y fusión de los pedicelos en la biopsia renal¹. Constituye la glomerulopatía primaria más frecuente, observándose un incremento en su incidencia anual considerable durante las últimas 2 décadas. La GEFS idiopática es la causa más común de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) dentro de las enfermedades glomerulares primarias en los Estados Unidos de América tanto en individuos blancos como en negros², observándose un incremento similar entre la población hispánica desde 1975 a la fecha²⁻³. La proporción de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) causada por GEFS se ha incrementado once veces, de 0.2% en 1980 a 2.3% en el 2000².

El pronóstico de la GEFS sin tratamiento es pobre, ya que entre un 30-70% desarrollan IRCT a 10 años⁴. Las variables clínicas que predicen la evolución a IRCT son la proteinuria severa, el índice urinario proteínas:creatinina (Up/c) ≥ 1.0 y los niveles elevados de creatinina al tiempo de la biopsia renal⁶⁻⁸. La remisión espontánea de la enfermedad es rara, por lo que es necesario el tratamiento inmunosupresor. Se ha observado un pronóstico excelente a largo plazo cuando se alcanza remisión completa de la proteinuria. Recientemente se ha descrito la importante mejoría que la remisión parcial confiere en el pronóstico⁶.

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento como lo demuestran estudios previos, debiendo emplearse por un periodo no menor de 6 meses a dosis de 1mg/Kg/día con reducción progresiva de la

dosis. No obstante, existe un alto porcentaje de pacientes que no responden a dicho tratamiento y son frecuentes los fenómenos de corticodependencia y corticorresistencia.⁹⁻¹⁵

Los agentes citotóxicos han sido usados frecuentemente como segunda línea de tratamiento en pacientes con recaídas frecuentes y pacientes corticorresistentes¹⁶⁻²⁰. Son útiles en pacientes corticosensibles obteniéndose remisión completa en 50% de los casos y remisión parcial en otro 25%⁹. Sin embargo en pacientes esteroide-resistentes sólo 10% logran remisión completa y otro 10% remisión parcial⁹.

Otra opción terapéutica es el empleo de la ciclosporina que logra remisión del síndrome nefrótico en 40-60% de los pacientes y puede ser considerada como una alternativa al tratamiento con corticoesteroides y citotóxicos. No obstante tiene un alto porcentaje de recaída al suspender el tratamiento y su nefrotoxicidad que puede acelerar la progresión del daño renal.²¹⁻²⁵

El Micofenolato Mofetilo (MMF) es un fármaco inmunosupresor que inhibe la inosin monofosfato deshidrogenasa y con ello la síntesis *de novo* de purinas con efecto inhibitorio preferencial sobre la proliferación de linfocitos T y B. Basado en lo anterior, el efecto del MMF sobre el curso del síndrome nefrótico ha sido recientemente estudiado, demostrando su eficacia no sólo en modelos experimentales sino también en el tratamiento de glomerulopatías secundarias como la nefropatía lúpica clase IV y V de la OMS²⁶⁻³². Sin embargo, su empleo en glomerulopatías primarias en humanos es escaso, limitado a reportes de casos³³⁻³⁴, series de casos³⁵ y estudios con pequeño tamaño de muestra y de diseño retrospectivo³⁶⁻⁴¹. Son pocos los estudios que evalúan el efecto del MMF en glomerulopatías primarias observándose disminución del número de recaídas, disminución en la dosis de glucocorticoides, incremento en la albúmina sérica, disminución del Up/c y remisión completa o parcial de la proteinuria³⁵⁻⁴¹. Hasta el momento no se ha evaluado de forma prospectiva el efecto del Micofenolato Mofetilo sobre la proteinuria en pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria corticorresistente.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio clínico antes y después con Micofenolato Mofetilo en 5 pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Idiopática Corticorresistente. El estudio fue aceptado previamente por los comités de investigación y ética del hospital. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio.

El diagnóstico de GEFS fue documentado por Microscopía de luz e inmunofluorescencia en la Biopsia Renal. Se descartaron causas secundarias de GEFS. Previo a su inclusión en el estudio se corroboró el comportamiento corticorresistente, todos los pacientes recibieron tratamiento convencional para la GEFS basado en prednisona 1mg/kg/día al menos por cuatro meses y ciclofosfamida 2mg/kg/día por un periodo de 12 semanas sin disminución en la proteinuria y/o en el índice Up/c. No se incluyeron pacientes corticosensibles ni corticodependientes. Al incluirse en el estudio, las dosis de Micofenolato Mofetilo se incrementaron de forma progresiva para disminuir la frecuencia de efectos adversos, iniciando con 500mg cada 12 horas durante 2 semanas, seguidos de 500mg cada 8 horas durante 2 semanas más y finalmente 1g cada 12 horas hasta completar 6 meses de tratamiento. La dosis de prednisona se redujo de manera progresiva de acuerdo al criterio clínico del médico tratante.

Para el análisis, se dividieron los datos en dos fases: 1) el tratamiento convencional con Prednisona-Ciclofosfamida obtenida de la revisión cuidadosa del expediente clínico y 2) el tratamiento con Micofenolato Mofetilo-Prednisona obtenida de forma prospectiva. Se realizó una evaluación mensual que incluyó examen físico completo; niveles séricos de albúmina, creatinina, colesterol y triglicéridos; y determinación de albumina y creatinina en orina de 24 horas. El tratamiento con MMF fue suspendido a los 6 meses de tratamiento si la reducción de la albuminuria en 24 horas y el Up/c fueron <50%. Se definió como remisión completa la reducción de la albuminuria a niveles $\leq 0.3\text{g/d}$ y reducción del $U_{P/C}$ a <0.3 con creatinina sérica estable. Se consideró remisión parcial la reducción $\geq 50\%$ en el pico máximo

de la albuminuria, con niveles entre 0.3 y 3.5 g/d y la reducción $\geq 50\%$ del $U_{p/C}$ a un valor ≥ 0.3 con creatinina sérica estable.

Los cinco pacientes recibieron tratamiento antiproteinúrico con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) y Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) a las mismas dosis durante las dos fases de tratamiento. Todos los pacientes recibieron inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A durante las dos fases del estudio.

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias simples y relativas para variables nominales y medidas de tendencia central y dispersión para variables escalares. Se realizó prueba de Friedman para grupos dependientes. Finalmente se realizó Prueba de Wilcoxon para la diferencia entre las mediciones.

RESULTADOS.

Se incluyeron 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres) con edad promedio de 37.6 años (19-69). En la tabla 1 se describen las principales características de los pacientes incluidos en el estudio. La albuminuria medida en 24 horas disminuyó de 10.334g/24h a 4.762g/24h con el tratamiento con MMF (P=0.38), sin embargo, esta diferencia no fue significativa antes del sexto mes de tratamiento (P<0.05) (Figura 1). En las Figuras 2 y 3 se observa por el contrario, que cuando los pacientes fueron tratados con prednisona/ciclofosfamida, la albuminuria se incrementó de 6.216g/24h a 10.334g/24h (P=324). El índice urinario proteínas/creatinina ($U_{p/c}$) disminuyó de 9.480 a 5.303 al final del tratamiento con Micofenolato Mofetilo, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa (P=0.69) (Figura 4). Se observó el efecto contrario cuando los pacientes fueron tratados con prednisona/ciclofosfamida, el $U_{p/c}$ se incrementó de 4.693 a 8.480 (P=0.120) (Figuras 5 y 6). Sólo un paciente logró remisión completa y uno más remisión parcial (Tabla 2). La albúmina sérica presentó un incremento estadísticamente

significativo con el MMF, aumentando de 2.38 a 3.24 g/dL ($P=0.04$) (Figura 7), mientras que con el tratamiento con prednisona/ciclofosfamida disminuyó de 3.22 a 2.38g/dL ($P=0.164$) (Figuras 8 y 9). El incremento de la albúmina sérica fue significativo en los meses 2,3,5 y 6 de tratamiento con MMF ($P<0.05$). No hubo modificación estadísticamente significativa sobre la función renal medida por creatinina sérica (inicial de 1.176 y final de 1.042mg/dL) y depuración de creatinina (inicial de 103.824 y final de 109.328ml/min) durante el tratamiento con MMF como se muestra en las figuras 10 y 11 respectivamente. No obstante, cuando los pacientes recibieron prednisona/ciclofosfamida se observó una disminución de creatinina de 1.192 a 0.816 ($P=0.46$) después de 5 meses de tratamiento, sin embargo no hubo cambio significativo en la depuración de creatinina (86.866 inicial a 103.824ml/min final) con un valor de $P=0.54$ (Figuras 12 y 13). En la Tabla 2 se resumen los cambios en la albuminuria, Up/c, albúmina y creatinina séricas con el tratamiento con MMF. La dosis de prednisona disminuyó de 65 a 34 mg/día cuando los pacientes recibieron MMF no siendo significativa la diferencia con la prueba de Friedman ($P=0.78$). No obstante, cuando se analizó la diferencia entre los meses 0 y 6 de tratamiento con MMF mediante prueba de Wilcoxon alcanzó significancia estadística con un valor de $P=0.042$ (Figura 14).

En cuanto a la dislipidemia, durante el tratamiento con prednisona/ciclofosfamida, el colesterol total se incrementó de un valor de 305.6 a un valor final de 432mg/dl ($P=0.677$) y los triglicéridos séricos de 259.4 a 414.8mg/dL. En contraste, con el tratamiento con MMF, el colesterol total disminuyó de 432 a 391.2mg/dl y los triglicéridos de 414.8 a 354.4mg/dL, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.726$) (Figura 15).

Los efectos colaterales del MMF se observaron sólo en 2 pacientes consistiendo en náuseas y vómito que remitieron espontáneamente. No se observó incremento en el número de infecciones ni episodios de leucopenia.

DISCUSIÓN.

La GEFS Idiopática es la glomerulopatía primaria que con mayor frecuencia evoluciona hacia la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)². Los factores que predicen la evolución a IRC son la proteinuria, el Up/c y la creatinina sérica elevada al diagnóstico⁶⁻⁸. Por ello, el logro de remisión completa o parcial de la proteinuria con disminución de Up/c son los objetivos primarios del tratamiento inmunosupresor en la GEFS. El presente estudio demostró el efecto benéfico del MMF sobre la albuminuria de 24 horas en los pacientes con GEFS corticorresistente alcanzando significancia estadística hasta el sexto mes de tratamiento. Sin embargo, sólo un paciente alcanzó remisión completa y uno más remisión parcial debido a que los pacientes incluidos en el presente estudio tenían albuminuria promedio de 10.334g/24h, notoriamente superior a los reportado por estudios previos. Day et al, realizaron un estudio empleando MMF en 7 pacientes con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (Sólo 2 con GEFS, ninguno corticorresistente) alcanzando remisión completa en uno de los pacientes con GEFS y remisión parcial en el otro, documentándose elevación en la albúmina sérica de 1.9 a 4.2 g/dL (P=0.023) y disminución en la dosis de prednisona de 40 a 7 mg/día³⁹. En cuanto al Up/c, Choi et al, realizaron un estudio que incluyó 46 pacientes con glomerulopatía primaria tratados con MMF por un periodo igual o mayor a 3 meses, los 18 pacientes incluidos con diagnóstico de GEFS lograron una reducción del Up/c de 2.7 a 0.8, aunque sólo dos pacientes eran corticorresistentes⁴⁰. En nuestro estudio se observó disminución del 55.93% en el Up/c sin lograr significancia estadística probablemente por el reducido tamaño de la muestra. Es probable que al incrementarse el tamaño de la muestra, alcance significancia estadística como lo reportado por Choi ,et al. El incremento de la albúmina sérica en pacientes con síndrome nefrótico tratados con MMF reportado previamente por Day et al, se corrobora en el presente trabajo observándose diferencia estadísticamente significativa en los meses 2,3,5 y 6 de tratamiento con MMF. La creatinina sérica y la depuración de creatinina se mantuvieron estables durante los 6 meses de

tratamiento con MMF confirmando lo reportado por otros estudios realizados en glomerulopatías primarias.

Asimismo, el tratamiento con MMF permitió la disminución en la dosis diaria de prednisona sin alcanzar significancia estadística con la prueba de Friedman. No obstante al comparar la albuminuria a los 0 y 6 meses de tratamiento con MMF la diferencia fue significativa ($P < 0.05$). Esta situación pudo haber sido condicionada por dos factores: en primer término que el efecto del MMF sobre la albuminuria no fue significativo antes del sexto mes de tratamiento, dificultando la pronta disminución de la dosis de prednisona. En segundo término, el nivel de albuminuria de los pacientes incluidos, superior a los reportado en estudios previos no permitió una mayor reducción en la dosis de prednisona. Confirmando lo reportado por trabajos anteriores, no se observaron episodios de leucopenia o efectos colaterales de importancia que ocasionaran la modificación o suspensión de la dosis de MMF. En nuestro estudio sólo se reportaron efectos colaterales gastrointestinales menores en dos pacientes.

CONCLUSION.

El Micofenolato Mofetilo es útil como terapia adyuvante para la reducción de la albuminuria y el incremento de la albúmina sérica en pacientes Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Corticorresistente. Se requieren ensayos clínicos controlados con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento con la administración del MMF para confirmar los hallazgos del presente estudio. Asimismo, se deberá valorar el efecto sobre el índice de recaídas, la evolución a Insuficiencia Renal Crónica y el efecto que tiene la suspensión del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. D'Agati VD, Fogo AB, Brujin JA, et al. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Working Proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):368-382.
2. Kitiyakara Ch, Eggers P, Kopp JB. Twenty-One-Year Trend in ESRD Due to Focal Segmental Glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):815-825.
3. Braden GL, Mulhem JG, O'Shea MH, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-883.
4. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ, Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-783.
5. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999;56:2236-2242.
6. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of Partial Remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-1068.
7. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *New Engl J Med* 1998;339(20):1448-1456.
8. Rydell JJ, Korbet SM, Borok RZ, et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, clinical course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-542.
9. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl.3):74-78.
10. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis?. *Am J Kidney Dis* 1999;34:618-624.

11. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, et al. Factors influencing the course and response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1348-1356.
12. Matalon A, Valery A, Appel GB. Treatment of Focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000;20:309-317.
13. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clin Nephrol* 1991;36:53-59.
14. Passerini P, Ponticelli C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:189-193.
15. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999;55; Suppl.70:S26-S32.
16. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, et al. Pulse cyclophosphamide for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:113-116.
17. Gulati S, Kher V. Intravenous pulse cyclophosphamide. A new regimen for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 2000;37:141-148.
18. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303-307.
19. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, et al. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long term follow-up. *Clin Nephrol* 1995;43:84-88.
20. Aviles DH, Irwin KC, Dublin LS, et al. Aggressive treatment of severe idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:298-300.

21. Ponticelli C, Passerini P. The place of cyclosporin in the management of primary nephrotic síndrome. *BioDrugs* 1998;12:327-341.
22. Walker RG, Kincaid-Smith P. The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with cyclosporin. *Nephron* 1990;40:117-121.
23. Ponticelli C, Rizonni GF, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic síndrome. *Kidney Int* 1993;43:1377-1384.
24. Lieberman KV, Tejani A. A randomized doubled-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:56-63.
25. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:2220-2226.
26. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:2411-2415.
27. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-839.
28. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
29. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980.
30. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377-380.
31. Mok Ch, Lai KN. Mycophenolate in Lupus Glomerulonephritis. *A J Kidney Dis* 2002;40:447-457.

32. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-1084.
33. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43(6):795.
34. Mogyorósi A, Lippman HR, Feldman GM. Successful Treatment of Steroid-Resistant Minimal Change Disease with Mycophenolate Mofetil. *Am J Nephrol* 2002;22:569-572.
35. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):213-217.
36. Miller G, Zimmerman III R, Radhakrishnan J, et al. Use of Mycophenolate Mofetil in Resistant Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36(2):250-256.
37. Bagga A, Hari P, Moudgil A, et al. Mycophenolate Mofetil and Prednisone Therapy in Children With Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1114-1120.
38. Pesavento TE, Bay WH, Agarwal G, et al. Mycophenolate Therapy in Frequently Relapsing Minimal Change Disease That Has Failed Cyclophosphamide Therapy. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3): e3-e6.
39. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2011-2013.
40. Choi MJ, Eustace JA, Jimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-1114.
41. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62:2301-2310.

42. Wehrmann M, Bohle A, Held H, et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis: an analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990;33:115-122.
43. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histologic variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993;22:874-883.
44. Davidson A, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Second Edition. Volumen I. New York, USA 1998,pp 493-535.

ANEXOS.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio de tratamiento con Micofenolato Mofetilo

Caso	Género	Edad (años)	% Fibrosis Intersticial	% Atrofia Tubular	Tratamientos Previos	Dosis de Prednisona mg/día	Proteinuria máxima g/24h	IMC	SC m ²
1	Masculino	19	30	25	Prednisona Ciclofosfamida	60	23.79	19.91	1.87
2	Masculino	22	90	NR	Prednisona Ciclofosfamida Ciclosporina	100	14.26	30.47	2.38
3	Masculino	69	NR	NR	Prednisona Ciclofosfamida	80	3.7	30.88	1.91
4	Femenino	43	70	30	Prednisona Ciclofosfamida	75	12.9	35.34	1.89
5	Femenino	35	35	5	Prednisona Ciclofosfamida	50	11.89	26.92	1.6

IMC: Índice de Masa Corporal, SC: Superficie corporal.

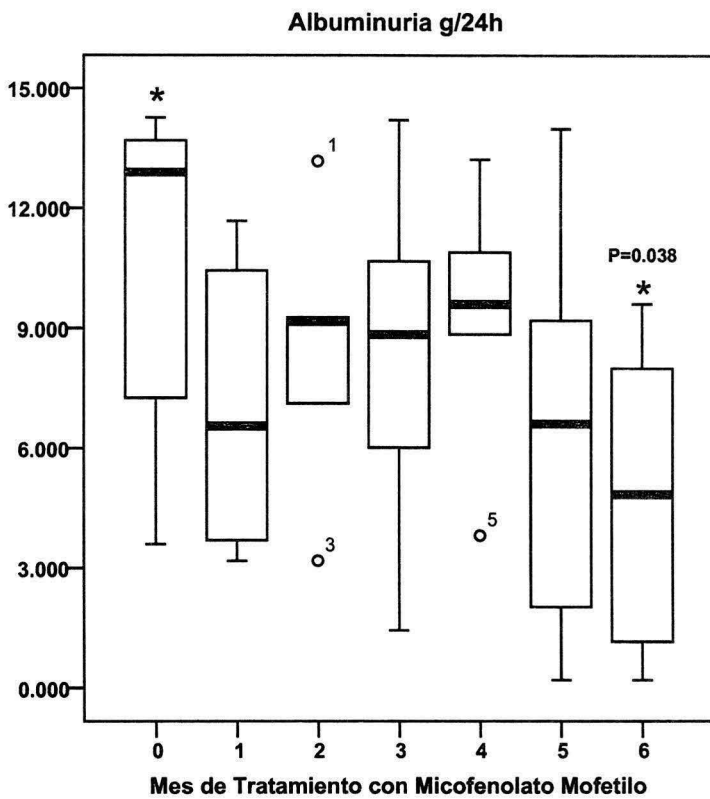


Figura No. 1. Albuminuria de 24 horas durante el tratamiento con MMF/Prednisona.

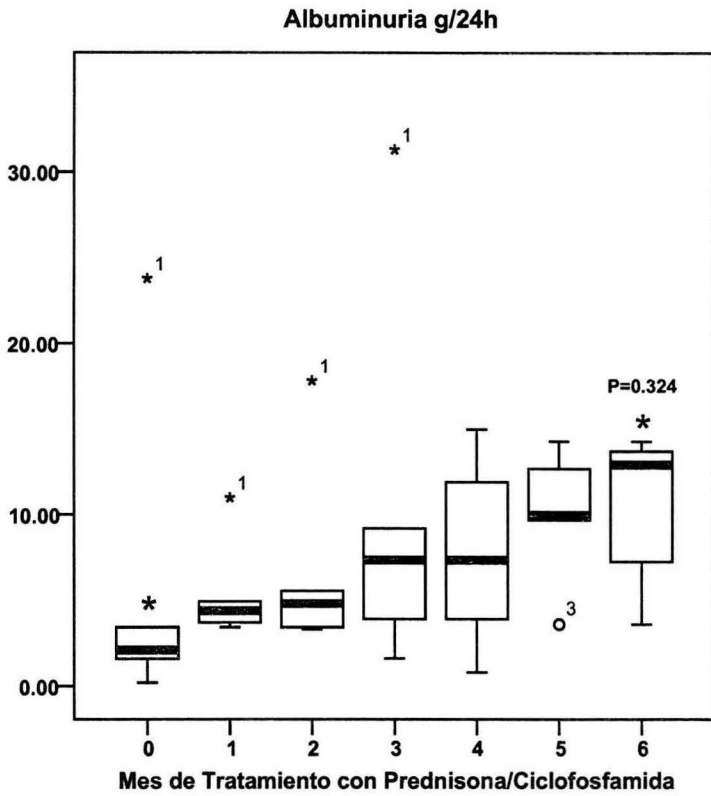


Figura No. 2. Albuminuria de 24 horas durante el tratamiento con Prednisona/Ciclofosfamida.

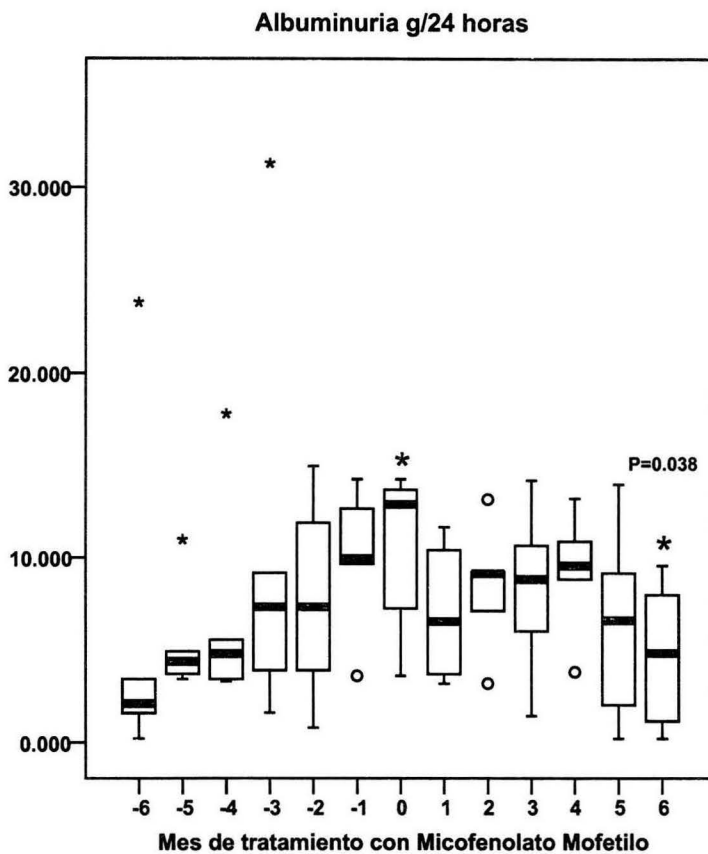


Figura No. 3. Albuminuria de 24 horas antes y después del tratamiento con MMF.

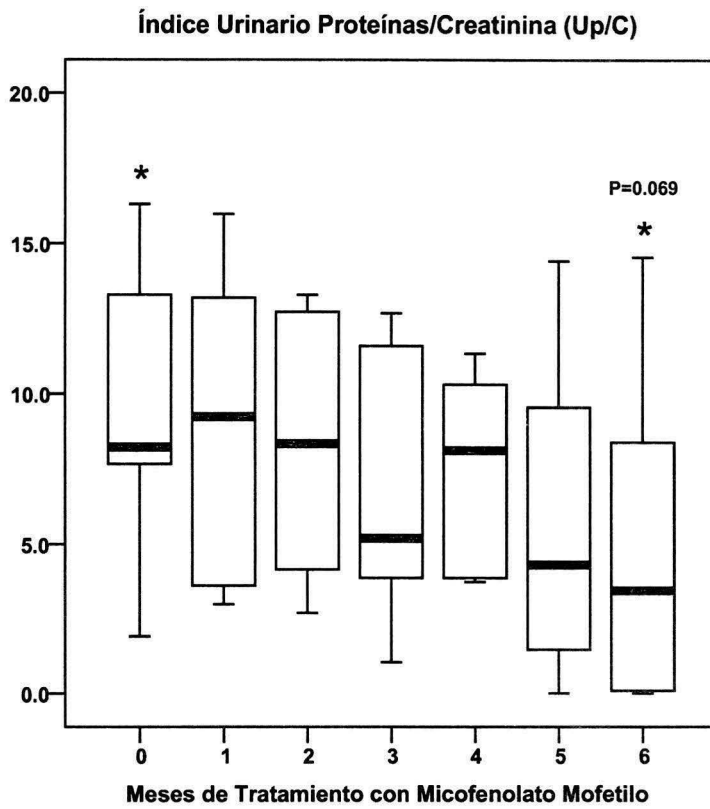


Figura No. 4. Up/c durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo/Prednisona.

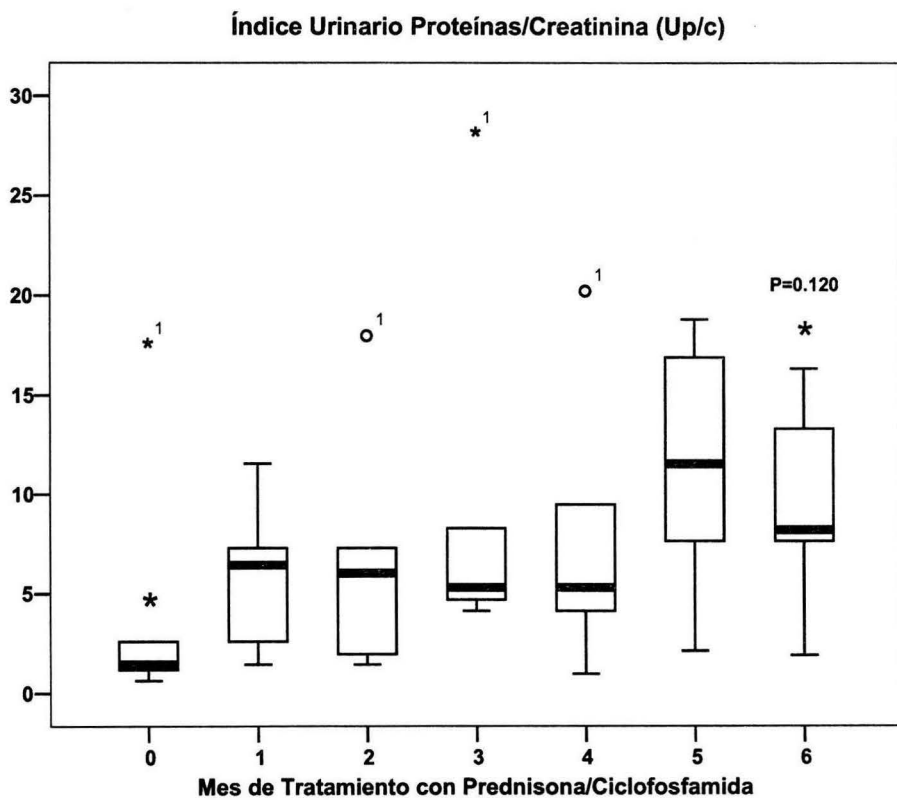


Figura No. 5. Up/c durante el tratamiento con Prednisona/Ciclofosfamida.

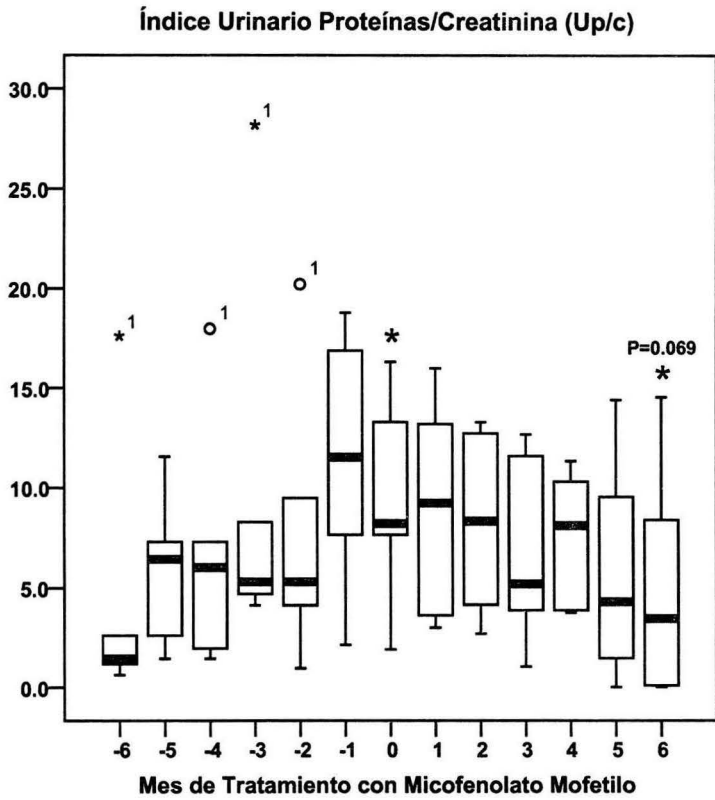


Figura No. 6. Up/c antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.

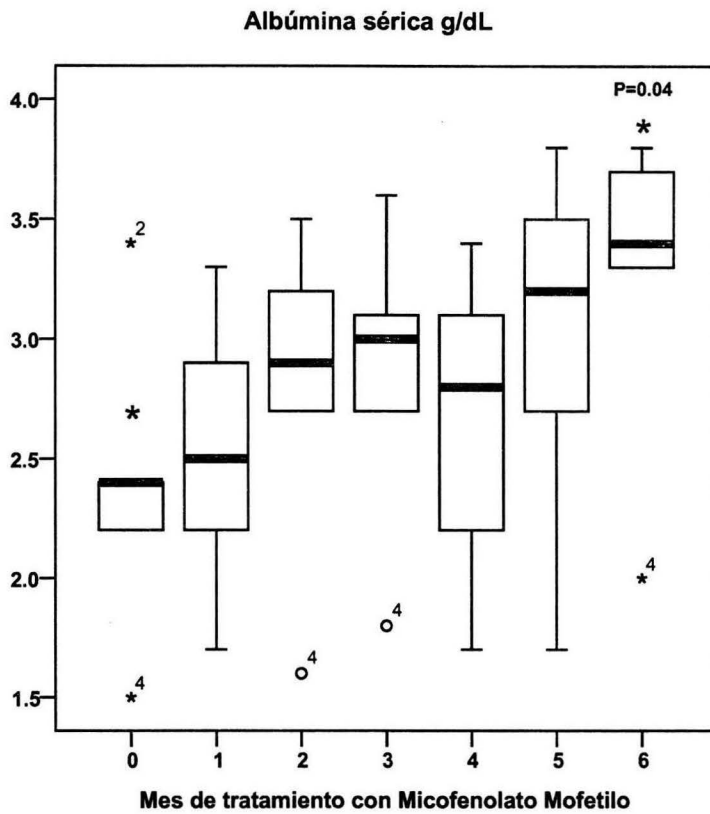


Figura No. 7. Albúmina sérica durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo/Prednisona.

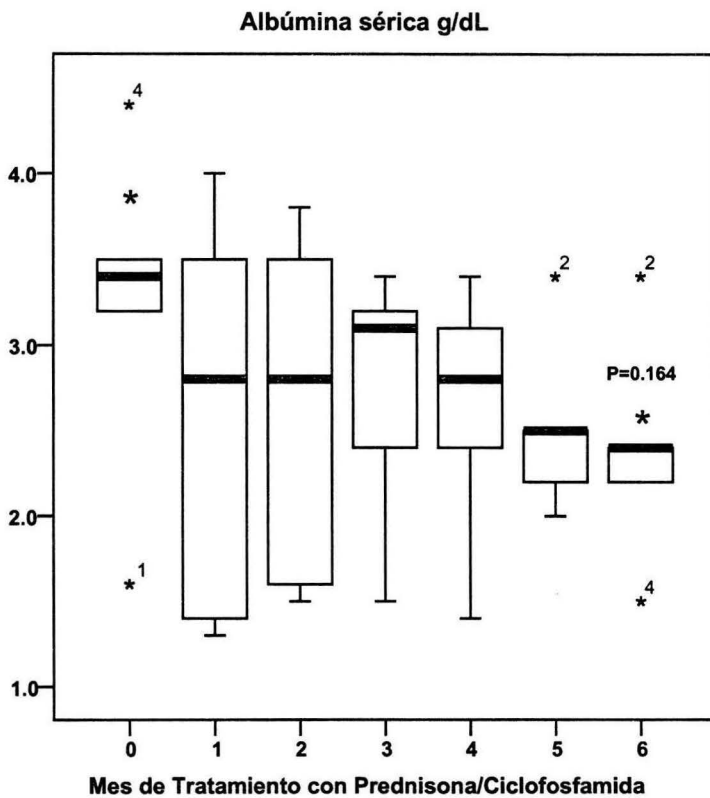


Figura No. 8. Albúmina sérica durante el tratamiento con Prednisona/Ciclofosfamida.

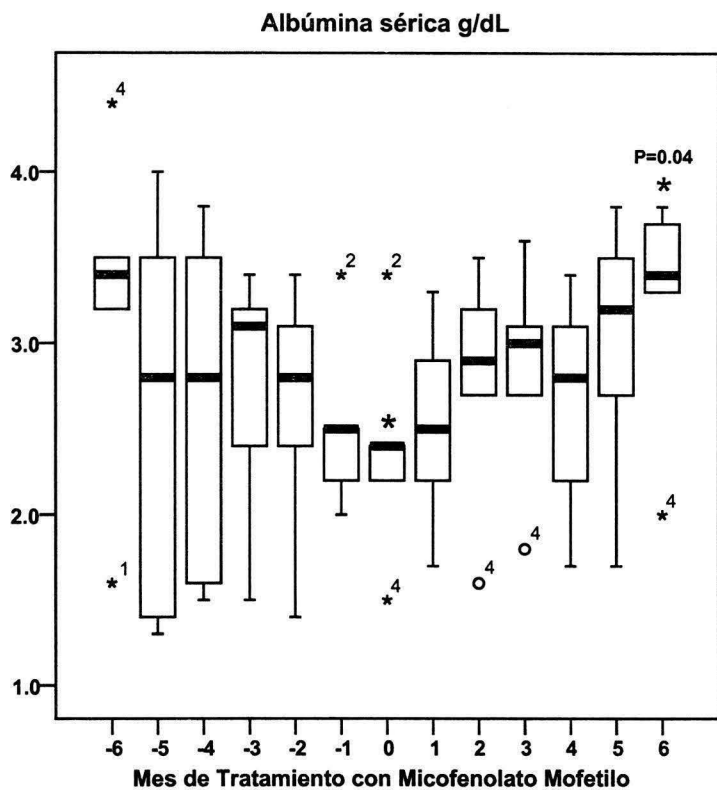


Figura No. 9. Albúmina sérica antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.

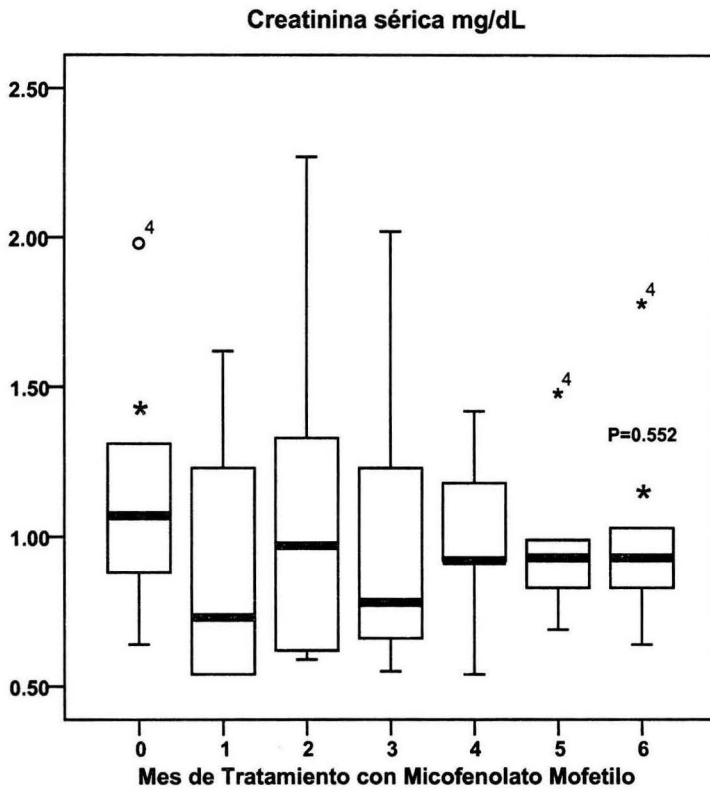


Figura No. 10. Creatinina sérica durante el tratamiento con Micofenolato/Prednisona.

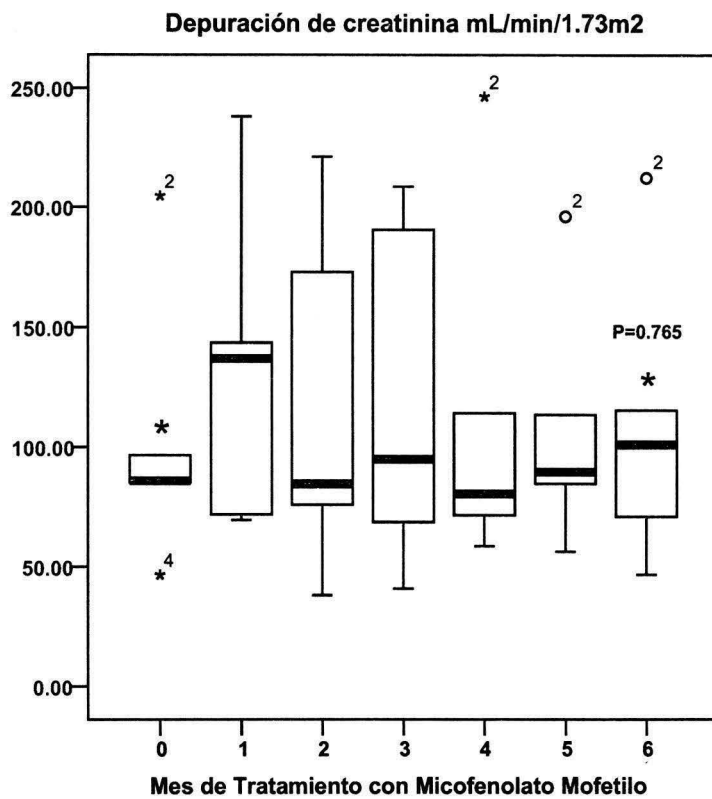


Figura No. 11. Depuración de Creatinina durante el tratamiento con MMF/Prednisona.

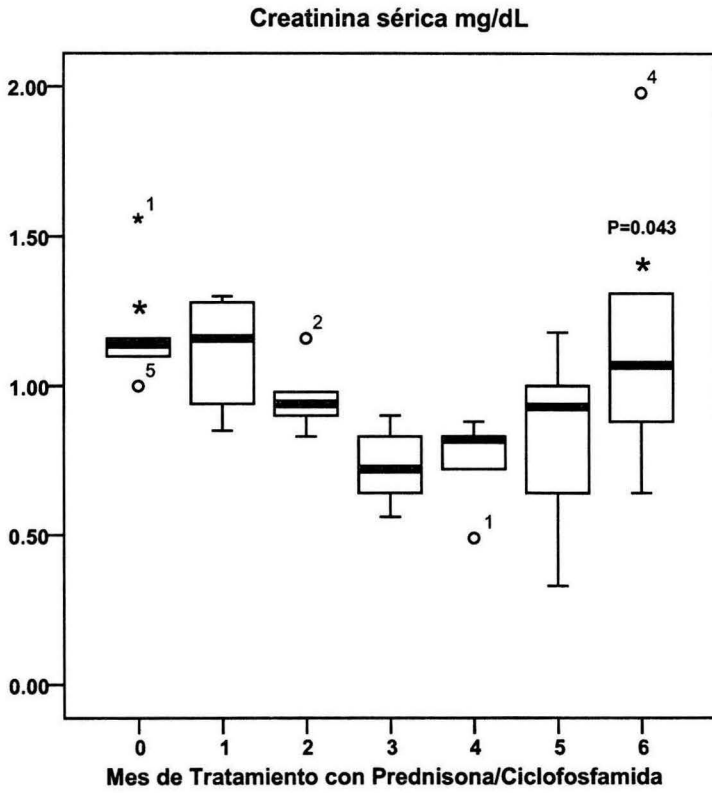


Figura No. 12. Creatinina sárica durante el tratamiento con Prednisona/Ciclofosfamida.

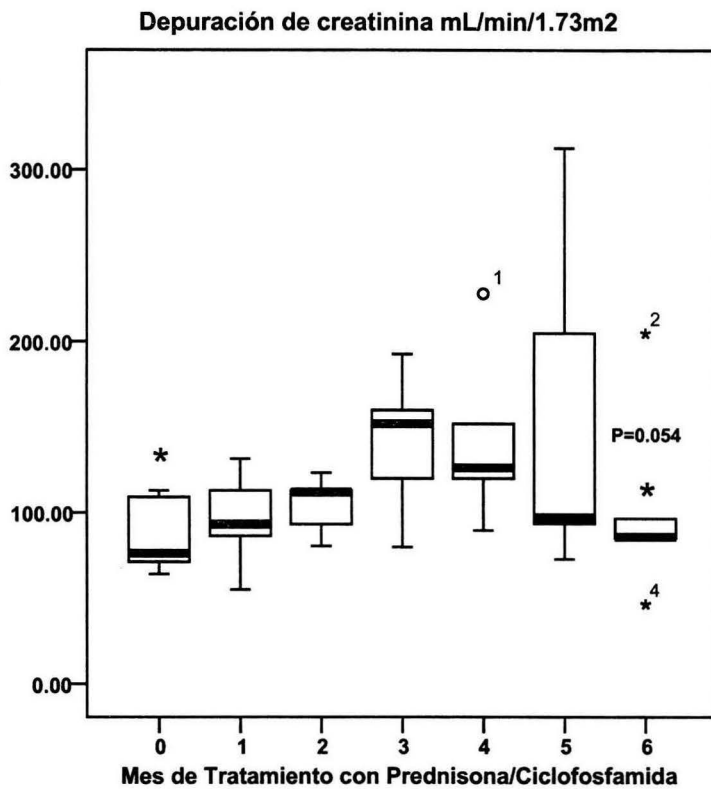


Figura No. 13. Depuración de Creatinina durante el tratamiento con Prednisona/Ciclofosfamida.

Tabla 2. Resultados de tratamiento con Micofenolato Mofetilo

Caso	Albuminuria g/24h		Up/c		Albúmina sérica mg/dL		Creatinina Sérica mg/dL		Remisión
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	
1	13.69	9.599	13.29	8.4	2.4	3.3	1.07	0.93	NR
2	14.26	4.848	7.66	3.46	3.4	3.7	0.64	0.64	NR
3	3.6	0.2	1.91	0.01	2.2	3.8	0.88	1.03	RC
4	12.9	8.007	16.32	14.55	1.5	2	1.98	1.78	NR
5	7.27	1.16	8.223	0.095	2.4	3.4	1.31	0.83	RP

Up/c: Índice Urinario proteínas/creatinina.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

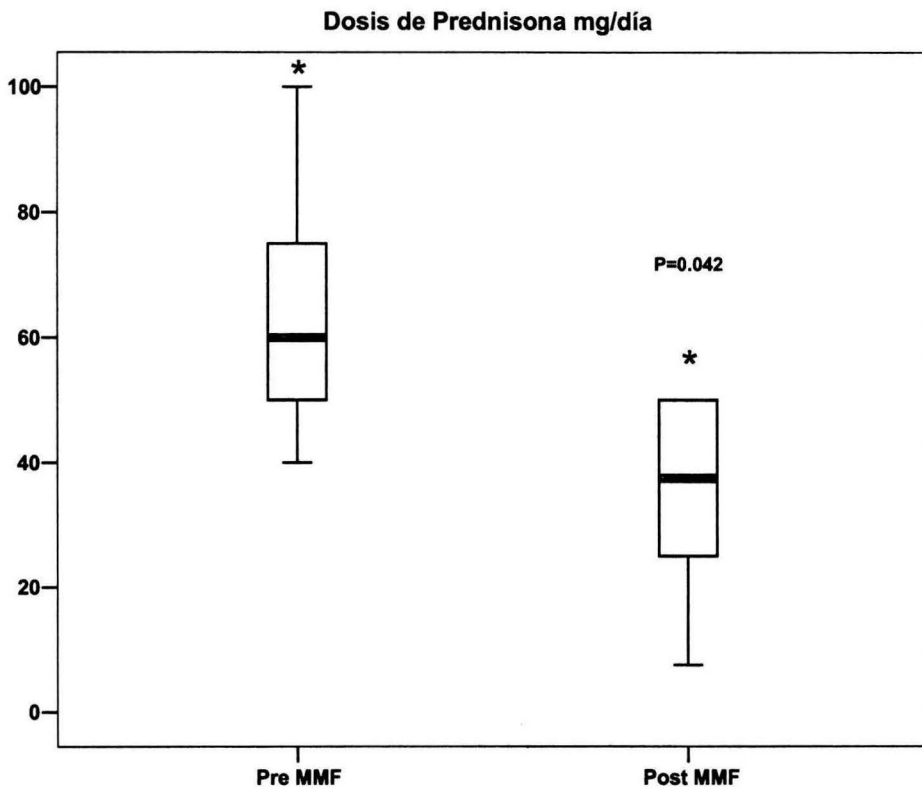


Figura No. 14. Modificación en la Dosis de Prednisona con el MMF.

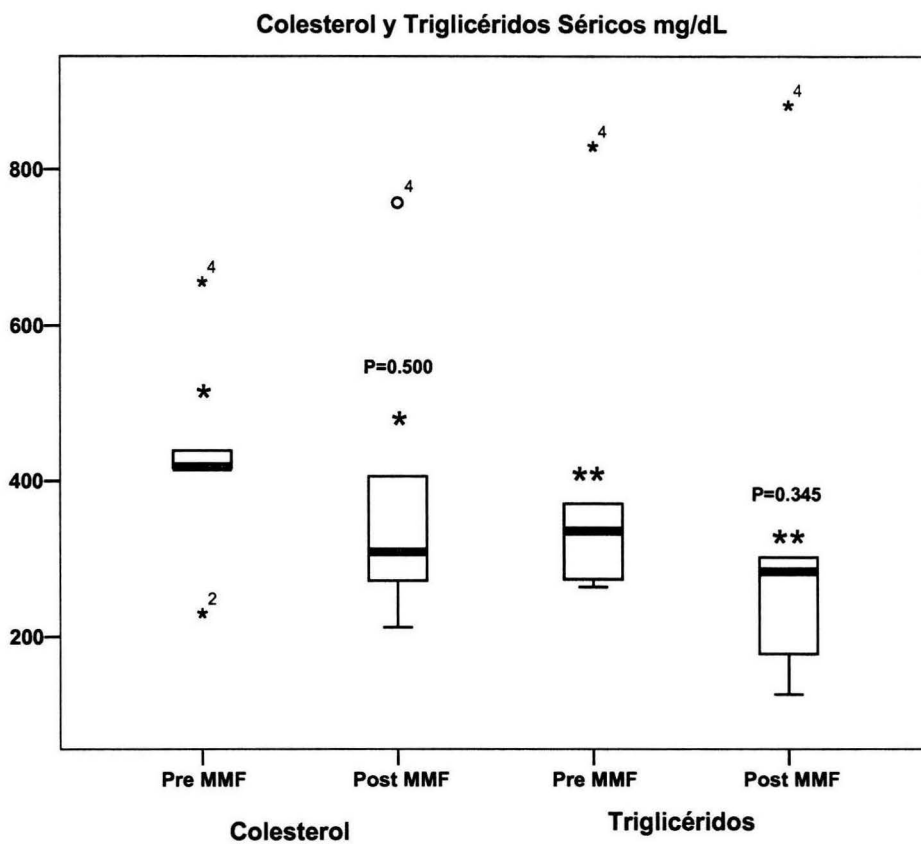


Figura No. 15. Modificación en el Colesterol y Triglicéridos Séricos con el MMF.