



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**"EFECTO DEL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO
MOFETILO SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA
CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE,
ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 18 MESES".**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. PAOLA SEGURA BERMUDEZ**

**ASESORES DE TESIS:
DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL
DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ**



MÉXICO, D. F., A JUNIO DE 2008



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.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACION EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DR. BENJAMÍN VÁZQUEZ VEGA
JEFE DE SERVICIO DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. PAOLA SEGURA BERMUDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE NEFROLOGÍA

NºR2008-3501-64

INDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	21

RESUMEN.

“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO MOFETILO SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE, ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 18 MESES”.

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

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, con Micofenolato Mofetilo en 11 pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Idiopática con pobre respuesta a terapia convencional (7 corticorresistentes y 4 corticodependientes), documentada por biopsia renal captados hasta este momento en el servicio de Nefrología de Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” .

Se determinó albuminuria de 24 horas, índice urinario proteínas/creatinina (Up/c), depuración de creatinina, albúmina y creatinina séricas a los meses -6, 0, 6, 12 y 18 meses de inicio de tratamiento con MMF. Se empleo prueba de Wilcoxon para determinar diferencias de promedios.

RESULTADOS: La albuminuria de 24 horas se mantuvo de 3.40 g/24h a 3.60 g/24h al mes 18 de tratamiento con MMF sin ser estadísticamente significativa, (p=0.761). El índice urinario proteínas/creatinina (Up/c) disminuyó de 3.80 a 2.40 sin alcanzar significancia estadística (p=0.326). Un paciente logró remisión completa y tres más remisión parcial. La albúmina sérica presentó un incremento estadísticamente significativo cuando los pacientes recibieron tratamiento con MMF, aumentando de 2.07 a 4.93 g/dL (p=0.003). Se encontró un aumento estadísticamente significativo de la creatinina sérica posterior al uso de micofenolato de 3.57 mg /dl a 4.79 mg/dl (p=0.035). No hubo cambios significativos en la depuración de creatinina.

CONCLUSION: El Micofenolato Mofetilo eleva la albúmina sérica en pacientes con GEFS 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 AND STEROID-DEPENDENT. FOLLOW TWO YEARS.

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

MÈTHODS: Eleven patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (7 steroid-resistant and 4 steroid-dependent) was included.. Were analyzed 24-hour urine albumin, urine protein to creatinine ratio (Up/c), creatinine clearance, serum creatinine and serum albumin at months -6, 0, 6, 12 and 18 after the onset of MMF. Median was compared using the Wilcoxon rank test.

RESULTS: 24-hour albuminuria decreased from 3.40 g/24h to 3.60 g/24h with MMF treatment ($p=0.761$). The difference in the albuminuria was not significant after 18 months of treatment. The median Up/c decreased from 3.80 to 2.40 with no significant difference ($p=0.326$). Complete remission occurred in one patient and partial remission in three more patient. The serum albumin increased with Mycophenolate Mofetil treatment from 2.9 to 3.9 g/dL ($p=0.009$), this change was significant to the 6, 12 and 18 months of treatment with MMF. One found a statistically significant increase of the creatinina sérica later to the use of micofenolato 3.57mg/dl to 4.79mg/dl ($p=0.035$). There were not significant changes in 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.

INTRODUCCION.

La Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS) es un síndrome clínico-patológico 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 dentro de las enfermedades glomerulares primarias en los Estados Unidos de América tanto en población de raza blanca como de raza negra², observándose un incremento similar entre la población hispanica 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 años⁴⁻⁵. Las variables clínicas que predicen la evolución a IRCT son la proteinuria severa, el índice urinario proteínas:creatinina (Up/c) ≥ 1.0 ⁷ y los niveles elevados de creatinina al tiempo de la biopsia renal⁸. 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. No obstante, recientemente se ha descrito la importante mejoría que la remisión parcial confiere en el pronóstico.

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

Entendiéndose como corticorresistencia a la persistencia de proteinuria en rangos nefróticos después de 6 meses de tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 a 2 mg/Kg./día¹⁸. En tanto que la corticodependencia se refiere a la recaída de la proteinuria a rangos nefróticos después de una buena respuesta inicial, asociada con la disminución en la dosis de corticosteroides¹⁹

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.

El Micofenolato Mofetilo (MMF) es un fármaco inmunosupresor que inhibe la inosin monofosfato deshidrogenada y con ello la síntesis *de novo* de purinas. El MMF ha demostrado 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 casos, series de casos y estudios con pequeño tamaño de muestra y de diseño retrospectivo. Son pocos los estudios que evalúan el efecto del MMF en glomerulopatías primarias demostrándose 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 proteinuria. 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 y corticodependiente.³³⁻³⁴

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, DESCRIPTIVO, TRANSVERSAL, OBSERVACIONAL, ABIERTO en expedientes médicos de 11 pacientes con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Idiopática Corticorresistente o Corticodependiente tratados con micofenolato mofetilo del servicio de nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. En todos los casos, el diagnóstico de GEFS fue documentado por microscopía de luz e inmunofluorescencia en la biopsia renal. Previo a su inclusión en el estudio se corroboró el comportamiento corticorresistente o corticodependiente, todos los pacientes recibieron tratamiento convencional para la GEFS basado en prednisona 1mg/kg/día al menos por cuatro meses y ciclofosfamida o ciclosporina por un periodo de 12 semanas sin disminución en la proteinuria y/o en el índice Up/c. No se incluyeron pacientes corticosensibles. Los pacientes incluidos en el estudio iniciaron con una dosis de Micofenolato Mofetilo y la incrementaron de forma progresiva para disminuir la frecuencia de efectos adversos, iniciaron con 500mg cada 12 horas durante 2 semanas, seguidos de 500mg cada 8 horas durante 2 semanas más y finalmente 1g cada 12 horas (dosis de mantenimiento). La dosis de prednisona se redujo de manera progresiva de acuerdo al criterio clínico del médico tratante. El estudio fue aceptado previamente por el comité de investigación del hospital.

Para el análisis, los datos recolectados fueron divididos en dos fases: 1) La fase de tratamiento convencional con prednisona más ciclosporina o ciclofosfamida representada por las mediciones a los meses -6 y 0 del inicio de MMF y 2) La fase de tratamiento con Micofenolato Mofetilo-Prednisona representada por las mediciones a los 6, 12 y 18 meses. Los datos recolectados en cada una de las evaluaciones a los meses -6, 0, 6, 12 y 18 incluyeron niveles séricos de albúmina, creatinina, colesterol, triglicéridos; determinación de albumina y creatinina en orina de 24 horas. 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 datos fueron analizados empleando el paquete estadístico SPSS versión 15.0. 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 Wilcoxon para determinar las diferencias entre los promedios.

RESULTADOS.

Durante el periodo de junio de 2004 a junio de 2007 se diagnosticaron 76 casos de GEFS. Se identificaron e incluyeron en el estudio 13 casos corticorresistentes o corticodependientes refractarios a tratamiento con ciclosporina y/o ciclofosfamida. Dos casos fueron eliminaron del análisis debido a que no han completado los 18 meses de tratamiento. Fueron incluidos 11 pacientes (8 hombres y 3 mujeres) con edad promedio de 33.6 años (19-57). En la tabla 1 se incluyen las principales características de los pacientes incluidos en el estudio. La albuminuria medida en 24 horas se mantuvo de 3.40 g/24h a 3.60 g/24h después de 18 meses de tratamiento con MMF, sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p=0.761$) como lo muestra las gráficas 1 y 2. El índice urinario proteínas/creatinina (Up/c) disminuyó de 3.80 a 2.40 al final del tratamiento con Micofenolato Mofetilo, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.326$) (Gráficas 3 y 4). Sólo un paciente logró remisión completa y cuatro más remisión parcial (Tabla 2). La albúmina sérica presentó un incremento estadísticamente significativo cuando los pacientes recibieron tratamiento con MMF, aumentando de 2.07 a 4.93 g/dL ($p=0.003$) (Gráficas 5 y 6). Existió aumento estadísticamente significativo de la creatinina sérica de 3.57 mg/dl a 4.79 mg/dl a los 18 meses de iniciado el tratamiento con MMF ($p= 0.035$) (Gráficas 7 y 8). No hubo modificación estadísticamente significativa sobre la función renal medida por depuración de creatinina (cuando los pacientes recibieron tratamiento con MMF como se muestra en las gráficas 9 y 10). La dosis de prednisona disminuyó de 50 a 15 mg/día cuando los pacientes recibieron MMF, estadísticamente significativa la diferencia con un valor de $p=<0.005$ (Gráficas 14 y 15).

Con el tratamiento con MMF, el colesterol total disminuyó de 324.0 a 241.0 mg/dl y los triglicéridos de 371.0 a 206.0 mg/dL, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.513$ y $p= 0.149$ respectivamente) (Gráficas 11, 12 y 13).

El análisis post-hoc con la Prueba de Wilcoxon mostró diferencia en la albuminuria de 24 horas hasta el sexto mes de tratamiento ($P < 0.05$). Por su parte el cambio en la albúmina sérica se observó en los meses 6, 12 y 18 posteriores al de tratamiento con MMF.

DISCUSIÓN.

La GEFS Idiopática es la glomerulopatía primaria que con mayor frecuencia evoluciona hacia la Insuficiencia Renal Crónica. Los factores que predicen la evolución a IRC son la proteinuria, el Up/c y la creatinina sérica elevada al diagnóstico. 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 no logró demostrar mejoría del MMF sobre la albuminuria de 24 horas en los pacientes con GEFS corticorresistente alcanzando aunque se observó significancia estadística en el sexto mes de tratamiento. Sin embargo, sólo un paciente alcanzó remisión completa y tres más remisión parcial. Los pacientes incluidos en el presente estudio tenían albuminuria promedio de 3.5 g/24, similar a lo reportado en los estudios previos aunque es éstos, no hubo un seguimiento mayor a 6 meses. Day et al⁴³ 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/día. En cuanto al Up/c, Choi et al⁴⁴ 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 corticorresistentes. En nuestro estudio se observó disminución del % 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 al⁴⁴. El incremento de la albúmina sérica en pacientes con síndrome nefrótico tratados con MMF reportado previamente por Day et al⁴³, se corrobora en el presente estudio observándose diferencia estadísticamente significativa desde el tercer mes de tratamiento.

La creatinina sérica sin embargo se elevó con una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con MMF a 18 meses de seguimiento lo cual no se ha reportado en los estudios previos, con esta terapia, mientras que la depuración de creatinina se mantuvo estable durante los 18 meses de tratamiento con MMF.

Asimismo, el tratamiento con MMF permitió la disminución en la dosis diaria de prednisona con significancia estadística como la reportada por Day et al⁴³.

CONCLUSIÓN.

El Micofenolato Mofetilo es útil sólo como terapia adyuvante para el incremento de la albúmina sérica en pacientes Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Corticorresistente y Corticodependiente. No obstante, de acuerdo a los resultados deberán realizarse ensayos clínicos aleatorizados con mayor número de pacientes y mayor tiempo de administración del MMF para confirmar los hallazgos del presente estudio.

Asimismo, se requiere el seguimiento a largo plazo de los pacientes para valorar el efecto sobre el índice de recaídas, la evolución a Insuficiencia Renal Crónica tomando en cuenta el hallazgo del deterioro de la función renal expresado con el aumento de creatinina en nuestro estudio 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. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62:2301-2310.
3. 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.
4. Braden GL, Mulhem JG, O'Shea MH, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-883.
5. 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.
6. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ, Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-783.
7. 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.
8. 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.
9. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *New Engl J Med* 1998;339(20):1448-1456.
10. 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.

11. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histologic variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993;22:874-883.
12. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl.3):74-78.
13. 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.
14. 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.
15. Matalon A, Valery A, Appel GB. Treatment of Focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000;20:309-317.
16. 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.
17. Passerini P, Ponticelli C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:189-193.
18. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999;55; Suppl.70:S26-S32.
19. Davidson A, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Second Edition. Volumen I. New York, USA 1998. pp 493-535.
20. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, et al. Pulse cyclophosphamide for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:113-116.
21. Gulati S, Kher V. Intravenous pulse cyclophosphamide. A new regimen for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 2000;37:141-148.

22. 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.
23. 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.
24. Aviles DH, Irwin KC, Dublin LS, et al. Aggressive treatment of severe idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:298-300.
25. Ponticelli C, Passerini P. The place of cyclosporin in the management of primary nephrotic síndrome. *BioDrugs* 1998;12:327-341.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:2411-2415.
31. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-839.

32. 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.
33. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980.
34. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377-380.
35. Mok Ch, Lai KN. Mycophenolate in Lupus Glomerulonephritis. *A J Kidney Dis* 2002;40:447-457.
36. 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.
37. 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.
38. Mogyorósi A, Lippman HR, Feldman GM. Successful Treatment of Steroid-Resistant Minimal Change Disease with Mycophenolate Mofetil. *Am J Nephrol* 2002;22:569-572.
39. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):213-217.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. Choi MJ, Eustace JA, Jimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-1114.
45. Dawson B, Trapp. *Bioestadística Mèdica*. Cuarta ediciòn. Editorial Manual Moderno. 2004.

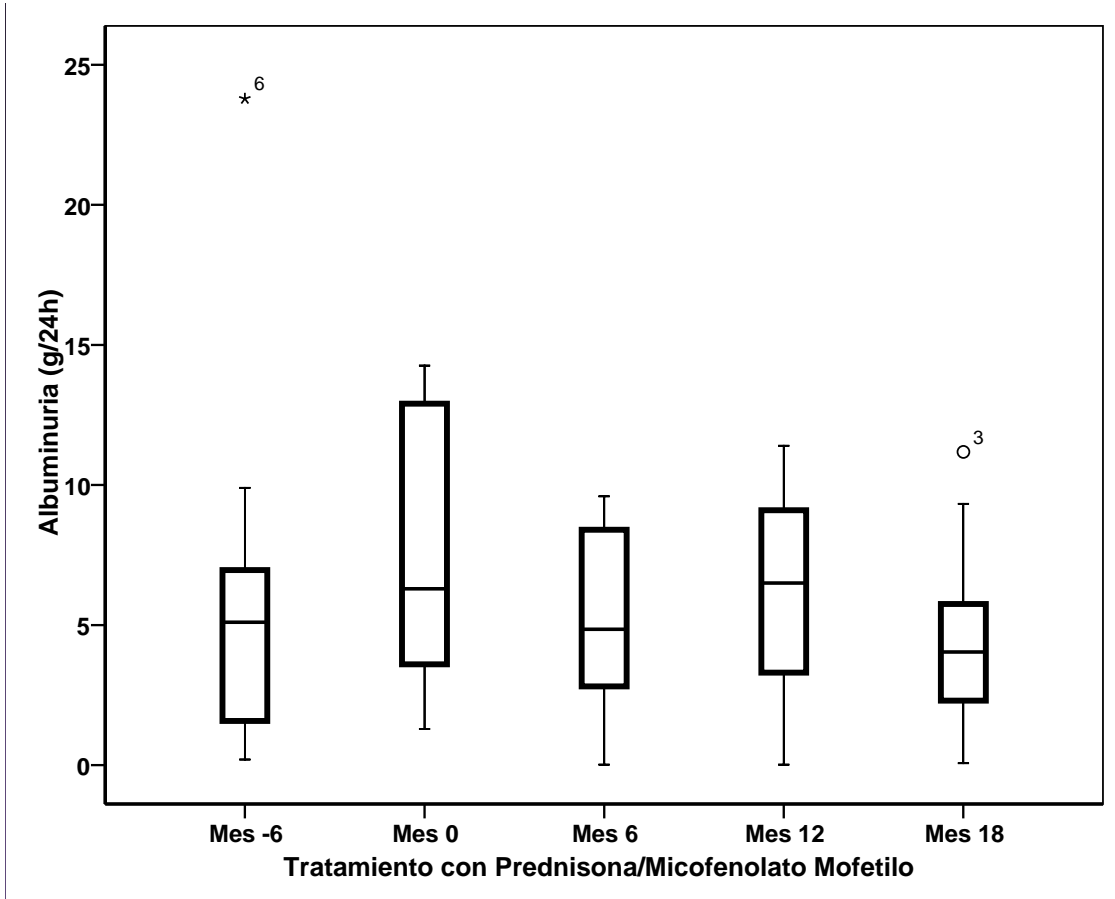
ANEXOS.

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

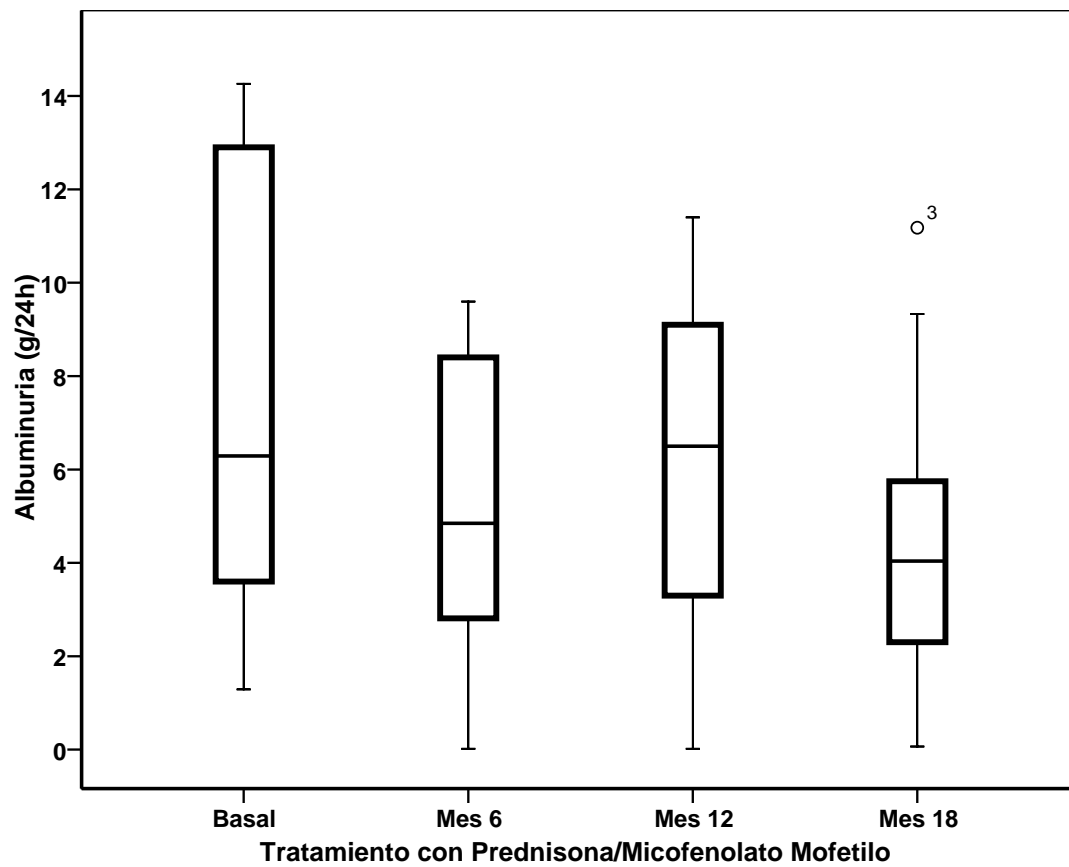
Caso	Género	Edad	% Fibrosis Intersticial	% Atrofia Tubular	Tratamientos Previos	Dosis de Prednisona	Proteinuria máxima	IMC	SC
1	Masculino	35	0	0	Prednisona Ciclofosfamida	60	11.2	21.6	1.61
2	Masculino	30	70	variable	Prednisona Ciclofosfamida	60	11.18	27.9	1.86
3	Femenino	36	35	5	Prednisona Ciclofosfamida	50	3.67	27.6	1.57
4	Femenino	20	1	20	Prednisona Ciclofosfamida	60	6.32	27.3	1.65
5	Femenino	46	60	50	Prednisona Ciclofosfamida	60	13.0	30.70	1.85
6	Masculino	23	30	25	Prednisona Ciclofosfamida	75	13.69	22.7	1.91
7	Masculino	30	NR	NR	Prednisona Ciclofosfamida	35	3.70	23.8	1.86
8	Masculino	26	90	15	Prednisona Ciclofosfamida	100	14.2	21.8	2.05
9	Masculino	45	35	40	Prednisona Ciclofosfamida	60	3.21	25.8	1.79
10	Masculino	19	25	10	Prednisona Ciclofosfamida	75	11.4	26.1	1.94
11	Masculino	57	NR	NR	Prednisona Ciclofosfamida	75	4.5	29.4	1.93

Tabla 2. Resultados de tratamiento con Micofenolato Mofetilo

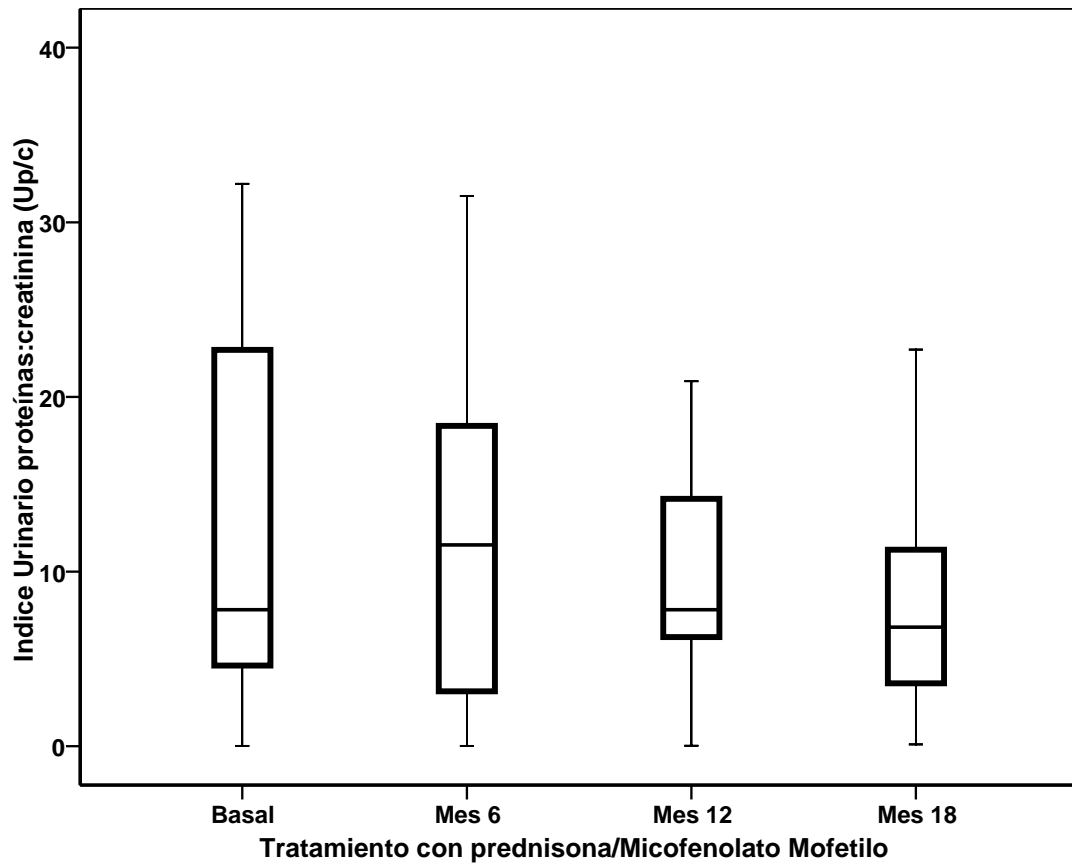
Caso	Albuminuria 24h		Up/c		Albúmina sérica		Creatinina Sérica		Remisión
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	
1	5.1	11.2	5.46	17.5	1.5	1.8	1.53	1.4	NR
2	9.9	11.18	22.6	22.72	1.7	2.4	1.38	1.50	NR
3	11.8	3.6	9.83	8.64	2.4	3.8	0.88	1.13	RP
4	6.32	2.3	12.08	3.6	2.2	3.3	0.5	0.69	RC
5	4.38	4.04	21.87	7.87	3.2	3.5	0.94	2.55	NR
6	10.98	5.75	20.75	11.25	1.7	2.4	1.7	1.55	RP
7	1.37	3.7	2.77	6.82	4.3	4.6	1.21	1.48	NR
8	3.4	1.36	3.97	3.6	3.5	4	1.11	0.97	RP
9	3.21	1.8	4.7	4.87	3.5	4.4	0.58	0.97	RP
10	6.96	5.93	3.17	3.35	3.4	4.6	1.2	0.88	NR
11	0.02	0.06	0.02	0.11	4	4.4	0.95	0.9	NR



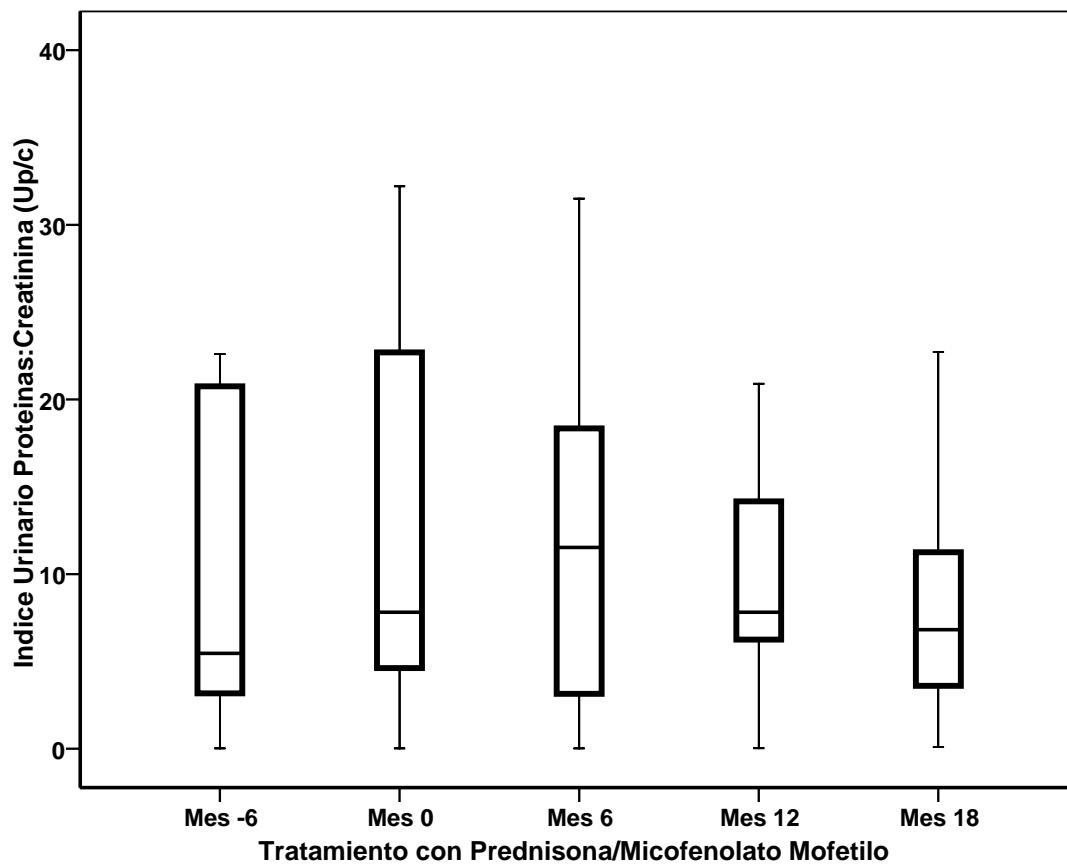
Gráfica No. 1. Albuminuria de 24 horas antes y después del tratamiento con MMF



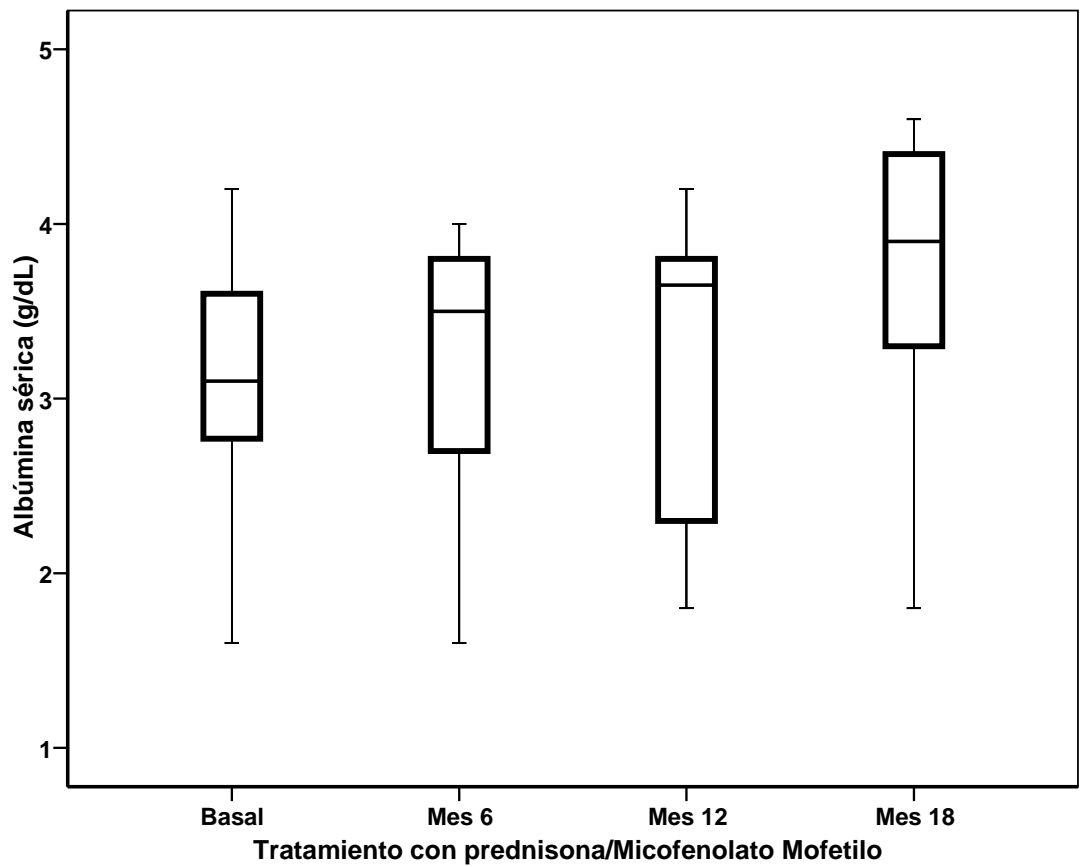
Gráfica No.2 Albuminuria durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo



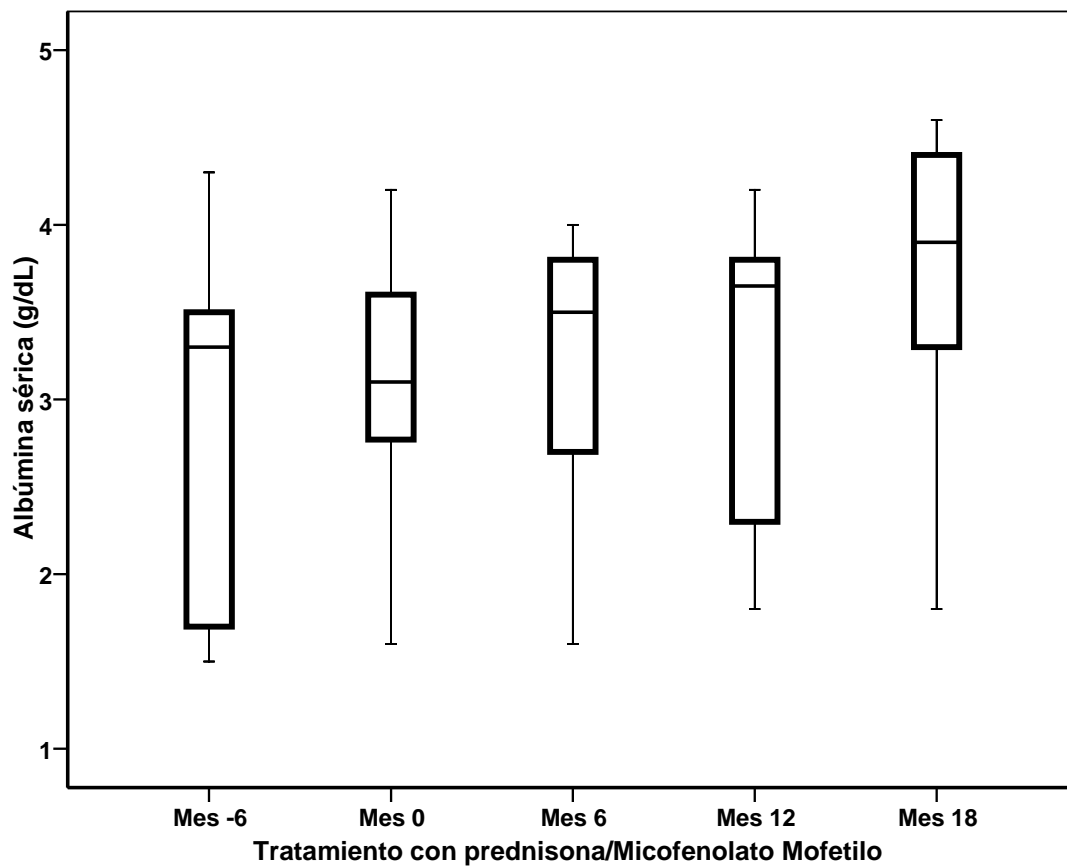
Gráfica No. 3. Up/c durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo/Prednisona.



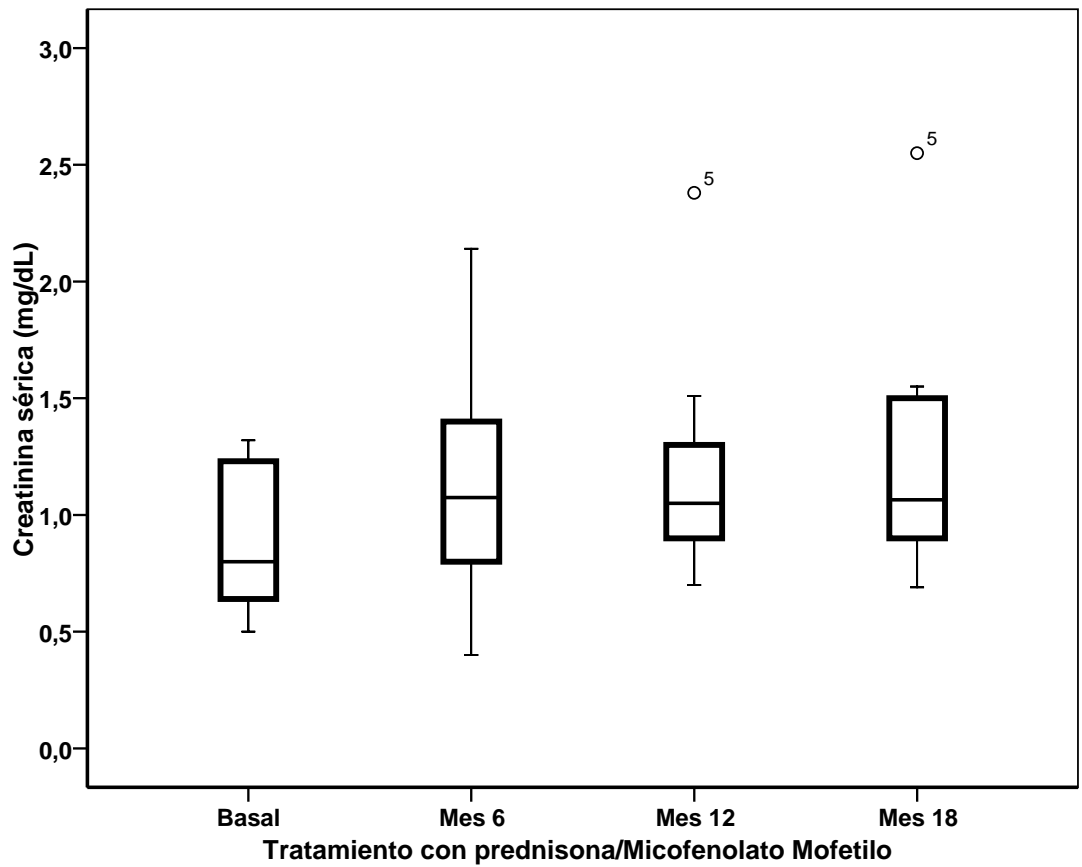
Gráfica No. 4. Up/c antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.



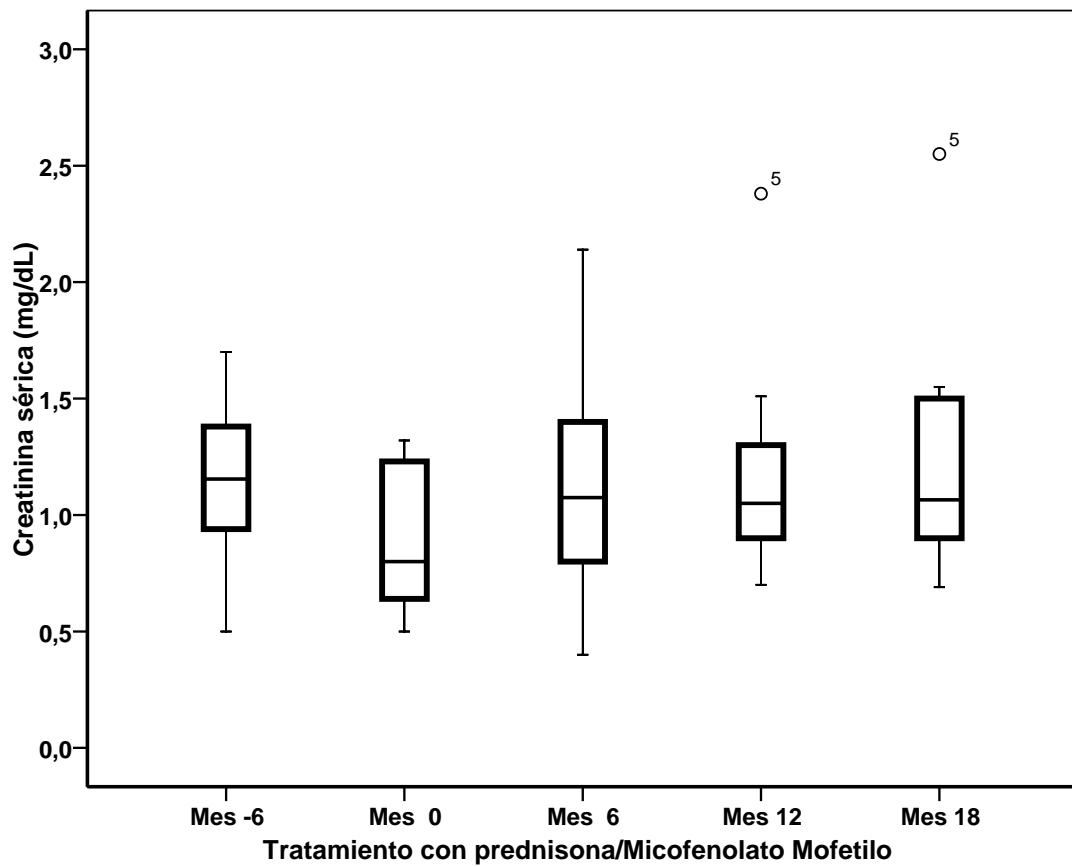
Gráfica No. 5. Albúmina sérica durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo/Prednisona.



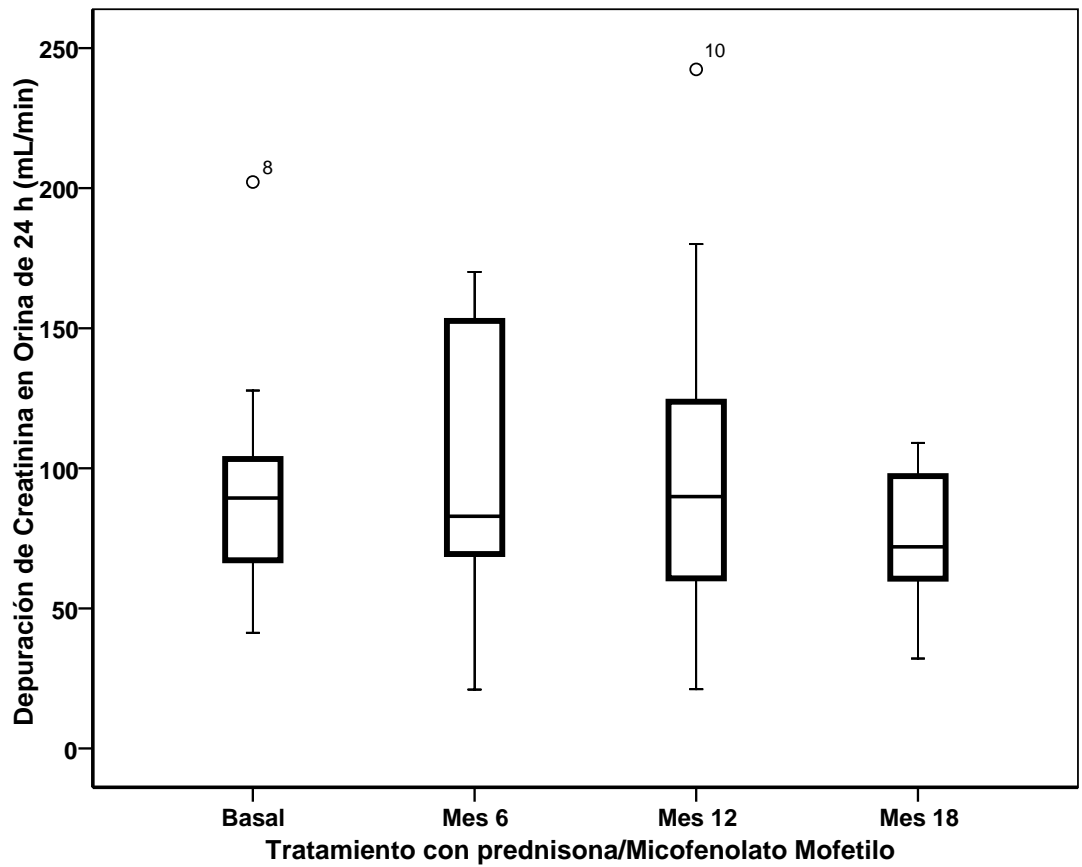
Gráfica No. 6. Albúmina sérica antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.



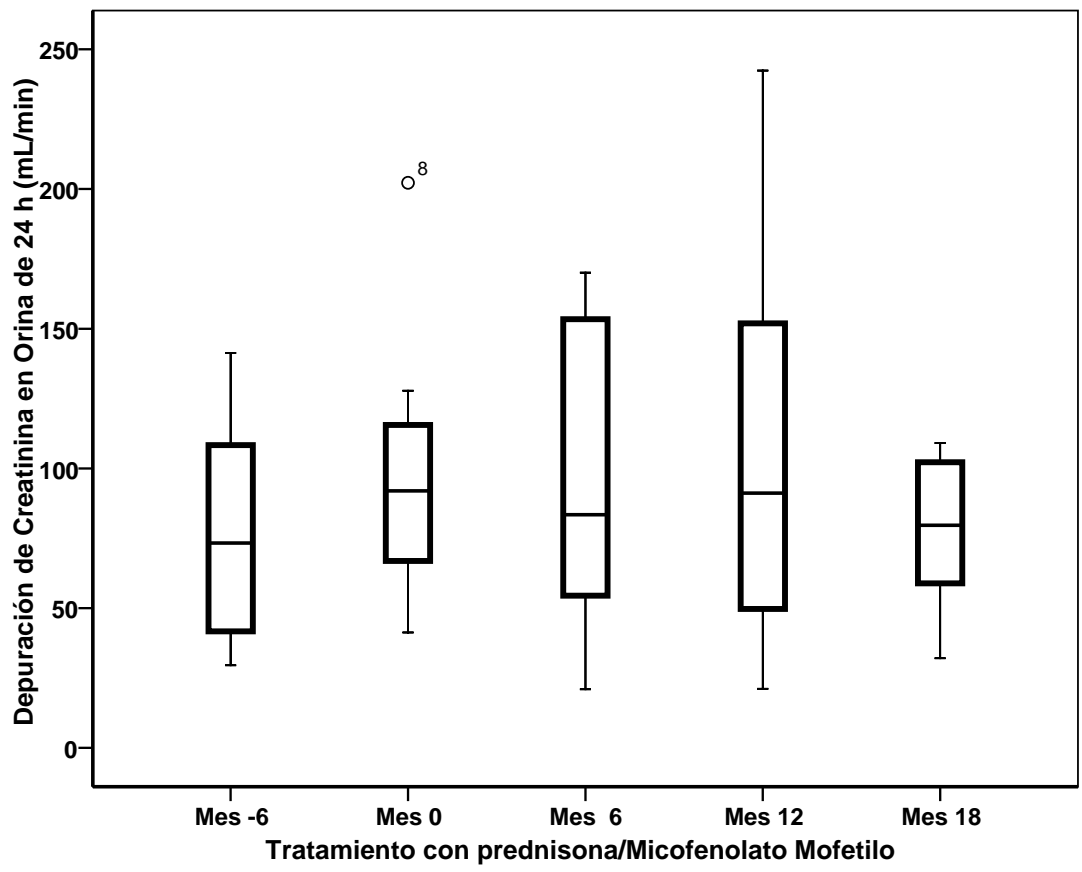
Gráfica No. 7. Creatinina sérica durante el tratamiento con Micofenolato/Prednisona.



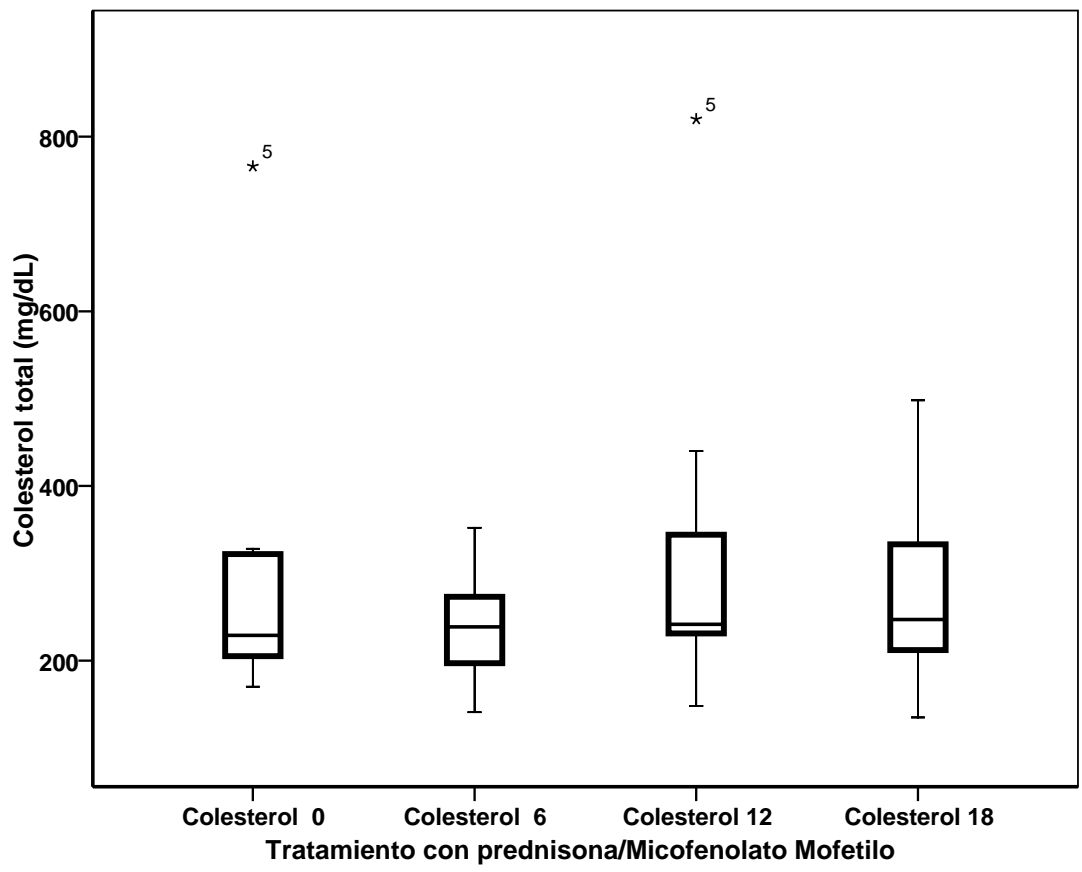
Gráfica No. 8. Creatinina sérica antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.



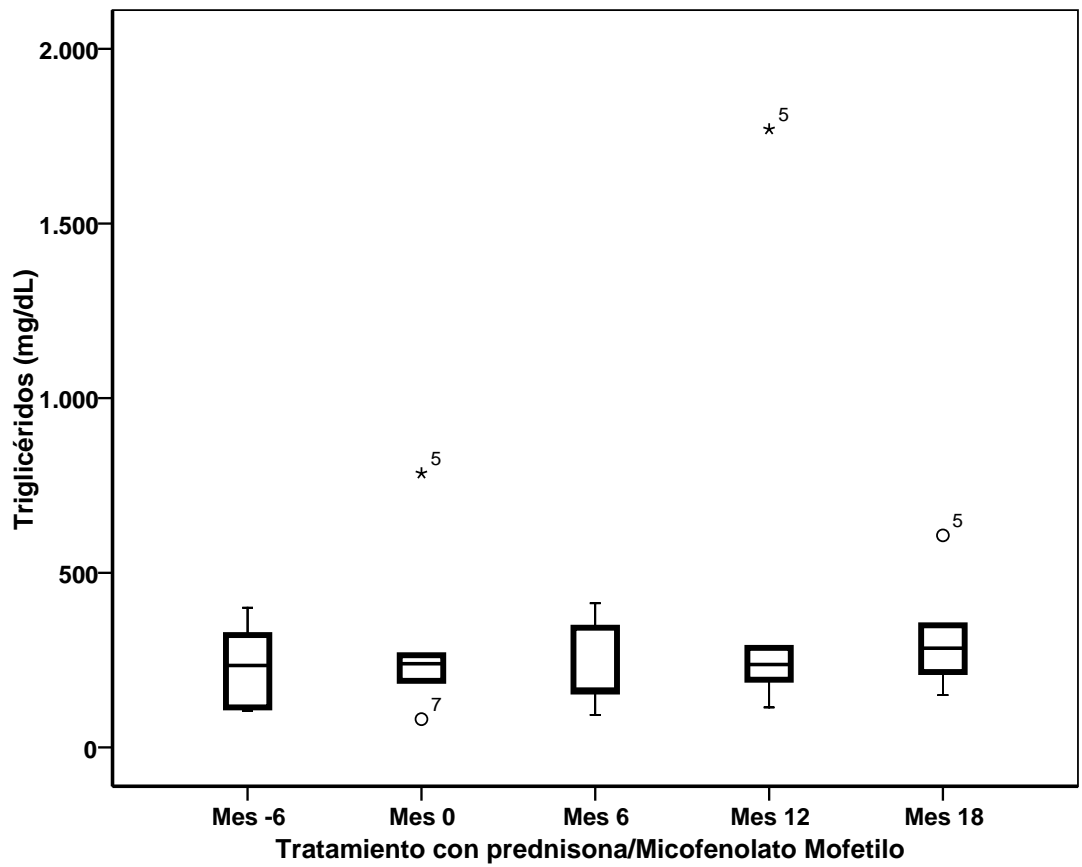
Gráfica No. 9. Depuración de Creatinina durante el tratamiento con MMF/Prednisona.



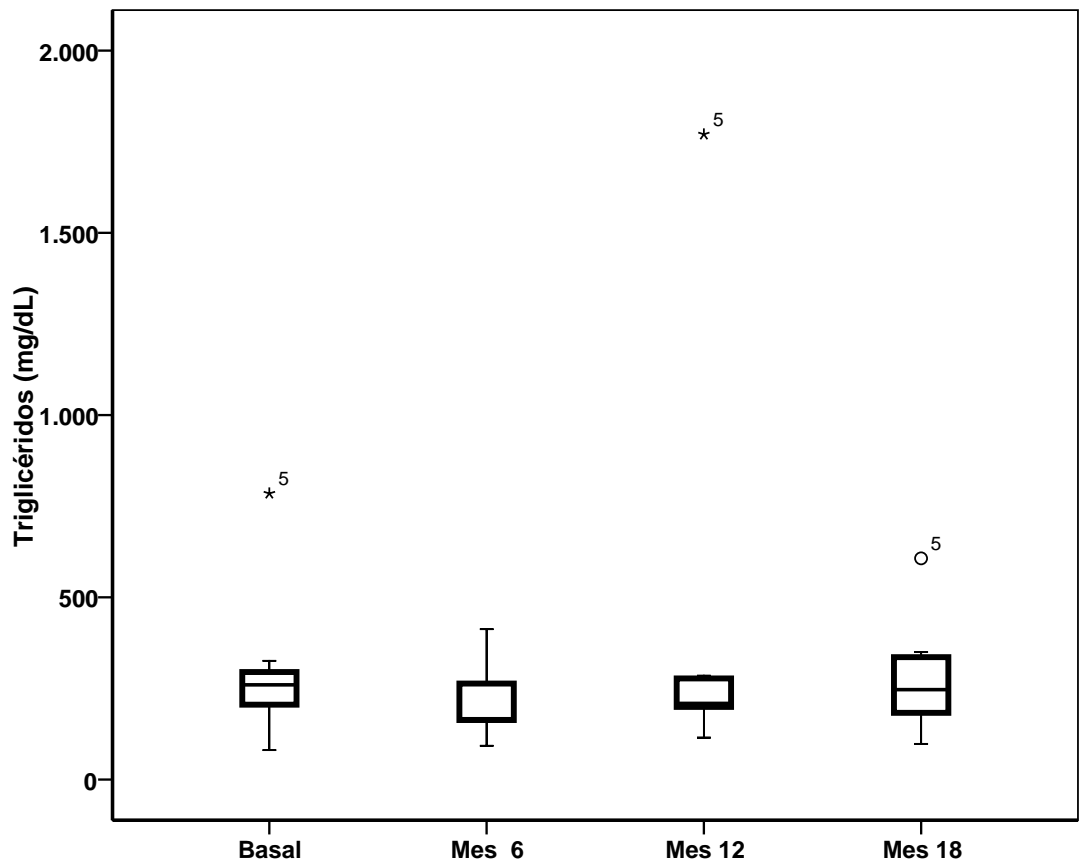
Gráfica No. 10. Depuración de Creatinina antes y después del tratamiento con MMF.



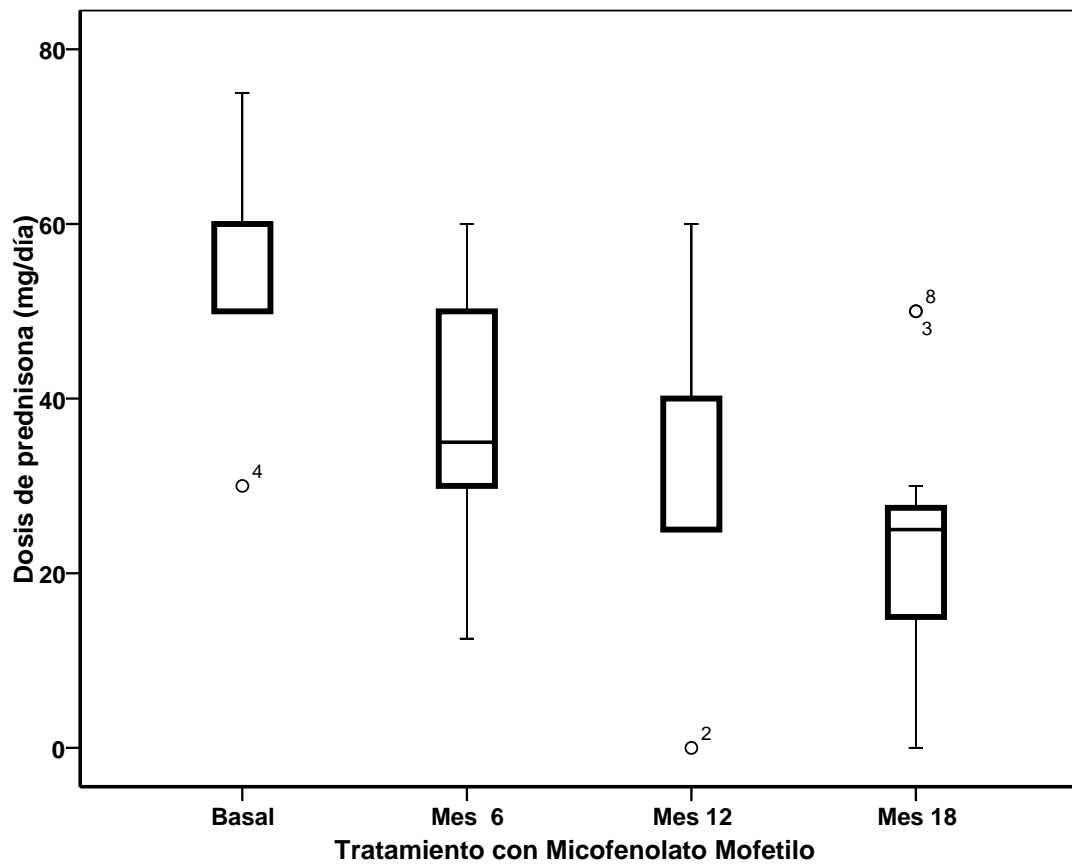
Gráfica No. 11. Colesterol Total durante el tratamiento con Micofenolato Mofetilo/Prednisona



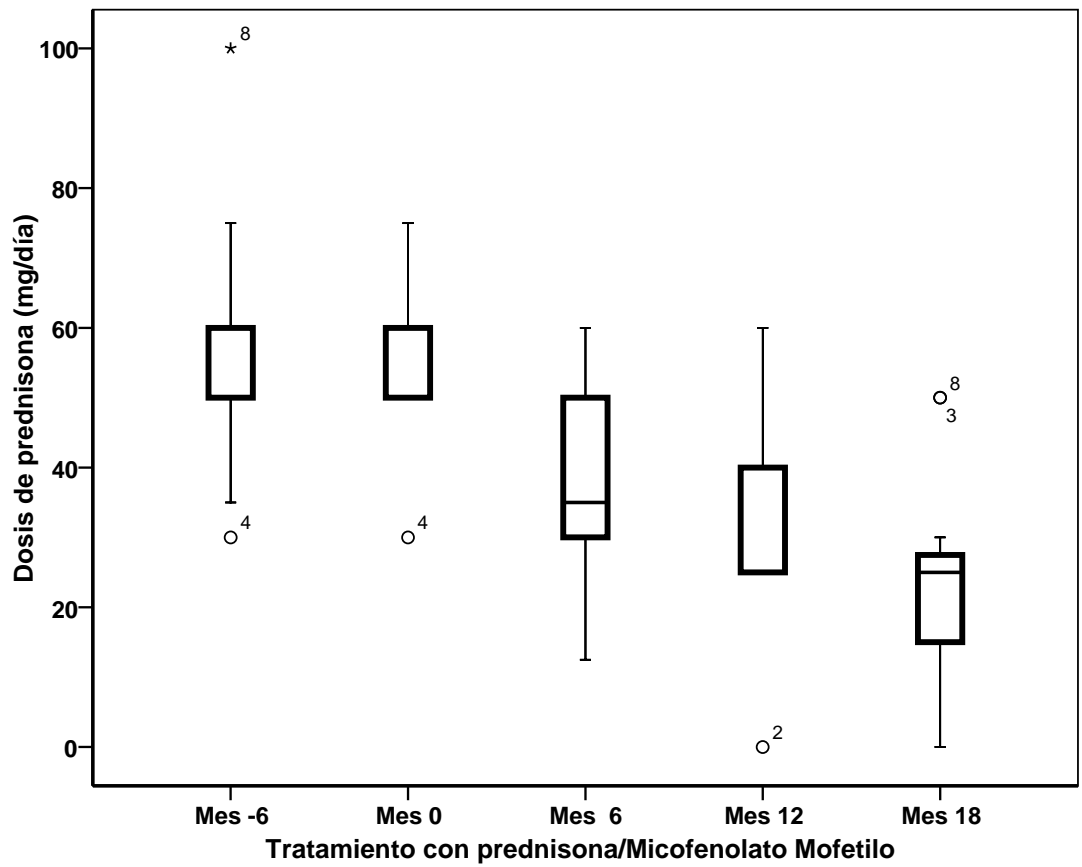
Gráfica No. 12. Triglicéridos séricos antes y después del tratamiento con Micofenolato Mofetilo.



Grafica No 13. Triglicéridos séricos durante el tratamiento con Micofenolato Mofetil



Gráfica No. 14. Dosis diaria de prednisona después del inicio del tratamiento con MMF.



Gráfica No. 15. Dosis diaria de prednisona antes y después del inicio de tratamiento con MMF.

Tabla 3. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Albuminuria -6	13	,0	11,8	5,618	3,8570
Albuminuria 0	13	,0	14,3	6,466	4,5961
Albuminuria 6	12	,0	13,1	5,747	3,9210
Albuminuria 12	11	,02	11,40	5,4164	3,86007
Albuminuria 18	9	,07	11,18	4,6531	3,61627
Up/c -6	13	,03	22,60	8,7053	8,10284
Up/c 0	13	,0	32,2	10,613	9,6982
Up/c 6	12	,0	31,5	10,076	9,4538
Up/c 12	11	,0	20,9	9,240	6,4388
Up/c 18	9	,11	22,72	8,1944	7,00223
Albumina sèrica -6	13	1,5	4,3	2,908	,9836
Albùmina serica 0	13	1,6	4,2	2,852	,7690
Albùmina sèrica 6	12	1,6	4,0	3,200	,7261
Albùmina sèrica 12	11	2	4	3,30	,840
Albùmina sèrica 18	10	1,8	4,6	3,680	,9543
Creatinina sèrica -6	13	,46	2,20	1,1262	,49859
Creatinina sèrica 0	13	,5	2,5	1,032	,5565
Creatinina sèrica 6	12	,40	2,35	1,2200	,59170
Creatinina Sèrica 12	11	,70	5,70	1,5991	1,43672
Creatinina sèrica 18	10	,69	2,55	1,2650	,53970
DepCr -6	12	29,6	196,0	87,268	50,5181
DepCr 0	13	30,30	202,20	85,0008	44,71834
DepCr 6	12	20,3	170,1	91,309	51,2062
DepCr 12	11	10,8	242,4	96,939	70,1675
DepCr 18	9	32,1	109,1	75,920	26,2713
Colesterol -6	12	144	511	314,33	116,020
Colesterol 0	13	170	766	317,69	163,492
Colesterol 6	12	141	352	244,67	60,489
Colesterol 12	11	148	820	315,91	183,506
Colesterol 18	10	135	498	273,20	106,338
Triglicèridos -6	12	104	759	326,42	189,621
Triglicèridos 0	12	81	785	297,42	182,840
Triglicèridos 6	11	93	413	200,82	92,768
Triglicèridos 12	11	104	1770	370,82	474,107
Triglicèridos 18	9	98	607	299,22	169,009
Dosis de Prednisona -6	13	0	100	52,31	23,418
Dosis de Prednisona 0	13	0	75	47,69	18,213
Dosis de Prednisona 6	13	0	60	35,19	18,099
Dosis de Prednisona 12	11	0	60	31,36	16,446
Dosis de Prednisona	11	,0	50,0	23,864	15,3037

18					
TAS -6	13	100	150	122,69	13,937
TAS 0	13	90	150	122,31	17,867
TAS 6	12	110	170	123,33	16,143
TAS 12	11	110	160	128,18	17,215
TAS 18	10	110	150	119,00	11,972
TAD -6	13	60	110	79,62	14,500
TAD 0	13	60	100	79,23	10,377
TAD 6	12	70	110	80,83	11,645
TAD 12	11	60	100	80,91	13,003
TAD 18	10	70	90	75,00	7,071
N válido (según lista)	2				