

Micofenolato de mofetilo en cuatro pacientes con síndrome nefrótico e hialinosis segmentaria y focal

D. Palanca Arias, A. Jordá Lope, F. Saiz Ibáñez, D. González-Lamuño Leguina
Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander. Universidad de Cantabria. Residencia de Cantabria.
Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría. Santander. Cantabria

Resumen

Describimos los casos de cuatro pacientes con síndrome nefrótico (SN) diagnosticados, mediante biopsia, de hialinosis segmentaria y focal (tres de ellos corticodependientes, con múltiples recaídas a pesar del tratamiento con corticoides e inmunosupresores, y uno de ellos corticorresistente), en los que se inició tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF). Durante el tratamiento se registraron los niveles plasmáticos de ácido micofenólico de forma mensual. Se controlaron en la consulta la función renal (mediante la fórmula de Schwartz) y la proteinuria, así como los posibles efectos secundarios de la medicación.

Nuestros pacientes presentaron sus primeros brotes de SN a edades similares (2-3 años). La edad de inicio del fármaco fue en dos pacientes antes de los 4 años y en los otros dos después de los 12 años. A pesar de usar dosis supraterapéuticas (mediana de los niveles de 5,625), todos los pacientes han mantenido una evolución clínico-analítica satisfactoria, con rangos de función renal y proteínas totales normales, sin presentar ninguna recaída (remisión total) o efectos secundarios (salvo gastrointestinales leves) ni precisar otras terapias asociadas. La duración media del tratamiento fue de 37,25 meses (rango: 16-56). Los hallazgos indican la eficacia y la seguridad de MMF en monoterapia en nuestros pacientes con SN e hialinosis segmentaria y focal en quienes han fracasado otros tratamientos. ©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Micofenolato de mofetilo, síndrome nefrótico, hialinosis segmentaria y focal

Introducción

A pesar de que el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) está estandarizado en el tratamiento de los niños con síndrome nefrótico (SN) dependientes de altas dosis de corticoides (asociados o no a inmunosupresores) para su aceptable manejo^{1,2}, o con recaídas frecuentes^{3,4}, no existe una indicación clara para su empleo en aquellos cuyo estudio anatomopatológico indica una hialinosis segmentaria y focal (HSF)⁵. Tampoco queda bien establecida la dosis necesaria en régimen de monoterapia pa-

Abstract

Title: Mycophenolate mofetil in four patients with nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis

We describe four pediatric patients with nephrotic syndrome (NS), diagnosed by biopsy of focal segmental glomerulosclerosis type 3 of them corticosteroid dependents (CD) with multiple recaídas a pesar of the treatment with corticoids and immunosuppressors, and one of them was corticoid resistant (CR), in whom they started treatment with mycophenolate mofetil (MMF). Plasma levels of mycophenolic acid were monitored monthly during follow-up. Renal function (by Schwartz equation), proteinuria and other possible side effects of medication were monitored.

Our patients had their first outbreaks of NS at similar ages (2 to 3 years old). Two have started on mycophenolate mofetil before they had four years of age, and the other above the age of 12. In spite of having used supra therapeutic doses median level of 5.625 all the patients have kept a satisfactory clinical analytic, with ranges of renal function and normal total of proteins level, without showing a relapse (total remission) except for minor gastrointestinal side effects, without needing other associated therapies. The average duration of treatment was of 37.25 months (range between 16 and 56 months). These findings suggest mycophenolate mofetil monotherapy as an efficient and safe alternative drug in the treatment of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis in which other treatments have failed. ©2011 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Mycophenolate mofetil, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis

ra el control de la enfermedad en estos pacientes. Hasta un tercio de los SN con respuesta parcial o inexistente a la terapéutica habitual con corticoterapia, o corticodependientes (CD) con recaídas frecuentes, tienen como sustrato glomeruloesclerosis/HSF, y la caída de su filtrado glomerular es mayor que en los que presentan lesiones mínimas⁶.

Presentamos nuestra experiencia en cuatro pacientes con SN (3 CD y 1 corticorresistente [CR]) y HSF en los que se utilizó micofenolato de mofetilo en régimen de monoterapia, regis-

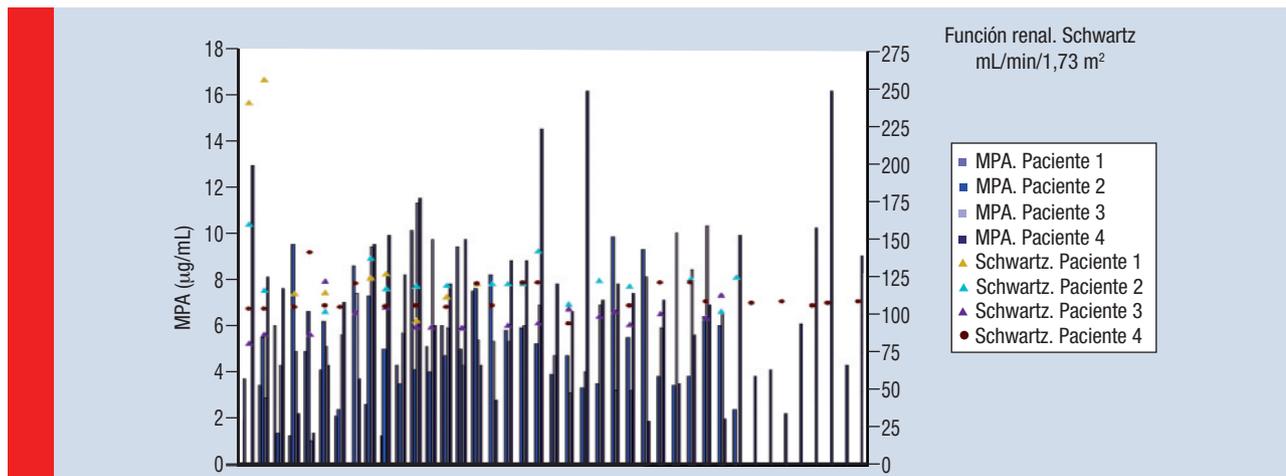


Figura 1. Evolución de los niveles plasmáticos del metabolito activo de micofenolato mofetilo, ácido micofenólico (MPA), así como de la función renal representada mediante la fórmula de Schwartz (%), durante el seguimiento de los cuatro pacientes

trando los niveles plasmáticos del ácido micofenólico (MPA) y la evolución clínico-analítica que presentan. Todos recibieron previamente inmunosupresores.

Material y métodos

Se presentan los casos de cuatro pacientes con SN, tres de ellos CD y uno CR, que sufrieron múltiples recaídas a pesar del tratamiento con corticoides e inmunosupresores (ciclosporina, ciclofosfamida), diagnosticados mediante biopsia de HSF y en los que se inició tratamiento con MMF.

En nuestro estudio clasificamos el SN según la respuesta al tratamiento corticoideo⁷. Definimos a los pacientes corticosensibles como aquellos en los que la respuesta a la prednisona (PRD) administrada según el protocolo es la remisión completa del síndrome clínico y bioquímico. Según su evolución en el seguimiento, se diferenciarán como CD si presentan dos recaídas al rebajar la PRD o durante las 2 semanas siguientes a la supresión. Estos pacientes precisaron dosis altas y mantenidas de corticoides para obtener una respuesta favorable. Definimos como CR si persiste el SN clínico y/o bioquímico tras la corticoterapia administrada según la pauta internacional: 60 mg/m²/día (máximo 80 mg/día) durante 4-6 semanas, en la primera manifestación (manteniéndose la dosis hasta que la proteinuria haya desaparecido durante 2 semanas) o en las situaciones de recaída hasta alcanzar una proteinuria negativa durante 5 días consecutivos, seguido en ambos casos de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas y la posterior reducción de la dosis de PRD hasta su retirada en 6 semanas.

Asimismo, consideramos que los pacientes padecen recaídas cuando, en al menos cinco ocasiones, presentan una nueva proteinuria (con o sin edemas), durante o finalizado el tratamiento propuesto en cada caso. Consideramos remisión total la desaparición de la proteinuria y la normalización de la albu-

minemia. El registro de la proteinuria en estos pacientes (aunque se realizaron controles bioquímicos frecuentes) se determinó mediante tira reactiva (método que también empleaban adecuadamente los familiares).

Las dosis administradas de MMF se ajustaron según la respuesta clínica y el registro mensual en plasma del metabolito principal (MPA). El rango terapéutico del fármaco (recomendado por el servicio de farmacología clínica de nuestro centro) para prevenir el rechazo del injerto renal se establece en 1-3 mg/L, indicándose asimismo los niveles que pueden ser suficientes, en pacientes sensibles (4 mg/L) y en los resistentes a otros tratamientos, así como los niveles que no deben rebasarse. Para el tratamiento del SN en régimen de monoterapia con MMF, el intervalo terapéutico propuesto por algunos autores se encuentra entre 2,5 y 5 µg/mL⁸, a pesar de que para dicha recomendación no se determinó la fracción libre de MPA eliminada por vía renal⁹.

La función renal se calculó mediante la fórmula de Schwartz¹⁰ (expresada en mL/min/1,73 m²):

$$CrCl = (k \times Ht) / Cr$$

Donde k indica lactantes pretérmino <1 año 0,33; lactantes a término <1 año 0,45; niñas o mujeres adolescentes 0,55; varones adolescentes 0,70. Ht: altura en cm, y Cr: creatinina en mg/dL.

Resultados (tabla 1 y figura 1)

En nuestra serie el rango de edad de inicio del tratamiento con MMF varía entre 2 años y 7 meses, y 13 años y 5 meses. Dos de los pacientes iniciaron el tratamiento con MMF después de los 12 años y los otros dos antes de los 4 años. Nuestros pacientes presentaron sus primeros brotes de SN a edades similares (2-3 años). La duración media del tratamiento fue de 37,25 meses (rango: 16-56). La mediana en cuanto a los niveles de MMF de los cuatro pacientes fue de 5,625 (media de las medianas).

TABLA 1

Resumen de las principales características de nuestros pacientes con respecto al síndrome nefrótico

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Edad en el momento del diagnóstico	1 año y 9 meses	3 años y 8 meses	2 años y 3 meses	3 años
Edad de introducción del MMF	2 años y 7 meses	12 años	4 años	13 años y 4 meses
Tratamientos (dosis máximas precisadas)	PRD en pauta estándar internacional	PRD en pauta estándar internacional	PRD en pauta estándar internacional	PRD en pauta estándar internacional
	CyA 8,6 mg/kg/día	CyA 3,5 mg/kg/día	CyA 4,2 mg/kg/día	CyA 4 mg/kg/día
			CF 40 mg/día 8 semanas	CF 4,2 mg/kg/día
	Enalapril 20 mg/día	Enalapril 20 mg/día	Enalapril 10 mg/día	
	AAS 100 mg/día	AAS 100 mg/día		
Dosis de MMF inicial/final (mg/m ² /dosis), en 2 dosis. Medianas	355/850	1.480/1.882	215/391	1.440/874
Tiempo de evolución con MMF (meses)	16	40	37	56
Fármacos con MMF y dosis	Ninguno	Suspensión de CyA al mes de introducir MMF y de PRD a los 4 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de dosis hasta supresión de PRD a los 3 años del inicio de MMF • No CyA 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de CyA simultánea a inicio de MMF • Descenso hasta la supresión de PRD a los 10 meses de iniciado MMF • Enalapril 10 mg/día
GFR pre-MMF (mL/min/1,73 m ²)	96	116	87	104
GFR con MMF (mL/min/1,73 m ²)	120,78	120,76	107,23	96,73
Proteínas totales con MMF (mediana)	6,9	6,95	6,6	6
Efectos secundarios de MMF	Molestias abdominales (MPA cambio)		Molestias abdominales (MPA cambio)	
AAS: ácido acetilsalicílico; CF: ciclofosfamida; CyA: ciclosporina A; GFR: tasa de filtración glomerular; MMF: micofenolato de mofetilo; MPA: ácido micofenólico; PRD: prednisona.				

Caso 1

Niño que inicia su primer brote de SN a los 21 meses de edad, tratado con PRD según la pauta estándar internacional, restricción hídrica y dieta hiposódica; precisó albúmina y furosemida durante el ingreso. Al cabo de un mes se redujo la PRD hasta 40 mg/24 h en días alternos. A los 2 meses del inicio recibió enalapril 20 mg/día y aspirina (ácido acetilsalicílico [AAS]) 100 mg/día. El paciente fue definido como CR, ya que tras 8 semanas de tratamiento corticoideo persistía la proteinuria; por ello, se realizó una biopsia (a los 3 meses del inicio del SN), que informó de la presencia de HSF. A los 26 meses inició tratamiento con ciclosporina A (CyA) 50 mg/12 h y PRD 40 mg/48 h, en días alternos durante 3 meses, y posteriormente CyA (hasta un máximo de 80 mg/12 h) en monoterapia durante otros 3 meses, con niveles correctos de CyA mensuales (máximo 105,8 ng/mL) y de la función renal (determinada mediante la fórmula de Schwartz). Como efectos secundarios presentó muguet, mucositis, aspecto cushingoides y un episodio de epistaxis. Pese a alcanzar un control temporal con CyA en mono-

terapia durante 3 meses, no hubo una respuesta adecuada, por lo que a los 2 años y 7 meses (10 meses desde el diagnóstico del SN) inició tratamiento con MMF en dosis crecientes durante los 3 primeros meses, hasta alcanzar los 750 mg/12 h. A los 6 meses del inicio del tratamiento con MMF y en relación con algún episodio de vómitos y anorexia (proceso gastrointestinal), se modifica a MPA durante 2 meses, volviendo a MMF (1 g/12 h) sin presentar incidencias en los últimos 8 meses. El tiempo de seguimiento con MMF en la actualidad es de 2 años, con controles hematológicos y niveles mensuales de MPA, y mínimas oscilaciones. Mantiene la función renal y las proteínas totales normales, y no ha presentado ninguna recaída ni precisado corticoides.

Caso 2

Niño que inicia su primer brote de SN a los 3 años y 8 meses de edad, con respuesta a PRD en dosis internacionales. Se comportó como CD tras presentar una recaída con PRD (30 mg/m²/día). A los 4 años y 3 meses, precisó ingreso en una unidad de cuidados in-

tensivos pediátricos por una recaída importante que se inició con peritonitis, anasarca y estado de pre-*shock*. La biopsia realizada en el hospital de origen muestra la presencia de HSF. Desde entonces, fue presentando episodios de proteinuria coincidiendo con cuadros infecciosos respiratorios de las vías respiratorias altas (CVA). A los 6 años se mantiene con PRD (10 mg en días alternos) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) tipo captopril, presentando un nuevo brote. Recibe tratamiento con PRD (60 mg/m²/día seguido de 40 mg en días alternos), con descenso posterior y tratamiento habitual con IECA. A los 8 meses del brote y con buena respuesta posterior, presenta una nueva recaída con 35 mg de PRD en días alternos. Recibe desde entonces tratamiento con AAS 100 mg/día durante un año más IECA. Presenta una nueva recaída a los 7 años, coincidiendo con otro CVA que precisa tratamiento. Inicia posteriormente tratamiento con CyA (dosis máxima 100 mg/12 h), lo que permite una pauta descendente de PRD y de IECA. El último brote durante ese año lo presentó coincidiendo con un descenso de la medicación. Mantiene a los 12 años de edad tratamiento con CyA (25 mg/12 h) y PRD (60 mg/día) más IECA. Tras el último de los brotes, se instauró tratamiento con MMF, y se pudo descender la corticoterapia (5 mg/semana) hasta suspenderla, al igual que el resto de los fármacos previamente instaurados. En los 3 últimos años el paciente se ha mantenido asintomático, con rangos de función renal y proteínas totales normales, sin presentar ninguna recaída ni precisar otras terapias. En la actualidad se realizan controles periódicos de los niveles de MMF, y se han observado mínimas oscilaciones.

Caso 3

Niña que inicia su primer brote de SN a los 2 años y 3 meses de edad, con respuesta a dosis internacionales de PRD. Presenta el segundo brote a los 4 meses bajo tratamiento corticoideo (1 mg/kg en días alternos). Seis meses más tarde inicia ciclofosfamida (CF) 40 mg/día (durante 8 semanas) y PRD 45 mg en días alternos en pauta descendente. Sufre un nuevo brote a los 2 años y 4 meses, con dosis de mantenimiento (10 mg en días alternos). Presenta recaídas múltiples a pesar del tratamiento con PRD y CF. A los 15 meses de evolución del SN, se realizó una biopsia renal que mostró lesiones de HSF. Se inició biterapia con CyA (50 mg/12 h o 5 mg/kg/día) y PRD (45 mg en días alternos en pauta descendente) y posterior conversión a MMF.

A los 4 años de edad, se suspendió la CyA tras 6 meses de tratamiento y se inició tratamiento con MMF. Durante el siguiente año se mantuvo la PRD en pauta descendente (2,5 mg/semana), presentando alguna recaída con proteinuria y dosis de mantenimiento. Se procedió a la retirada progresiva y lenta de PRD (5-15 mg en días alternos) hasta suspenderse finalmente a los 7 años de edad. Durante los 2 años siguientes, coincidiendo con niveles más bajos de MMF, presentó recaídas aisladas con proteinuria, sin repercusión clínica y con excelente respuesta a PRD (15 mg en días alternos). Durante varios meses se convierte el MMF a MPA debido a una mala tolerancia digestiva (gastritis).

Actualmente la paciente, en tratamiento de nuevo con MMF, está asintomática, con rangos de función renal y proteínas totales normales, y no ha presentado recaídas ni recibido PRD en

los últimos 10 meses. Como efectos secundarios derivados del tratamiento esteroideo presentó aumento de adiposidad y del apetito, agresividad, hipertricosis tolerable y *facies cushingoide*.

Caso 4

Niña que inicia su primer brote de SN (edemas y derrame pleural) a los 3 años de edad, con adecuada respuesta inicial al tratamiento con PRD en dosis internacionales. A las 4 semanas del brote inicial, y coincidiendo con un CVA, mal controlado con PRD (40 mg/m² en días alternos), fue preciso volver a la dosis habitual durante otras 3 semanas. Debido a una nueva recaída con PRD (40 mg/m² en días alternos), se inicia tratamiento con CF (20 mg/12 h) y PRD (60 mg/m²/día). A los 3 meses se suspenden ambos tratamientos y permanece asintomática durante un año. A los 4 años y 5 meses, coincidiendo con un CVA, presenta un nuevo brote que se controla con dosis de choque y remite con la dosis de mantenimiento (0,26 mg/kg/día), por lo que se reinstaura la dosis de choque con descenso posterior. Sufre un nuevo brote a los 3 meses, coincidiendo con un cuadro gripal, que cede con la dosis de choque, y una recaída posterior con PRD (0,32 mg/kg en días alternos). Presenta un nuevo brote a los 5 años y 11 meses con dosis de mantenimiento de PRD, tratado con CF durante un mes y dosis de choque de PRD. Padece dos brotes posteriores en poco tiempo, coincidiendo con un CVA y dosis de mantenimiento. A los 6 años y 4 meses inicia PRD (30 mg en días alternos) y enalapril más calcitriol. Recibe desde los 6 años y medio tratamiento con CyA, que se suspende a los 2 años, manteniendo enalapril (10 mg/día). En su evolución ha presentado múltiples recaídas en el contexto de cuadros infecciosos respiratorios, recibiendo dos tandas de CF y posteriormente CyA. A los 8 años de edad se realiza una biopsia renal, en la que se constatan lesiones de HSF. Presenta un nuevo brote a los 9 años, con buena respuesta a la dosis de choque de PRD, con pauta de descenso, y una recaída posterior al cabo de un año coincidiendo con un CVA. Reinicia tratamiento con CyA a los 10 años y 4 meses de edad, que mantiene durante 3 años (100 mg/12 h) y PRD en pauta descendente más enalapril. Tras los distintos ensayos terapéuticos, pese a probarse con dos inmunosupresores y dosis adecuadas de CyA, se convirtió a MMF (recibe MPA por mejor aceptación del preparado) durante 4 años y 8 meses, lo que permitió suspender el tratamiento esteroideo. Actualmente la función renal se mantiene en rango de normalidad, sin presentar efectos secundarios desde el punto de vista clínico. Presenta una densitometría ósea, un crecimiento y un desarrollo normales, y han desaparecido los efectos secundarios derivados de los corticoides (*facies cushingoide*, hipertricosis, obesidad y estrías abdominales).

Discusión

La frecuencia de HSF en pacientes con SN menores de 6 años es inferior al 10%, si bien se incrementa en torno a un 20-50% en pacientes adolescentes^{11,12}. En nuestra serie de cuatro pacientes con HSF (supone el 10% de la cohorte de niños con SN seguidos en la unidad), el tratamiento con MMF en régimen de monoterapia consigue un manejo adecuado que permite un descenso-supresión de la corticoterapia en tres pacientes CD que no fueron bien contro-

lados con inmunosupresores (CyA y/o CF) y en un paciente CR que había recibido CyA^{3,13}. Asimismo, todos los pacientes presentan un buen desarrollo y crecimiento, y escasos efectos secundarios⁴.

Como se puede observar (figura 1), durante el tiempo de seguimiento con MMF los pacientes mantuvieron unas cifras de función renal correctas, por lo que no se apreciaron datos bioquímicos de recaídas.

Unos niveles elevados de MPA se han asociado con cifras bajas de hemoglobina (<10 g/dL), menor cifra total de glóbulos blancos y mayor incidencia de leucopenia (<4 × 10⁹/L), molestias gastrointestinales, diarrea e infecciones virales. Hay que tener en cuenta que, en situaciones de hipoalbuminemia, puede producirse un aumento de la fracción libre del MPA, por su elevada unión a proteínas, que podría ser responsable de la acción terapéutica y de la toxicidad hematológica del fármaco. La fracción libre se elimina por vía renal y, por tanto, en estas situaciones es necesario un aumento de dosis de MMF¹⁴.

Según nuestra experiencia en otros pacientes CD con SN, y a partir de los datos publicados por Mendizábal et al., los niveles de MMF que permiten un adecuado control clínico de la enfermedad en régimen de monoterapia son discretamente superiores a los utilizados en el trasplante de órganos sólidos. El hecho de que la presentación en suspensión oral del fármaco no fuese bien tolerada por nuestros pacientes pudo influir en las elevadas dosis iniciales del mismo (en función del uso de los preparados comerciales existentes, empleados en adultos, en forma de comprimidos de 180 y 360 mg en Myfortic[®] y 250 y 500 mg en Cellcept[®]), a partir de las cuales, y según la respuesta clínica, junto con el registro mensual de los niveles del metabolito activo, se fue ajustando la dosis idónea para cada niño. De este modo, el uso del fármaco en niveles «teóricamente» supraterapéuticos permite un excelente control de la enfermedad de base, sin que presenten efectos secundarios desde el punto de vista clínico ni recaídas.

Actualmente, con el MMF en monoterapia, los pacientes permanecen asintomáticos y ninguno de ellos recibe corticoterapia ni otros tratamientos inmunosupresores o antihipertensivos. Respecto a los controles bioquímicos y hematológicos (buscando la toxicidad del fármaco), cabe destacar que, así como en el inicio del SN todos nuestros pacientes presentaban hipercolesterolemia, descenso de proteínas totales y albúmina, la introducción de las distintas pautas terapéuticas (corticoides, inmunosupresores y MMF) logró controlar el colesterol y la proteinemia, manteniéndose también ambos parámetros normalizados durante todo el tratamiento con MMF. Todas las series hematológicas se han mantenido en rangos normales salvo en uno de los pacientes (caso 1), que presentó anemia ferropénica, probablemente no relacionada con el uso del fármaco.

Conclusiones

La utilización de MMF en nuestros pacientes con SN y HSF (usando niveles superiores a los teóricamente recomendados) como alternativa terapéutica permitió suspender la terapia con corticoides e inmunosupresores, evitando así los efectos secun-

darios de dichos fármacos^{15,16}. Durante el tratamiento con MMF no se han observado recaídas clínicas ni analíticas (función renal y proteinuria normales), ni toxicidad, salvo algunas molestias digestivas que obligaron al cambio (temporal en uno y definitivo en otro) de MMF a MPA; este último fue mejor tolerado, aunque con mayor dificultad para su administración, motivo por el que los pacientes de menor edad se reconvierten a MMF. ■

Bibliografía

1. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1.265-1.268.
2. Noroña B, Valentín M, Gutiérrez E, Praga M. Tratamiento del síndrome nefrótico córtico-dependiente por lesiones mínimas con micofenolato mofetilo. *Nefrología*. 2004; 24(1).
3. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 71-76.
4. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(12): 2.059-2.065.
5. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(6): 1.114-1.120.
6. Beriao J.C, Gutiérrez C. Glomerulosclerosis segmentaria y focal. Lesiones tempranas en el síndrome nefrótico primitivo. *Arch Pediatr Urug*. 2006; 77(2): 93-102.
7. Peña A, Mendizábal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. Disponible en: www.aeped.es/protocolos
8. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahúja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 914-919.
9. Márquez Peiró JF, Porta Oltra B, Marín Serra J. Micofenolato de mofetilo y ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico dependiente de corticoides con recaídas frecuentes. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(3): 258-262.
10. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr*. 1985; 106(3): 522-526.
11. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 13-18.
12. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int*. 1985; 27(2): 442-449.
13. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2007; 49(6): 933-937.
14. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, et al. Mycophenolic acid 12-h through level monitoring in renal transplantation association with acute rejection an toxicity. *Am J Transplant*. 2006; 6: 121-128.
15. Ulinski T, Dubourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 482-485.
16. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study. *Group Clin J Soc Nephrol*. 2006; 1: 1.173-1.178.