

**Artículo Original**

## Tratamiento del síndrome nefrótico cortico-resistente con micofenolato sódico, enalapril y losartan

Miguel Liern,\* Verónica DeReyes,\* Graciela Vallejo\*

\*Servicio de Nefrología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez

### RESUMEN

La persistencia del síndrome nefrótico sin respuesta a los tratamientos habituales puede condicionar el progreso hacia la insuficiencia renal; para ese grupo de pacientes hemos diseñado un protocolo terapéutico con Micofenolato Sódico, Enalapril y Losartan.

Durante 20 meses de estudio empleamos para tal fin un diseño de cohortes prospectivo de series temporales, (intra-grupal) e intervencionista; fueron incluidos 12 jóvenes con síndrome nefrótico cortico-resistente primario y diagnóstico histológico de esclerosis focal y segmentaria

Implementando un esquema secuencial de tratamiento, la dosis media usadas fueron Enalapril 0.15mg/kg/día, Losartan 1.2mg/kg/día y Micofenolato Sódico 650 mg/m<sup>2</sup>/día (en ese orden)

La respuesta terapéutica fue considerada según la reducción del valor de la proteinuria (3 niveles de respuesta: total, parcial o ausente), evaluamos también el grado de daño histológico renal y el tiempo medio desde el diagnóstico clínico de la enfermedad hasta el inicio del protocolo.

7 de 12 pacientes tuvieron respuesta parcial al tratamiento combinado, el tiempo medio de evolución y del grado de lesión histológico influenciaron sobre la respuesta terapéutica

Pensamos que la adición de Micofenolato Sódico al uso combinado de Enalapril y Losartan constituye una alternativa válida de tratamiento para pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente, aunque este esquema requiera probablemente un inicio más precoz de tratamiento.

**Palabras claves:** Síndrome nefrótico cortico-resistente, micofenolato sódico, Enalapril Losartan.

### ABSTRACT

Because the Steroid resistant Nephrotic Syndrome without remission evolves towards the End Stage Renal Disease, for those patients who received Steroids, Cyclophosphamida and Cyclosporin without response, we have designed a therapeutic protocol with Enteric Coated Micophenolate Sodium with Enalapril and Losartan

Using a clinical study intra-group interventionist and not randomized, during 20 months, we studied 12 patients with primary Steroid resistant Nephrotic Syndrome, with histological diagnosis of focal and segmental sclerosis.

The response to the Enteric Coated Micophenolate Sodium and Enalapril was considered according to: the reduction of the value of proteinuria (3 levels of responds: total, partial or absent), the renal histological damage and the mean time from the clinical diagnosis of Nephrotic syndrome to initiating the treatment with Enteric Coated Micophenolate Sodium

We used a sequential scheme of treatment with a mean dose Enteric Coated Micophenolate Sodium of 650 mg/m<sup>2</sup>/día and a mean dose of Enalapril of 0.15mg/kg/día and of Losartan of 1.2mg/Kg/day 7 of 12 patients had partial responds to the combined treatment

The time of evolution and the degree of histological injury it influenced the therapeutic responds.

We thought that the Enteric Coated Micophenolate Sodium added with Ealapril and Losartan are a valid alternative of treatment in patients with NSRS although probably requires in time of precocious beginning

**Key- Words:** Nephrotic syndrome steroid resistant, Enteric Coated Micophenolate Sodium, Enalpril, Losartan

## INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico cortico-resistente (SNCR) sin remisión evoluciona hacia la insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup> la presencia de proteinuria nefrótica constituye un marcador de injuria renal y su descenso podría asociarse con la preservación del filtrado glomerular.<sup>(3,4)</sup> La proteinuria masiva persistente atraviesa el capilar glomerular hacia el mesangio ocasionando proliferación celular y activación de factores quimiotácticos, el desarrollo de estos eventos progresa hacia la compresión extrínseca del capilar glomerular, causando esclerosis global y difusa final<sup>(5,6)</sup>

Diversas alternativas terapéuticas han sido empleadas (Ciclofosfamida, Ciclosporina, Levamisole, Tacrolimus) aunque en algunos casos con baja o nula respuesta e incluso con efectos tóxicos severos.<sup>(7,8,9)</sup>

El Micofenolato sodico(MFS) es una pro-droga del ácido micofenólico, este metabolito es un poderoso inhibidor selectivo y no competitivo de la Inosin-monofosfato dehidrogenasa(IMPDPH) con acción inhibitoria sobre la síntesis de purina y la proliferación linfocitaria dependiente.

Actúa también sobre la contracción de la pared muscular, sobre la proliferación mesangial, sobre la apoptosis de las células T activadas y previene la adhesión leucocitaria al endotelio<sup>(10,11,12)</sup>. Debido a sus características farmacocinéticas presenta, aparentemente, menos efectos colaterales a nivel gastrointestinal.<sup>(13)</sup>

Por otra parte, sabiendo que probablemente muchos SNCR de larga evolución presentan una fracción de su proteinuria causada por la hiperfiltración glomerular, la adición de Enalapril(EN) y Losartan(LO), considerando su acción hemodinámica y molecular combinada podría reducir este componente tipo de proteinuria.<sup>(14)</sup>

Para la población de pacientes nefróticos con esclerosis focal y segmentaria(EFS) resistente al los esteroides y a otros inmunosupresores(Ciclofosfamida, Ciclosporina, Clorambucilo, etc), hemos diseñado un protocolo secuencial con EN, LO y MFS.

### Objetivo

Primario: Evaluar el descenso de la proteinuria en pacientes con SNCR primario tratados con Enalapril, Losartan y Micofenolato Sodico

Secundario: Evaluar la relación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico del síndrome nefrótico hasta el inicio del Micofenolato Sodico.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio clínico intervencionista no alea-

torizado intragrupal, sobre una

Cohorte de 12 pacientes (4 mujeres), media de edad 9 años (r: 3a-16a) todos con SNCR primario y Ciclofosfamida y Ciclosporina resistentes.

Se consideraron como criterios de inclusión: EFS primaria y el descenso de la proteinuria menor al 20% después de 8 meses de tratamiento combinado con EN y LO

Los criterios de exclusión fueron un Filtrado glomerular (FG) < 60ml/min./1.73m<sup>2</sup>, ulcera gastroduodenal, procesos tumorales y/o procesos infecciosos activos con o sin tratamiento específico.

Finalmente se definieron como criterios de suspensión: la caída persistente (mayor de 3 meses) del FG mayor del 30% del valor basal, la leucopenia, la infección activa, la intolerancia gastrointestinal no modificable y la falta de descenso de la proteinuria luego de 6 meses de iniciado el protocolo.

Las variables independientes evaluadas fueron la magnitud de la proteinuria y la aparición de efectos adversos relacionados a la medicación empleada, en tanto que las variables dependientes consideradas fueron la eficacia del tratamiento cumplido y el tiempo de evolución desde el diagnóstico clínico

Para tal fin establecimos los siguientes 3 niveles de respuesta terapéutica con MFS, EN y LO combinados:

Respuesta total: reducción del valor de proteinuria igual o menor a 4mg/m<sup>2</sup>/hora.

Respuesta parcial: reducción del valor de proteinuria entre 4 a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora

Respuesta ausente: persistencia de la proteinuria nefrótica mayor a 40mg/m<sup>2</sup>/hora

Se clasifico al daño histológico renal en una escala de 0 a 3 de acuerdo al grado de lesión ausente, leve, moderada y grave respectivamente para la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia vascular, considerándose de riesgo un valor de score igual o superior a 6

Se calculó el tiempo medio desde el diagnóstico clínico del síndrome nefrótico hasta adicionar al tratamiento el MFS en los pacientes que disminuyeron la proteinuria por debajo del rango nefrótico y en aquellos que no modificaron su proteinuria

A partir de un esquema terapéutico secuencial todos los jóvenes recibieron en forma combinada durante los primeros 8 meses, una dosis establecida de EN desde 0.1mg/kg/día hasta 0.3mg/kg/día y Losartan 0.8mg/kg/día a 1.5mg/kg/día adicionándose a partir del octavo mes, en los pacientes con un descenso de la proteinuria menor al 20% del valor inicial, el MFS con

un rango de dosis establecido desde 450mg/m<sup>2</sup>/día a 700mg/m<sup>2</sup>/día en 2 tomas diarias, permaneciendo este triple esquema conjunto hasta el final del tratamiento.

Los controles mensuales de laboratorio realizados fueron: creatinemia (calculamos el aclaramiento de creatinina (AC), por el método de Schwartz), uremia y urea urinaria, hemograma, lipidograma, proteinograma, amilasemia, uricemia, lipasa sérica, hepatograma, ionograma sérico y urinario, proteinuria/día

La conducta establecida ante la aparición de los efectos adversos gastrointestinales relacionados con el tratamiento fue:

- 1) Reducción 25% dosis de MFS
- 2) Tratamiento dietético sintomático
- 3) Reposición de dosis inicial de MFS al desaparecer los síntomas

La metodología estadística empleada fue:

\*Prueba de 2, para evaluar si el total de la población se comportaba como dos cohortes diferentes en relación a la respuesta terapéutica

\*Curva ROC (para evaluar la máxima sensibilidad en comparación con los índices de falsos positivos)

\*El Riesgo relativo (RR) para evaluar si la presencia de un mayor daño histológico previo incrementa el riesgo de falla terapéutica

\*Test de Wilcoxon para evaluar la probabilidad asociada entre el tipo de tratamiento implementado con la variación en la proteinuria. Se estableció como nivel de significación estadística p <0,05.

Se calculó el tiempo medio desde el diagnóstico clínico del síndrome nefrótico hasta iniciar el tratamiento con MFS y se calculó el coeficiente de correlación con el tipo de respuesta terapéutica (remisión total y parcial versus ausente)

Los resultados se expresaron como medias ± DE.

Se empleó el programa EPIDAT.3.0

El consentimiento médico aprobado fue obtenido de todos los pacientes antes de comenzar el estudio y el protocolo fue autorizado por el comité de ética de nuestro hospital

No existió conflicto de intereses

La duración del tratamiento fue de 20 meses

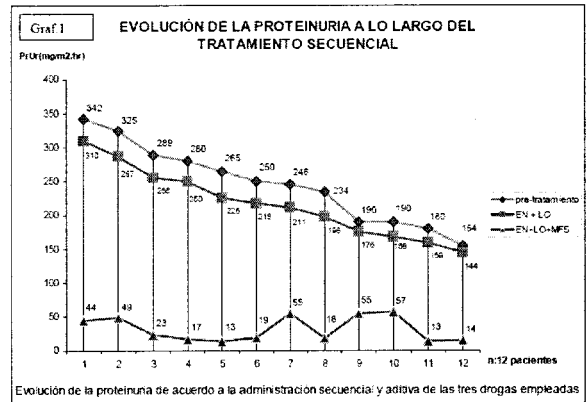
**RESULTADOS**

La dosis media empleada de MFS fue de 650mg/m<sup>2</sup>/día (r: 480-700mg/m<sup>2</sup>/día), la dosis media de EN fue de 0.2mg/kg/día(r: 0.15-0.3) y la de LO 1.2mg/kg/día(r: 0.8-1.5)

Durante los 8 meses iniciales el empleo del EN combinado con el LO causó, en el total de los pacientes

una reducción media no significativa de la proteinuria 8.6 ±1.1% desde el valor basal y en el mes 20 del protocolo con el triple esquema combinado, 7/12 pacientes tuvieron una respuesta parcial al tratamiento: Chi 2: 6.7. p: <0.05 (Graf.1).

Gráfico 1



En los 7 pacientes respondedores el valor promedio de la proteinuria pre-tratamiento fue 245mg/m<sup>2</sup>/hora

(DS: 58) y el valor promedio de la proteinuria postratamiento de 31mg/m<sup>2</sup>/hora (DS: 18), esta variación correspondió a un porcentaje de reducción de la proteinuria del 78%. Test de Wilcoxon: 2.3 (IC 95%: 1.1-3.39).

El daño histológico >6 representó un Riesgo Relativo de 4 y estuvo presente en 4 de los pacientes no respondedores y solo en 1 de los respondedores. (Tabla 1)

Tabla 1

SCORE DE LESIÓN HISTOLÓGICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
Score daño histológico	No Respondedores	Respondedores
> 6	4 pacientes	1 paciente
< 6	1 paciente	6 pacientes

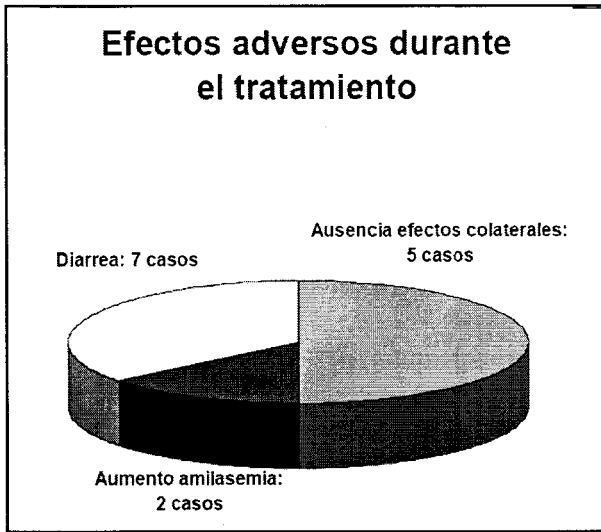
Score de riesgo considerado igual o > 6

La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico hasta el inicio del tratamiento con MFS fue de 19 meses en los pacientes respondedores y de 28 meses en los no respondedores(Coef.Corr positivo: 0.9)

7/12 pacientes presentaron diarrea aguda y 2 de ellos tuvieron también incremento moderado de la amilasemia, se redujo un 25% de la dosis con desaparición

de los síntomas se repuso la dosis inicial sin efectos adversos posteriores.(Graf.2)

Grafico 2



#### DISCUSION:

Aproximadamente el 80% de los pacientes con síndrome nefrótico primario responden al tratamiento corticoide, en tanto que hasta el 20% restante es considerado cortico-resistente.<sup>(15)</sup>

La persistencia de la proteinuria nefrótica condiciona invasión del área mesangial desencadenando proliferación celular con migración y activación de diversos factores quimiotácticos

La lesión primaria en este síndrome se halla en el podocito donde se expresan los genes que codifican la nefrina, la podocina, y la alfa actinina4; tanto la podocina como la alfa actinina4 muestran nuevos polimorfismos intrónicos que alteran la barrera de filtración y la consecuente proteinuria de rango nefrótico, este intenso tráfico altera secundariamente al mesangio y al intersticio cuya vía final es la esclerosis glomerular global, la fibrosis intersticial masiva y la insuficiencia renal crónica.<sup>(16,17,18)</sup>

Se han descrito tres genes NPHS1 que codifican la síntesis de nefrina; el NPHS2 que codifica la síntesis de la podocina y cuya alteración es la principal causa de SNCR en por lo menos el 20%, y el gen ACTN4 que codifica la síntesis de la Alfa-actinina 4.<sup>(19)</sup>

En la bibliografía internacional se mencionan cada vez con mayor frecuencia los casos esporádicos autosómicos dominantes y recesivos en adultos y niños, en quienes se han descrito mutaciones esporádicas del gen NPHS2 en el 25% de los SNCR con EFS<sup>(20)</sup>, y se informó recientemente sobre una cohorte de 371 pacientes con EFS la detección de hasta un 50% de mutaciones del gen NPHS2.<sup>(21)</sup>

El manejo del SNCR básicamente apunta a reducir la proteinuria aun cuando no siempre logre la recuperación de su patología renal, varias alternativas terapéuticas se implementaron con esta finalidad (esteroides, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tacrolimus, etc) como monoterapia o combinados. En muchos de estos casos la respuesta fue pobre y los efectos adversos considerables.

El MFS es una prodroga del ácido micofenólico, su metabolito activo es un potente inhibidor reversible, selectivo y no competitivo de la inosin monofosfato dehidrogenasa (IMPDH). Inhibe la proliferación de linfocitos T y B 22 a su vez como estas células dependen de la síntesis a novo de las purinas; también previene la glicosilación de glicoproteínas involucradas en la adhesión intracelular de leucocitos al endotelio.<sup>(23, 24)</sup>

La liberación de ácido micofenólico ocurre en el estomago en el caso del Micofenolato Mofetil (MMF) y en el intestino en el caso del MFS, por lo cual teóricamente reduciría la toxicidad gástrica

Los efectos adversos que aparecen con MMF son semejantes a los que se ven con los antiinflamatorios no esteroideos con una incidencia a corto plazo de dispepsia superior al 40%, de úlceras y hemorragias digestivas entre el 3% al 8%, ocurre que ambos tipos de drogas tienen en común diversas propiedades físico-químicas con un pk similar.<sup>(25)</sup>

Se sabe que la injuria de la mucosa ocurre por interacción con los fosfolípidos de superficie y de una alteración de la fosforilación oxidativa, el grado de desacoplamiento parece relacionarse con el menor pk, motivo por el cual el uso del MFS con cubierta entérica podría atenuar e incluso no ocasionar estos efectos adversos<sup>(26, 27)</sup>

En virtud de los diferentes pesos moleculares, la dosis plena de MFS corresponde a un 72% de la dosis de MMF liberando ambas drogas una cantidad semejante de Acido Micofenólico 22. Se ha visto que la absorción de la droga esta en relación directa con la cantidad suministrada y la biodisponibilidad alcanza hasta el 71%<sup>(28)</sup>

El ácido micofenólico se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas, por lo tanto en situaciones específicas como hipoalbuminemia puede llevar la existencia de mayor droga activa libre aumentando el riesgo de toxicidad del fármaco, sin embargo la incidencia de efectos adversos en nuestros pacientes no fue superior a las reportados en otros pacientes no hipoalbuminémicos tratados con MFS.

La razón de combinar EN y LO se fundamenta en la

acción determinante que tiene la angiotensina II sobre la patogenia de la proteinuria por hiperfiltración, justificamos la adición de este esquema combinado al MFS pensando en los mecanismos hemodinámicos y moleculares tanto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como del bloqueante AT1, los cuales potencialmente reducirían la proteinuria no inmunológica ocasionada por dicha hiperfiltración<sup>(29)</sup>

El EN inhibe la síntesis de la angiotensina II, aumenta la concentración de bradiquinina y la producción de prostaglandinas. Los IECA generan cambios funcionales en la fisiología renal, que a su vez pueden reducir simultáneamente la presión arterial, modificar la dinámica glomerular y aumentar el flujo renal, con lo cual se reduce la concentración proteínica a lo largo del capilar glomerular y la subsecuente disminución del gradiente de difusión y menor proteinuria. Estos efectos le confieren al IECA un importante papel renoprotector.<sup>(30)</sup>

Por su parte el LO bloquea la acción de la Angiotensina II sobre el receptor AT1 y posiblemente los altos niveles circulantes ocasionados estimulen el receptor AT2 localizado primariamente en la circulación glomerular aferente aumentando la perfusión glomerulotubular<sup>(22-23)</sup>, estos cambios hemodinámicos junto con la mejoría de la permselectividad se relacionan con una menor presión capilar intraglomerular ejercida sobre el poro<sup>(24)</sup>

Hemos visto que, probablemente de acuerdo a los resultados obtenidos, el tiempo de evolución y el grado de lesión histológica sean las dos variables independientes que influyeron sobre el tipo de respuesta terapéutica, suponemos que estas 2 variables están relacionadas entre sí y promueven la aparición de proteinuria no inmunológica presente en el proceso de hiperfiltración a que son sometidas las unidades nefronales remanentes cuando existen lesiones con esclerosis focal, evidentemente se puede inferir a partir de este comportamiento que el empleo mas precoz podría mejorar el tipo de respuesta al MFS 16, 30 ya que según nuestra experiencia, en este trabajo el tiempo de retardo del tratamiento y la histología inicial fueron factores que influyeron en el tipo de respuesta, considerando a la luz de estos resultados que la reducción de la proteinuria ocurrió en los pacientes con menos tiempo de evolución de su enfermedad y que el grado de lesión histológica pre-tratamiento condicionó la respuesta terapéutica.

Por otra parte si bien en ningún paciente se alcanzo la remisión total la disminución en el grado de pro-

teinuria fue significativa, lo cual podría prolongar su vida renal.

Durante todo el tiempo que duró el protocolo los efectos colaterales fueron mínimos y controlables siendo

el más frecuente la gastroenterocolitis, de todos modos ningún efecto adverso fue persistente y en los 7 pacientes que presentaron dolor abdominal moderado con diarreas agudas la reducción de un 25% de la dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento fue efectiva, pasado este periodo de tiempo se repuso el MFS a dosis plenas sin reaparecer los síntomas gastrointestinales .

Las recomendaciones para reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal esta signada con FG menores de 60ml/min. lo cual no es el caso de nuestra población por cuanto todos nuestros pacientes tuvieron FG mayores de 60ml/min.<sup>(24)</sup>

En conclusión: Creemos que el MFS es una alternativa valida de tratamiento en pacientes con SNCR; aunque probablemente requiera un tiempo de inicio mas precoz; futuros estudios podrían dilucidar esta cuestión

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Srivastava T, Somon SD. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 13-18
- 2) Alexopoulos E, Stongou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomeruloesclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1348-1356;
- 3) Korber SM. Primary focal segmental glomeruloesclerosis. *J. Am.Soc. Nephrol.* 1998; 9:1333-1340
- 4) Fogo AB. Progression and potential regression of glomeruloesclerosis. *Kidney Int.* 2003; 59:804-819
- 5) Cattran DC, Ponduranga R. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomeruloesclerosis. *Am. J Kidney Dis.* 1998; 32:72-79
- 6) Velosa J, Holley K. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomeruloesclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1983; 58:568-577
- 7) Schweda F, Liebl R. Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporine-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2433-2435
- 8) Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(supp 6) 79-86
- 9) Vester U, Kranz B. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 7:661-664
- 10) Meyrier A, Noel LH. Long- term tolerance of cyclo-

porine A, treatment in adults idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1994; 45:1446-1456

11) Shaw LM, Koreka M. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J. Transplant* 2003; 3:534-542

12) Budde K, Glander P. Review of the immunosuppressant enteric coated mycophenolate sodium. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1333-1345

13) Hardinger KL, Breman DC. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant. Int* 2004; 17:609-616

14) Brenner B. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 200; 57: 1803-1817

15) Churg J, Habib R. Pathology of nephrotic syndrome in children: a report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970; 760: 1299-1302

16) Cameron J. Proteinuria and progression in human glomerular disease. *Am. J Nephrol* 1996; 10: 81-87

17) Schwartz M, Korber SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis pathology, histologic variants and pathogenesis. *Am. J Kidney Dis* 1993; 22:874-883

18) Yanicesu M, Yilmaz L. Blockade of the renin-angiotensin system increases plasma adiponectin levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Nephron. Clin. Pract* 2005; 99(2) 31-8

19) Petrolito J, Negri A. Estructura de la barrera de filtración y sus alteraciones revista de nefrología, diálisis y trasplante volumen. 2008; 28: 21-28

20) Aucellia, F. Bisceglia, L. A genetic viewpoint of focal glomerular sclerosis: from genes to glomerular pathophysiology. *G. Ital. Nefrol.* 2003 jul-aug 20(4):356-67

21) Tonna SJ, Needham A, NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 2008 Sep 29; 9(1):13.

22) Sánchez- Fructuoso A. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sodico con cubierta enterica. *Nefrología* 2005; 25:234-244

23) Gabard S, Tran JL. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother.* 2003; 37:1685-1693

24) Neuman I, Hardinger M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with auto immune diseases compared renal transplant recipients. *J. Am Soc. Nephrol* 2003; 14:721-727

25) Filler G, Hansen M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 445-449

26) Hallarian P, Emenger P. Therapeutic monitoring of Mycophenolic acid: a consensus panel report. *Clin Biochem* 1998; 3:317-322

27) Bjarmason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant. Proc* 2001; 33:3238-3240

28) Weber LT, Shipkova M. The pharmacokinetic, pharmacodynamic relationship for total and free Mycophenolic acid in pediatric: a report of the German study group on mycophenolate mofetil therapy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2002; 13:759-768

29) Singh A. Dual blockade of renin-angiotensin system in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21:830-831

26). Liern M, Diéguez S, De Reyes V, et al. Efecto antiproteínico del uso aditivo de Enalapril y Losartan en pacientes pediátricos normotensos con proteinuria. *Rev Esp Nefrol* 2004; 24(6): 553-558.

27) Gartermann A: Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihidropiridina calcium channel blocker in childhood. *Kidney* 2003; 64:1450-1454

28) Agarwal R: Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int.* 2001; 59: 2282-2289

29) Russo D: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:18-25

30) Brenner B, Lawiere E. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49:1774-1777

---

Recibido en forma original: 22 de Abril de 2009

En su forma corregida: 07 de Mayo de 2009

Aceptación Final: 15 de Mayo de 2009

Dr. Miguel Liern

Servicio de Nefrología - Hospital Gral. De Niños Ricardo Gutierrez Gallo 1330 (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
e-mail: jliern@yahoo.com