

## ORIGINALES

# Tratamiento prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico del niño

F. Santos, S. Málaga, V. Martínez, J. Rodríguez, P. Fernández, A. Cobo y G. Orejas

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias, y Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo (España).

## RESUMEN

*El empleo de ciclosporina supone en la actualidad un tratamiento alternativo en niños nefróticos con proteinuria difícil de controlar. Los efectos de la administración prolongada de ciclosporina en este grupo de enfermos son escasamente conocidos. Se estudiaron 10 niños varones, de edades comprendidas entre 2 años 10 meses y 11 años 3 meses, con síndrome nefrótico corticorresistente o dependiente de altas dosis de esteroides (4 por nefropatía a cambios mínimos y 6 por glomerulonefritis mesangial IgM) tratados con ciclosporina durante un período superior a 12 meses ( $\bar{X} \pm EEM$ :  $26 \pm 3$  meses). La ciclosporina se administró a una dosis inicial de 4-5 mg/kg/día y ajuste posterior de la dosis para alcanzar niveles sanguíneos valle entre 50 y 100 ng/ml. Todos los niños habían recibido tratamiento con prednisona y ciclofosfamida. La terapia con ciclosporina aumentó significativamente ( $p < 0,001$ ) el porcentaje de tiempo durante el que los pacientes permanecieron libres de proteinuria ( $20,1 \pm 1,0\%$  en la etapa preciclosporina vs  $73,7 \pm 0,9\%$  tras iniciar la ciclosporina). Esta acción beneficiosa sobre el control de la proteinuria no se acompañó de efectos indeseables clínico-analíticos importantes ni de un cambio en la correlación inversa existente entre la albuminemia y las concentraciones séricas de colesterol. Sin embargo, los niños crecieron mejor durante el período de tratamiento con ciclosporina, como se demostró por un aumento ( $p < 0,01$ ) del Z score de la talla desde  $-0,29 \pm 0,34$  a  $+0,06 \pm 0,35$ . Este hecho fue probablemente debido a la menor dosis acumulativa de prednisona recibida por los niños ( $504 \pm 80$  vs  $199 \pm 30$  mg/paciente/mes,  $p < 0,01$ ). Así, el tratamiento mantenido con ciclosporina permitió un mejor control de la proteinuria de los pacientes, aceleró su crecimiento en talla y no ocasionó toxicidad clínico-analítica relevante.*

Palabras clave: **Ciclosporina. Síndrome nefrótico. Proteinuria.**

Recibido: 15-II-96.

En versión definitiva: 14-VI-96.

Aceptado: 14-VI-96.

Correspondencia: Dr. Fernando Santos.  
Sección de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Materno-Infantil. Hospital Central de Asturias.  
C/ Celestino Villamil, s/n.  
33006 Oviedo, Asturias, España.

## LONG TERM CYCLOSPORINE THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

### SUMMARY

*Cyclosporine is an alternative therapy in nephrotic children having proteinuria unresponsive to conventional treatment. The effects of sustained administration of cyclosporine in this group of patients are scarcely known. We studied 10 male children, aged from 2 years 10 months to 11 years 3 months, treated with cyclosporine over a period longer than 12 months ( $\bar{X} \pm SEM$ :  $26 \pm 3$  months) because of nephrotic syndrome either steroid-resistant or dependent on high doses of esterooids (4 minimal change nephropathies and 6 IgM glomerulonephritis). Cyclosporine was started at a dose of 4-5 mg/kg/day and dosages adjusted to maintain blood levels between 70 and 120 ng/ml. All children had received treatment with prednisone and cyclophosphamide. Cyclosporine therapy significantly ( $p < 0,001$ ) increased the percentage of proteinuria-free time from  $20.1 \pm 1.0$  to  $73.7 \pm 0.9\%$ . The beneficial action on proteinuria was not associated with important undesirable clinical analytical side effects. Inverse correlation between albuminemia and hypercholesterolemia remained unchanged. Children grew better under cyclosporine treatment as shown by an increase ( $p < 0.01$ ) in height Z score from  $-0.29 \pm 0.34$  to  $+0.06 \pm 0.35$ . This improvement was probably related to the lower cumulative prednisone dose received by the children while they were on cyclosporin ( $504 \pm 80$  vs  $199 \pm 30$  mg/patient/month). Thus, sustained treatment with cyclosporin resulted in a better control of proteinuria and acceleration of growth without important toxicity, either clinical or on laboratory tests.*

Key words: **Cyclosporine. Nephrotic. Syndrome Children. Proteinuria.**

### INTRODUCCION

Existe unanimidad sobre la utilización de corticoides como fármaco de primera elección en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en el niño. Sin embargo, es más controvertida la actitud a seguir en el caso de síndromes nefróticos corticorresistentes o dependientes de altas dosis de esterooides<sup>1</sup>.

En los últimos años, el empleo de ciclosporina ha supuesto un paso adelante en el tratamiento del síndrome nefrótico<sup>2</sup>. Se considera que la ciclosporina es una buena alternativa a la corticoterapia mantenida en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y que puede ser de alguna utilidad en síndromes nefróticos corticorresistentes<sup>3</sup>. Está aún por establecer el tiempo que debe mantenerse la administración de ciclosporina y sus efectos a largo plazo. Las escasas publicaciones que han analizado el tratamiento prolongado con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico se han centrado sobre la respuesta de la proteinuria, los efectos indeseables y la severidad de la nefrotoxicidad secundaria<sup>4-11</sup>. En el presente estudio hemos valorado los resultados del tratamiento con ciclosporina por un período superior a 12 meses

en 10 niños con síndrome nefrótico, prestando especial atención no sólo a los aspectos anteriores sino, también a otros no menos importantes y aún no analizados, como la influencia sobre el crecimiento de los niños o la repercusión sobre la hipercolesterolemia característica del síndrome nefrótico.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 10 niños, todos varones, diagnosticados de síndrome nefrótico y tratados con ciclosporina durante un período superior a 12 meses. Todos los niños habían recibido previamente de forma secuencial prednisona, ciclofosfamida y, en aquellos casos con corticodependencia, nuevamente prednisona. Las características clínicas de los pacientes se presentan en la [tabla I](#). En el manejo de los niños se siguieron en general las siguientes pautas diagnósticas y terapéuticas:

– Síndrome nefrótico: proteinuria en orina de 24 horas superior a 40 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/hora = hipoproteinemia inferior a 6 g/dl + hipoalbuminemia inferior a 3 g/dl.

**Tabla I.** Características clínicas de los 10 niños, todos varones, tratados con ciclosporina por un período superior a 12 meses.

| Edad inicio ciclosporina | Diagnóstico clínico | Diagnóstico anatomopatológico | Meses con ciclosporina |
|--------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| 2a, 10 m                 | SNCR                | GN mesangial IgM              | 46                     |
| 10a, 11 m                | SNCR                | GN mesangial IgM              | 31                     |
| 8a, 11 m                 | SNCR                | Cambios mínimos               | 24                     |
| 7a, 1 m                  | SNCD                | GN mesangial IgM              | 30                     |
| 4a, 2 m                  | SNCD                | GN mesangial IgM              | 19                     |
| 11a, 3 m                 | SNCD                | Cambios mínimos               | 18                     |
| 7a, 8 m                  | SNCD                | GN mesangial IgM              | 31                     |
| 9a, 9 m                  | SNCD                | Cambios mínimos               | 13                     |
| 6a, 7 m                  | SNCD                | Cambios mínimos               | 22                     |
| 4a, 1 m                  | SNCD                | GN mesangial IgM              | 27                     |

a: años; m: meses; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; GN: glomerulonefritis; Ig: inmunoglobulina

– Corticoterapia oral: prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas en el primer brote y hasta 4 días después de ceder la proteinuria en brotes sucesivos. Posteriormente, 40 mg/m<sup>2</sup>/48 horas de prednisona durante 4 semanas y descenso progresivo de la dosis, bien hasta su supresión total en un plazo adicional aproximado de 2 meses o hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mínima para tener al paciente libre de proteinuria.

– Administración de ciclofosfamida: 2,5 mg/kg/día durante 8 semanas, vía oral y asociada con una dosis de 0,2-0,3 mg/kg de prednisona oral a días alternos.

– Corticorresistencia: persistencia de la proteinuria tras 4 semanas de prednisona oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día y administración de tres pulsos intravenosos de 6-metilprednisolona a dosis de 1 g/1,73 m<sup>2</sup>.

– Corticodependencia: reaparición de proteinuria al disminuir la dosis de prednisona oral o dentro de las primeras 4 semanas tras su supresión.

– Tratamiento con ciclosporina: dosis inicial de 4-5 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias y con ajuste posterior de la dosis para mantener niveles valle en sangre entre 50 y 100 ng/ml. La ciclosporina se administró sola o asociada a pequeñas dosis (0,2-0,3 mg/kg/48 horas) de prednisona oral. En todos los casos los brotes de proteinuria bajo tratamiento con ciclosporina se trataron con la pauta convencional de corticoterapia arriba indicada, sin interrumpir la administración de ciclosporina.

Mientras recibían ciclosporina los niños fueron controlados mensualmente en la consulta externa de Nefrología Pediátrica, practicándose sistemáticamente los siguientes estudios: examen físico, que incluía somatometría y registro de tensión arterial, hemogra-

ma, sistemático de orina, bioquímica sérica (creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, magnesio, colesterol, triglicéridos, glucosa, ácido úrico, proteínas totales, albúmina) y urinaria (aclaramiento de creatinina y urea, proteinuria, eliminación de calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, magnesio y ácido úrico).

El efecto de la ciclosporina sobre la evolución de la proteinuria, la dosis recibida de esteroides y el crecimiento de los niños se analizó comparando el período de tratamiento con ciclosporina con uno previo de similar duración. En los casos en que esto no fue posible porque los niños no habían sido controlados tanto tiempo por nosotros antes de iniciar la ciclosporina, el período preciclosporina, siempre superior a 6 meses, correspondió al total del seguimiento por nuestra parte antes de comenzar la administración de ciclosporina. La respuesta de la proteinuria se valoró comparando el porcentaje de tiempo que los pacientes estuvieron libres de proteinuria en ambos períodos. Para la cantidad de corticoides administrada se compararon los mg de prednisona/paciente/mes recibidos en cada período. El efecto sobre el crecimiento se evaluó comparando el «Z score» de la desviación estándar de la talla para niños de similar edad y sexo (SDS) inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con ciclosporina y al final de éste. El posible efecto potenciador de la administración de ciclosporina sobre la hipercolesterolemia del síndrome nefrótico se valoró comparando las líneas de regresión entre las concentraciones séricas de albúmina y colesterol en ambos períodos pre y postinicio de ciclosporina. Los datos representativos del grupo de pacientes se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media ( $\bar{X} \pm EEM$ ). La distribución normal de los datos se examinó mediante el test de Shapiro-Wilks. Los datos con distribución normal se compararon mediante la «t» de Student para datos emparejados. Para comparar resultados de distribución no normal se empleó el test de Wilcoxon como prueba no paramétrica de comparación de medias. Un valor de p igual o inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

El período de seguimiento de los pacientes mientras recibían ciclosporina fue de  $26 \pm 3$  meses (rango: 13 a 46 meses). El período preciclosporina que se utilizó para la comparación de los datos analizados fue de  $10 \pm 1$  meses (rango: 6 a 20 meses).

El porcentaje de tiempo que los niños estuvieron sin proteinuria en el período preciclosporina fue de  $20,1 \pm 1,0\%$ , inferior ( $p < 0,001$ ) al  $73,7 \pm 0,9\%$  tras

la administración de ciclosporina. La introducción de ciclosporina consiguió la remisión de la proteinuria en dos de los niños con corticorresistencia previa.

El tratamiento con ciclosporina influyó beneficiosamente sobre la cantidad de corticoides recibida por los niños, de forma que la dosis de prednisona disminuyó en todos los enfermos de  $504 \pm 80$  a  $199 \pm 30$  mg prednisona/paciente/mes ( $p < 0,01$ ) (fig. 1). La reducción de la cantidad de prednisona recibida se acompañó de una mejoría del crecimiento de los niños, existiendo un aumento significativo ( $p < 0,01$ ) del SDS de la talla desde  $-0,29 \pm 0,34$  al inicio del tratamiento con ciclosporina a  $+0,06 \pm 0,35$  al final del período de estudio (fig. 2).

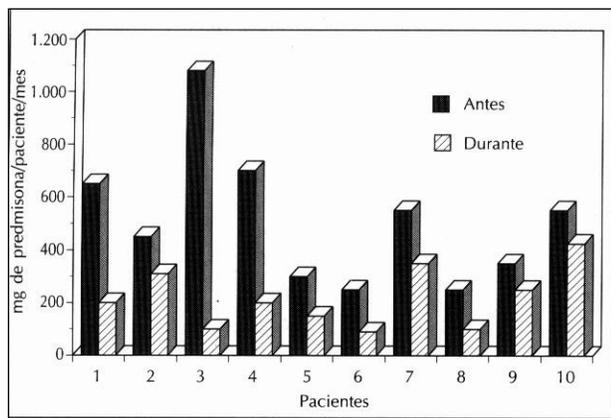


Fig. 1.—Dosis de prednisona recibida por los niños con síndrome nefrótico idiopático antes (columnas negras) y durante (columnas rayadas) el tratamiento prolongado con ciclosporina.  $\bar{X} \pm EEM$ :  $504 \pm 80$  vs  $199 \pm 30$  mg de prednisona/paciente/mes antes y durante tratamiento con ciclosporina, respectivamente.

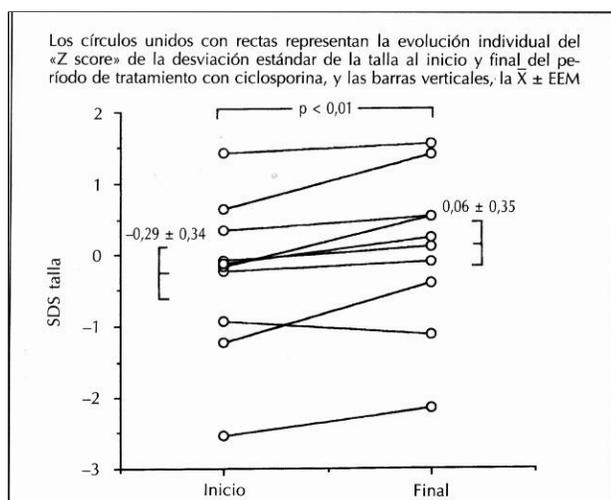


Fig. 2.—Efecto beneficioso del tratamiento prolongado con ciclosporina sobre el crecimiento en talla en niños con síndrome nefrótico idiopático.

Como se muestra en la figura 3, tanto en el período anterior como durante la administración de ciclosporina existió una alta correlación inversa entre las concentraciones de colesterol sérico y la albuminemia, no modificando la terapia con ciclosporina la pendiente de la línea de regresión.

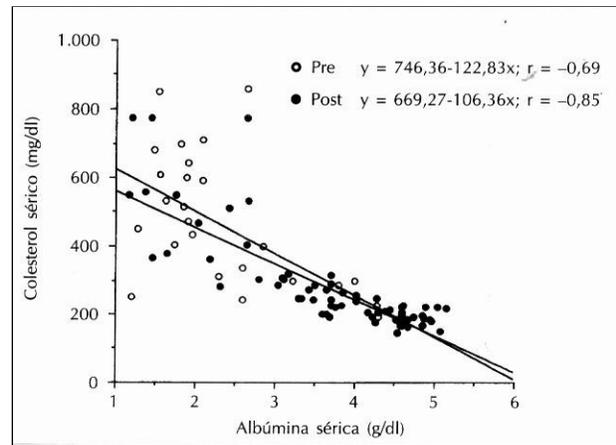


Fig. 3.—Relación entre las concentraciones séricas de albúmina y colesterol antes (círculos blancos) y tras (círculos densos) el inicio del tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico idiopático.

En relación con los efectos tóxicos indeseables potencialmente derivados de la administración de ciclosporina, en ningún paciente se detectó hipercalcemia ni hiperuricemia. Sin embargo, tres niños precisaron suplementos orales de magnesio por hipomagnesemias menores de 1,4 mg/dl. La filtración glomerular disminuyó en un paciente. Clínicamente, se observó hiperplasia gingival y aumento manifiesto de vello cutáneo en tres pacientes. Ninguno de los niños fue hipertenso ni antes ni durante la administración de ciclosporina. Los efectos anteriores en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento.

## DISCUSION

La eficacia de la ciclosporina en el control de la proteinuria de niños con síndrome nefrótico ha sido puesta de manifiesto por diversos estudios multicéntricos<sup>3, 12</sup>. Como se muestra en la tabla II, la ciclosporina induce la remisión de la proteinuria en un 85% de niños con síndrome nefrótico corticorresistente y en un 20-25% de pacientes corticorresistentes. Nuestros resultados corroboran la utilidad de la administración mantenida de ciclosporina en el tratamiento de los niños con síndrome nefrótico idiopático. En nuestro estu-

**Tabla II.** Utilidad de la ciclosporina en el síndrome nefrótico idiopático del niño.

| Síndrome nefrótico                     | Nº pacientes |     | Remisión % |    |
|--|--------------|-----|------------|----|
|  | A            | B   | A          | B  |
| Corticosenible/corticodependiente .... | 42           | 129 | 86         | 85 |
| Corticorresistente .....               | 41           | 60  | 24         | 20 |

A. Datos del estudio colaborativo español (referencia 11).

B. Datos del estudio colaborativo francés (referencia 3).

dio, la ciclosporina se empleó después de haber intentado controlar la proteinuria con prednisona y ciclofosfamida, una vez que el paciente requería altas dosis de prednisona para mantenerse libre de proteinuria o cuando ésta era corticorresistente. Otros autores, fundamentalmente del grupo inglés de Nefrología Pediátrica, recomiendan utilizar levamisol antes que ciclosporina, e incluso que ciclofosfamida, en la secuencia terapéutica del síndrome nefrótico corticosenible en el niño<sup>1</sup>. En España, el levamisol no está comercializado, por lo que su uso es muy limitado. En nuestra experiencia, y en base a datos muy preliminares, el levamisol no se ha mostrado particularmente eficaz para mantener la remisión de la proteinuria en un corto número de niños con corticodependencia. Sin embargo, es probable que el uso sistemático de levamisol asociado a prednisona en niños con síndrome nefrótico que previamente sólo han recibido corticoterapia sea de utilidad para prolongar la remisión de la proteinuria.

La revisión de la bibliografía revela la existencia de escasos estudios previos que analicen la utilización de la ciclosporina durante un periodo de tiempo superior a 12 meses en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico<sup>4-11</sup>. En la [tabla III](#) se recogen las características de dichos estudios. El análisis de sus hallazgos en conjunto permite concluir que la utilización prolongada de ciclosporina es útil y no ocasiona efectos indeseables clínicos o analíticos importantes. Sin embargo, los niños así tratados desarrollan lesiones tubulointersticiales sugestivas de nefrotoxicidad crónica. Preocupantemente, en el estudio de Habib y Niaudet<sup>6</sup>, un 21% de los pacientes presentaron afectación severa caracterizada por áreas extensas o confluentes de fibrosis intersticial con túbulos atróficos y colapsados. Recientemente, Gregoy y cols.<sup>11</sup> han comunicado progresión de la fibrosis intersticial y atrofia tubular en dos niños de una serie de doce con síndrome nefrótico biopsiados tras 12 a 41 meses de tratamiento con ciclosporina. La nefrotoxicidad de la ciclosporina, aunque pueda revertir, al menos en gran parte, al interrumpir

**Tabla III.** Tratamiento con ciclosporina durante más de 12 meses en niños con síndrome nefrótico.

| Referencia                           | Número de niños | Meses de tratamiento | Objetivo   |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------|--|
| Tirelli, 1993 <sup>(4)</sup> .....   | 8               | 12                   | Filtración glomerular.<br>Función tubular        |
| Neuhaus, 1994 <sup>(5)</sup> .....   | 53              | >12                  | Respuesta terapéutica.<br>Complicaciones severas |
| Habib, 1994 <sup>(6)</sup> .....     | 42              | 20-63                | Lesiones histológicas de nefrotoxicidad          |
| Hulton, 1994 <sup>(7, 8)</sup> ..... | 40              | >12                  | Respuesta terapéutica.<br>Filtración glomerular  |
| Niaudet, 1994 <sup>(9)</sup> .....   | 65              | 14-60                | Respuesta terapéutica                            |
| Hymes, 1995 <sup>(10)</sup> .....    | 18              | 12                   | Respuesta terapéutica                            |

pir su administración, exige que su empleo sea cuidadoso y restringido, máxime cuando el pronóstico de la mayor parte de los niños nefróticos con proteinuria que responde a esteroides es muy favorable a largo plazo. Nuestros pacientes no fueron rebiopsiados mientras recibían ciclosporina, por lo que nuestro estudio no aporta ningún dato sobre las lesiones anatomopatológicas consecutivas a la ciclosporina. Los signos de toxicidad clínico-analítica observados en nuestros enfermos fueron poco importantes y no guardaron correlación con la dosis acumulativa recibida de ciclosporina ni se presentaron más frecuentemente en aquellos niños con tratamiento más prolongado. Su aparición parece más estar en relación con una diferente susceptibilidad individual al medicamento. A pesar de ello, parece aconsejable suspender la administración de ciclosporina tras un periodo de 18 a 24 meses, intentando de nuevo el control de los pacientes exclusivamente con prednisona.

Como se muestra en la [figura 3](#), nuestros resultados indican además que la ciclosporina no agravó el efecto hipercolesterolémico de la hipoalbuminemia. Este hallazgo es de interés, ya que la hiperlipemia es característica del síndrome nefrótico y uno de los efectos indeseables del tratamiento con ciclosporina y prednisona en pacientes trasplantados<sup>13</sup>. La hipercolesterolemia de los pacientes nefróticos guarda estrecha relación con la magnitud de la fuga proteica y el grado de hipoalbuminemia y parece deberse prioritariamente a una menor actividad de la lipoproteínlipasa hepática<sup>14</sup>. Por otra parte, tanto la ciclosporina como los corticoides producen su efecto hiperlipemiente por aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas<sup>13</sup>. En base a estos datos, cabría teóricamente suponer que la adminis-

tración de ciclosporina potenciaría la hipercolesterolemia del síndrome nefrótico, un efecto no observado en nuestro estudio.

La relación entre la hiperlipemia y ciclosporina debe también considerarse desde el punto de vista de la elección de la dosis adecuada de ciclosporina, ya que la ciclosporina circula asociada a una lipoproteína de baja densidad y se incorpora a la célula a través de un proceso de endocitosis mediada por receptor. Es presumible que pacientes con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, como los que tienen síndrome nefrótico, tengan una regulación a la baja de los receptores de lipoproteína de baja densidad. En este caso sería preciso administrar la ciclosporina a dosis muy elevadas para obtener niveles tisulares terapéuticos. Por el mismo motivo, estos enfermos tolerarían estas dosis con mínima toxicidad<sup>15</sup>. Así, el efecto beneficioso sobre el control de la proteinuria del tratamiento con ciclosporina durante 6 meses a dosis altas para mantener niveles sanguíneos entre 300 y 500 ng/ml se ha demostrado en niños con síndrome nefrótico corticorresistente secundario a glomerulosclerosis segmentaria y focal<sup>16</sup>.

Sorprendentemente, ninguno de los trabajos previos ha examinado la evolución del crecimiento de los niños nefróticos tratados con ciclosporina de forma mantenida. Aunque al analizar globalmente amplias series de pacientes pediátricos con síndrome nefrótico no se ha encontrado que el crecimiento de los niños se vea adversamente afectado a largo plazo<sup>17</sup>, es indudable que en el grupo de niños con proteinuria difícil de controlar tanto el mantenimiento de la fuga proteica como la exigencia de dosis altas y repetidas de esteroides deben influir perniciosamente sobre la velocidad de crecimiento. Así, la utilización de ciclosporina se acompañó de una mejoría significativa del SDS de la talla en nuestros enfermos (fig. 2). Este hecho, aunque esperable, no se ha descrito en los estudios previos y puede explicarse por la menor dosis de prednisona recibida por los niños durante el período de tratamiento con ciclosporina (fig. 1).

En resumen, nuestros hallazgos confirman la utilidad del tratamiento prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico infantil, evidenciando además una acción beneficiosa sobre el crecimiento de estos niños sin efectos indeseables clínico-analíticos relevantes. La nefrotoxicidad, puesta de manifiesto en otros estudios mediante biopsias renales repetidas, obliga a restringir su empleo a aquellos enfermos con proteinuria rebelde a otras terapias convencionales (prednisona y agentes alquilantes).

## Bibliografía

1. Barratt TM, Clark G: Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. En: Holliday MA, Barratt TM, Avner AD (eds.). *Pediatric Nephrology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 767-787, 1994.
2. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 33: 729-734, 1988.
3. Niaudet P, Habib R: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1049-1056, 1994.
4. Tirelli AS, Paterlini G, Ghio L, Edefonti A, Assael BM, Bettinelli A, Cavanna G, Sereni F: Renal effects of cyclosporin A in children treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 82: 463-464, 1993.
5. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM: Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 71: 522-526, 1994.
6. Habib R, Niaudet P: Comparison between pre- and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42: 141-6, 1994.
7. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM: Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 8: 401-3, 1994.
8. Hulton SA, Jadresic L, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM: Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 404-7, 1994.
9. Niaudet P y the French Society of Pediatric Nephrology: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125: 951-6, 1994.
10. Hymes LC: Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9: 137-139, 1995.
11. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE: Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 7: 543-549, 1996.
12. Grupo de Nefrología Pediátrica de la Sociedad Española de Nefrología: Ciclosporina en el tratamiento de las glomerulopatías del niño. *Nefrología* 10, Supl. 5: 61-66, 1990.
13. Wathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, Lewis RM, Kahan BD: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48: 37-43, 1989.
14. Sánchez Jacob M, Braga S, Santos F, Málaga S: Metabolismo lipídico en el síndrome nefrótico del niño. *Nefrología* 8: 260-268, 1988.
15. Ingulli E, Tejani A, Butt KMH, Rajpoot D, González R, Pomrantz A, Ettenger R: High-dose cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 49: 219-221, 1990.
16. Lieberman KV, Tejani A: A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7: 56-63, 1996.
17. Málaga S, Sánchez M, Santos F, García M, Gómez S, Mateanz J, Rodríguez LM, Crespo M: Síndrome nefrótico de la infancia: características clínicas, terapéuticas y evolutivas en 100 casos. *An Esp Pediatr* 34: 220-224, 1991.