

RECOMENDACIÓN DE EXPERTO

Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 2



Pilar Hevia^{a,*}, Vilma Nazal^b, María Pía Rosati^a, Lily Quiroz^c, Claudia Alarcón^d, Sonia Márquez^e y Karen Cuevas^a, en representación de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría

^a Unidad de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

^b Unidad de Nefrología, Hospital Metropolitano La Florida, Santiago, Chile

^c Unidad Nefrología, Hospital de Carabineros, Santiago, Chile

^d Unidad de Nefrología, Hospital Félix Bulnes, Santiago, Chile

^e Unidad de Nefrología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 31 de diciembre de 2014; aceptado el 3 de julio de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome nefrótico
corticorresistente;
Tratamiento;
Inmunosupresores;
Glomerulopatía;
Corticorresistente

Resumen El síndrome nefrótico idiopático es la glomerulopatía más frecuente en la infancia, afecta a 1-3/100 mil niños menores de 16 años y se presenta con más frecuencia entre los 2 y 10 años. Su causa es desconocida, y la mayoría de las veces responde a corticoides, con buen pronóstico a largo plazo. El síndrome nefrótico corticorresistente representa un 10-20% de los síndromes nefróticos idiopáticos en pediatría. Tiene mal pronóstico, y su manejo constituye un desafío terapéutico significativo. La mitad de los pacientes evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal en un plazo de 5 años, estando expuestos además a las complicaciones secundarias a un síndrome nefrótico persistente y a efectos adversos de la terapia inmunosupresora. El objetivo fundamental del tratamiento es conseguir una remisión completa, pero una remisión parcial se asocia a una mejor sobrevida renal que la falta de respuesta. Este documento surgió de un esfuerzo colaborativo de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría con el objetivo de ayudar a los pediatras y nefrólogos infantiles en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en pediatría. En esta segunda parte, se discute el manejo del síndrome nefrótico corticorresistente, así como de las terapias no específicas.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilarheviaj@gmail.com (P. Hevia).

KEYWORDS

Steroid-resistant nephrotic syndrome; Treatment; Immunosuppressive agents; Glomerulopathy; Steroid-resistant

Idiopathic Nephrotic Syndrome: recommendations of the Nephrology Branch of the Chilean Society of Pediatrics. Part two

Abstract Idiopathic nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in childhood, affecting 1 to 3 per 100,000 children under the age of 16. It most commonly occurs in ages between 2 and 10. Its cause is unknown, and its histology corresponds to minimal change disease in 90% of cases, or focal segmental glomerulosclerosis. Steroid-resistant nephrotic syndrome represents 10-20% of idiopathic nephrotic syndrome in pediatrics. It has a poor prognosis, and its management is a significant therapeutic challenge. Half of patients evolve to end-stage renal disease within 5 years, and are additionally exposed to complications secondary to persistent NS and to the adverse effects of immunosuppressive therapy. The primary goal of treatment is to achieve complete remission, but even a partial remission is associated with a better renal survival than the lack of response. This paper is the result of the collaborative effort of the Nephrology Branch of the Chilean Society of Pediatrics with aims at helping pediatricians and pediatric nephrologists to treat pediatric idiopathic nephrotic syndrome. In this second part, handling of steroid-resistant nephrotic syndrome as well as nonspecific therapies are discussed. © 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema generalizado. Afecta a 1-3/100.000 niños menores de 16 años^{1,2}. La gran mayoría de los casos comienza entre los 2 y 10 años, correspondiendo este grupo a SN idiopático (SNI) o primario³. Más del 80% de los casos responden a esteroides (síndrome nefrótico corticosenible [SNCS]), con buen pronóstico a largo plazo y preservación de la función renal^{2,3}.

El SNCR representa un 10-20% de los SNI en pediatría². En estos pacientes, si no se logra remisión parcial o completa, el pronóstico a largo plazo es reservado, con un 50% de progresión a insuficiencia renal crónica terminal a 5 años^{4,5}. Los pacientes se encuentran expuestos además a las complicaciones secundarias a un SN persistente y a efectos adversos de la terapia inmunosupresora. Su manejo constituye un desafío terapéutico significativo, por lo que debe ser necesariamente abordado por un nefrólogo infantil^{2,6,7}.

El tiempo mínimo de tratamiento para hablar de corticorresistencia es incierto. Aproximadamente el 95% de los pacientes con SNCS responden a corticoides dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento, y un 98% antes de las 8 semanas³. Es por esto que, en general, se define SNCR como aquel que no responde a las 8 semanas de tratamiento esteroideal^{2,8,9}. Si bien algunos grupos recomiendan el uso de pulsos de metilprednisolona a niños que no han remitido después de la cuarta semana de prednisona en dosis diaria antes de catalogar de corticorresistencia, no hay evidencia actual que apoye esta conducta⁸.

La evaluación inicial de los pacientes con SNCR debe incluir función renal y biopsia renal². La histología corresponde principalmente a glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), y en menor frecuencia a enfermedad por cambios mínimos o glomerulonefritis membranoproliferativa^{10,11}. Dentro del grupo de las GEFS se han detectado mutaciones genéticas para proteínas estructurales del podocito en 10-30%. Estos pacientes no responden a terapia inmunosupresora, progresando a enfermedad

renal crónica y eventualmente insuficiencia renal crónica terminal^{9,12,13}. Es difícil plantear una recomendación con respecto al estudio genético dado la poca disponibilidad, su alto costo y la baja prevalencia de mutaciones detectadas^{2,7}.

El objetivo fundamental del tratamiento es conseguir una remisión completa, pero una remisión parcial se asocia a una mejor sobrevida renal que la falta de respuesta⁶.

Estas recomendaciones no se aplican a niños con SNCR que presenten histologías diferentes a CM y GEFS ni a GEFS con mutación genética demostrada (fig. 1).

Definiciones

Las definiciones se listan en la [tabla 1](#).

Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

Inmunosupresores

1. Inhibidores de la calcineurina (ICN)^{6,7,9,11,14-17}

a) *Ciclosporina (CsA)*: terapia de elección en el SNCR, logrando 31% remisión completa y 38% remisión parcial a 6 meses. Se usa inicialmente asociada a prednisona (PRD).

Dosis: 4-5 mg/kg/d (150 mg/m²/d) cada 12 horas, asociado a PRD 30-40 mg/m² en días alternos. Monitorizar con niveles plasmáticos: al inicio del tratamiento, sospecha de no adherencia, falta de respuesta o nefrotoxicidad. Nivel plasmático inicial aconsejado: CsA C₀ 80-150 ng/ml (no sobrepasar los 200 ng/ml), en remisión idealmente 60-80 ng/ml (<100 ng/ml). La monitorización principal es la clínica, permitiendo que los niveles plasmáticos sean algo inferiores de los deseados, mientras mantenga proteinuria negativa.

La mayoría de los pacientes que responden lo hacen entre los 2 y 3 meses. Si hay respuesta parcial o completa, continuar el tratamiento por un mínimo de 12 meses, disminuyendo luego a la menor dosis efectiva posible para

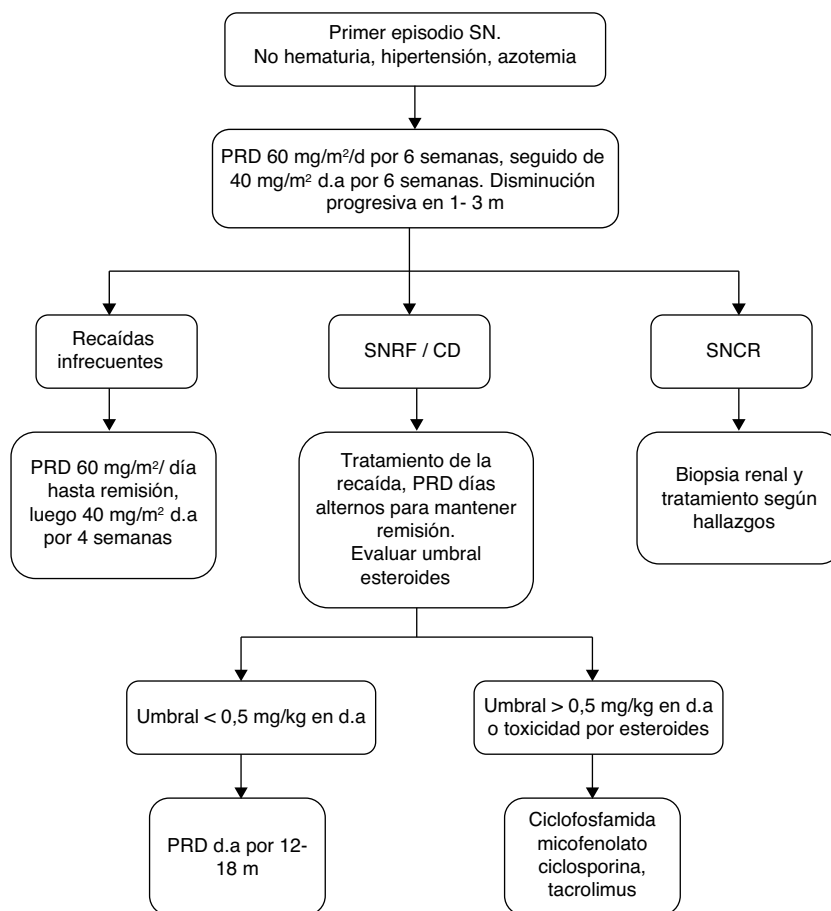


Figura 1 Algoritmo de manejo. Tomado de Bagga et al.⁴⁰. CD: corticodependiente; d.a.: días alternos; PRD: prednisona; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNRF: síndrome nefrótico recaedor frecuente.

mantener durante al menos uno a 2 años más. Mantener PRD en la dosis indicada durante 6 meses y luego disminuir de manera progresiva hasta suspender o mantener con la mínima dosis posible en días alternos (tabla 2).

En caso de no respuesta, se aconseja completar 6 meses de tratamiento antes de suspenderlo.

La duración óptima de la terapia con ICN y la dosis de PRD y su tiempo de asociación es desconocida.

No usar en pacientes con compromiso de función renal (velocidad de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1,73m²) y/o cuya biopsia demuestre signos de daño crónico irreversible (atrofia tubular moderada a severa, fibrosis intersticial avanzada) y/o con hipertensión arterial no controlada.

Efectos adversos: hipertensión arterial, cosméticos (hipertricosis, hiperplasia gingival), hipercolesterolemia y disfunción renal. Si la creatinina aumenta en un 25%, disminuir la dosis en 50%, y si no se normaliza, suspender la ciclosporina y evaluar realización de biopsia renal.

b) *Tacrolimus*: ICN preferido especialmente en adolescentes ya que no tiene los efectos adversos cosméticos de la ciclosporina. Hay menos estudios controlados que con CsA.

Dosis 0,12-0,15 mg/kg/d cada 12 horas, también asociado a PRD en las mismas dosis que con CsA. Mantener nivel plasmático basal (C₀) entre 5 y 8 ng/ml.

Efectos adversos: HTA, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones).

En los pacientes que reciben ICN, se debe plantear biopsia renal si se observa disminución de la función renal (ascenso de la creatinina en más del 50% del valor basal) que persiste a pesar de realizar un descenso en la dosis o al discontinuar el tratamiento. Es discutible la utilidad de la biopsia renal para evaluar nefrotoxicidad en pacientes con tratamiento prolongado y sin alteración de la función renal.

Conducta frente a las recaídas:

- Durante la reducción de la PRD: volver a la dosis inicial de PRD.
- Durante la reducción de la CsA: aumentar la dosis de CsA a 150 mg/m²/d, asociando prednisona 30-40 mg/m²/días alternos durante un mes, con reducción gradual posterior.
- Frente a una recaída después de un mes de retirada la ciclosporina se sugiere:
 - Manejo con esteroides, ya que se ha observado que los pacientes con SNCR una vez que alcanzan una remisión (parcial o total) con los ICN, pueden hacerse corticorresistentes.
 - Volver a la dosis previa efectiva del inmunosupresor que se usó, o

Tabla 1 Definiciones de síndrome nefrótico

Clasificación	Definición
Síndrome nefrótico	Edema, hipoalbuminemia < 2,5 mg/dl y proteinuria en rango nefrótico*
Remisión completa	P/C < 0,2 o < 1+ dipstick durante tres días consecutivos. Resolución del edema y albúmina \geq 3,5 mg/dl
Remisión parcial	P/C entre 0,2-2, y albuminemia > 3 mg/dl
Corticorresistencia	Falla en lograr remisión completa después de 8 semanas de terapia corticoideal
Recaída	P/C > 2 o > +3 en dipstick durante 3 días consecutivos
Recaedor infrecuente	Una recaída dentro de los 6 meses de respuesta inicial o una a 3 recaídas en 12 meses
Recaedor frecuente	2 o más recaídas en los 6 meses de respuesta inicial, o 4 o más recaídas en 12 meses
Corticodependencia	2 recaídas consecutivas durante la terapia corticoideal, o dentro de los 14 días de suspensión de esta
Corticorresistencia secundaria	Proteinuria persistente durante 4 o más semanas de corticoides después de una o más remisiones

* Proteinuria en rango nefrótico: P/C > 2 mg/mg o > 40 mg/m²/h o 3+ dipstick. P/C: proteinuria/creatininuria.

- Iniciar un nuevo agente inmunosupresor no probado previamente, para minimizar la dosis acumulativa tóxica^{2,7,14}.

2. Terapias alternativas a ICN

En aquellos pacientes que no alcanzan remisión con ICN puede considerarse el uso de micofenolato mofetil (MMF), esteroides en altas dosis o una combinación de estos fármacos. Los agentes alquilantes (ej: ciclofosfamida), no están recomendados para el tratamiento de niños con SNCR^{2,11,18}.

a) *Micofenolato mofetil*¹⁹⁻²³: existen datos limitados y no concluyentes, en relación a la eficacia de micofenolato mofetil en pacientes con SNCR. Mientras algunos estudios muestran remisión parcial o completa entre un 23 y 62% de los casos, otros evidencian beneficios limitados.

Dosis: 25-35 mg/kg/día o 600 -1.200 mg/m²/d cada 12 h, asociado a prednisona en esquema similar al utilizado con ICN.

Efectos adversos: depresión medular (controlar perfil hematológico mensual al inicio y luego cada 3 meses: si

leucocitos <4.000/mm³, suspender transitoriamente), diarrea y meteorismo (mejoran al fraccionar la dosis cada 8 horas).

b) *Esteroides en dosis altas*^{24,25}: existe evidencia de muy baja calidad que cursos prolongados de esteroides, después del esquema de tratamiento convencional, puedan aumentar la probabilidad de remisión.

c) *Rituximab (RTX)*²⁶⁻²⁹: su uso exitoso solo ha sido reportado en estudios retrospectivos de casos aislados mostrando una respuesta favorable en 20-50% de los casos. Si bien en muchos de los pacientes no es posible suspender los inmunosupresores, las dosis requeridas de estos pueden disminuir de forma significativa. Un estudio clínico randomizado reciente no mostró beneficio al usar RTX 2 dosis, en comparación al tratamiento con ICN más PRD, desaconsejando su uso en este grupo de pacientes (28). Dosis: 375 mg/m² (máx 1 g) ev semanal, por 1-4 dosis. Se sugiere la monitorización del tratamiento con la medición de subpoblación linfocitaria CD19, esperando valores < 1%, lo que se logra en más del 80% de los casos después de la primera dosis de RTX.

Efectos adversos: rash cutáneo, fiebre, escalofríos, dolor abdominal, hiper- e hipotensión, taquicardia, mialgias. Estos síntomas pueden ser minimizados con premedicación de antihistamínicos y/o corticoides, desaparecen al detener la infusión y raramente recurren. Broncoespasmo y shock anafiláctico son menos frecuentes. Existe mayor riesgo de infección por gérmenes habituales y oportunistas, se recomienda el uso de cotrimoxazol profiláctico por riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci*. La leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por poliomavirus JC, que se ha descrito en pacientes con LES, enfermedades malignas y artritis reumatoidea, no se ha reportado en pacientes con SN. Hay reportes de casos anecdóticos de neumonitis intersticial, miocardiopatía, pancolitis y daño renal agudo.

Terapia inespecífica

Bloqueo sistema renina angiotensina³⁰⁻³²

Para reducir la proteinuria en pacientes con SNCR se recomienda asociar bloqueadores del sistema renina-angiotensina a la terapia inmunosupresora. Los fármacos recomendados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o los antagonistas del receptor de angiotensina II. Datos en adultos han demostrado mejoría en la sobrevida renal en pacientes con SN que alcanzan una reducción de 50% o más en relación a su proteinuria basal. Intentar utilizar la mayor dosis posible tolerable para el paciente. La asociación con antagonistas de aldosterona tendría efectos aditivos potenciales.

Enalapril dosis inicial: 0,08 mg/kg/día hasta 5 mg/día, máximo: 0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día en 1 o 2 dosis diarias. Losartán dosis inicial: 0,7 mg/kg/día hasta 50 mg/día, máximo: 1,4 mg/kg/día hasta 100 mg/día en una dosis diaria.

Monitorización de función renal y K⁺ plasmático. Suspender en caso de hiperkalemia o aumento de creatinina mayor a 30%. Contraindicado con velocidad de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73m² y en embarazo. Mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas de anticoncepción.

Tabla 2 Síndrome nefrótico idiopático corticorresistente. Resumen de tratamiento

Clínica	Tratamiento	Duración	Comentarios
SNCR	1.- <i>Ciclosporina</i> 4-5 mg/kg/día (150 mg/m ² /día) c/12 h	6 meses	Nivel plasmático aconsejado: -Inicial: C ₀ 80-150 ng/ml (< 200 ng/ml) -Remisión > 6 meses: C ₀ 60-80 ng/ml (< 100 ng/ml)
		a) Si hay respuesta (remisión completa/parcial) continuar durante 12 meses, disminuyendo a la menor dosis efectiva posible y mantener durante 12-24 meses más	
		b) Si no hay respuesta suspender	Controlar función renal cada 3 meses y perfil lipídico anual
	Prednisona 30-40 mg/m ² en días alternos	6 meses	<i>Efectos adversos:</i> HTA, cosméticos (hipertricosis, hiperplasia gingival), hipercolesterolemia y disfunción renal
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender o mantener la mínima dosis posible (idealmente días alternos)	
	4.- <i>Tacrolimus</i> 0,12-0,15 mg/kg/día cada 12 horas	Igual que ciclosporina	Preferido especialmente en adolescentes Nivel plasmático C ₀ 5-8 ng/ml
Prednisona 30-40 mg/m ² en días alternos	6 meses	<i>Efectos adversos:</i> HTA, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones)	
Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender o mantener la mínima dosis posible (idealmente días alternos)		

C₀: tiempo cero, predosis; HTA: hipertensión arterial; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente.

Manejo de las complicaciones

1. Trombosis³³⁻³⁵:

Si bien es una complicación poco frecuente, se asocia con morbimortalidad significativa. Se presenta en aproximadamente el 3% de los niños con SN, en su mayoría son trombosis venosas y raramente el compromiso es arterial. Recurren en un 6 a 20% de los casos. Los factores de riesgo de tromboembolismo incluyen edad (SN congénito y adolescentes >12 años), severidad de la enfermedad, inmovilización, uso de catéter venoso central (CVC), punción de vasos profundos, hipovolemia, infecciones intercurrentes y nefropatía membranosa. Los síntomas incluyen edema y dolor de extremidad, disfunción del CVC, síndrome de vena cava superior y/o compromiso respiratorio en caso de embolia pulmonar.

Profilaxis: las estrategias no farmacológicas incluyen mantener actividad física, adecuada hidratación, uso de medias de compresión graduadas y en lo posible evitar CVC. No hay estudios controlados randomizados que demuestren seguridad y eficacia del uso de tromboprofilaxis

farmacológica en niños con SNI. En general, se limita su uso al grupo de niños con alto riesgo de trombosis. El rol de la aspirina en bajas dosis es incierto. Tratamiento: heparina de bajo peso molecular inicialmente, y en caso de requerir terapias anticoagulantes prolongadas continuar con anticoagulantes orales. En niños con primer evento tromboembólico se recomienda mantener terapia durante 3 meses y luego profilaxis anticoagulante hasta que el SN esté en remisión. Si el trombo se relaciona con CVC, este puede removerse después de 3 a 5 días de anticoagulación.

2. Osteoporosis³⁶⁻⁴²:

Es conocido que los glucocorticoides son causa de osteoporosis, necrosis de la cabeza de fémur, disminución en el contenido mineral óseo y de la densidad mineral ósea en niños con SN. La mineralización ósea durante la infancia determina el contenido mineral óseo en el adulto. Estudios en adultos con SN en la infancia han demostrado disminución significativa de la densidad mineral ósea y mayor riesgo de fractura, especialmente con dosis de corticoides > 30 mg/d por más de 5 días repetidos durante más de

4 veces al año, y con pulsos repetidos de corticoides. Estudios en niños con SN han demostrado disminución de la densidad mineral ósea, incluso después del primer episodio, lo que puede ser prevenido con aporte de calcio y vitamina D. Si bien no existe una indicación clara en la literatura, se recomienda el suplemento diario de calcio (500-1.000 mg) y vitamina D (400 U-1000 U) en los pacientes que reciben corticoides durante más de 3 meses. Los niveles de 25-hidroxicolecalciferol (25OHD) son difíciles de interpretar pues la vitamina D y su proteína transportadora se pierden por la orina durante la recaída del SN y por lo tanto los niveles bajos no reflejan necesariamente el estado de los depósitos. Los niveles de 25OHD en remisión son contradictorios y no tendrían relación con las características de la enfermedad ni con el tratamiento utilizado. En pacientes que reciben corticoides durante más de un año se recomienda controlar calcio, fósforo, FA y PTH, radiografía de columna dorsolumbar y densitometría ósea.

3. Dislipidemia⁴³⁻⁴⁷:

Los pacientes con SNCS generalmente no requieren tratamiento ya que la hiperlipidemia es intermitente y de corta duración. En los casos de SNCR e hiperlipidemia persistente el tratamiento incluye manejo nutricional y farmacológico según guías publicadas. En caso de dislipidemia severa el manejo deberá ser en conjunto con especialistas. Se recomienda una dieta con < 7-10% de grasas saturadas e ingesta de colesterol < 200-300 mg/d.

El tratamiento farmacológico está indicado en niños mayores de 10 años con LDL > 190 mg/dl o > 160 mg/dl más otro factor de riesgo. Dado que el colesterol es importante para el desarrollo y crecimiento, no se recomienda su uso en niños menores de 8 años, aunque se ha planteado en caso de dislipidemias severas (LDL > 500 mg/dl). De elección son las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) con un perfil de seguridad semejante a los adultos. Su uso en SN ha sido efectivo aunque solo son trabajos prospectivos no controlados.

Dosis: lovastatina y simvastatina 5-40 mg/d. Atorvastatina 10-20 mg/d. Efectos secundarios poco frecuentes: miopatías y aumento de transaminasas, requiere monitorización con transaminasas y CPK plasmáticas. La disminución de la dosis o la suspensión del fármaco revierte el efecto. Precaución con el uso concomitante con fármacos que se metabolizan en citocromo P450 (macrólidos, antifúngicos, ICN). Esta contraindicado en el embarazo por lo que mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas de anticoncepción.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Referencias

- Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs*. 2003;5:335-49.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
- Edelmann CM, Spitzer A, Kuijten RH, et al. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98(4):561-4.
- Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(2):215-21.
- Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):1003-12.
- Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int*. 2007;72(12):1429-47.
- Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2009;46(1):35-47.
- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(2):747-57.
- Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(12):1313-8.
- Saleem MA. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(5):699-709.
- Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD003594.
- Azócar M. El síndrome nefrótico y el diagnóstico genético en Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82(1):12-20.
- Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2013 Mar [consultado 5 Abr 2014];28(3):409-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052648>
- Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. National Kidney Foundation, Inc.; 2009;53(5):760-9.
- Ehrich JHH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: an update of treatment options for children. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):9-22.
- Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther*. 2004;26(9):1411-8.
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int*. 2008;73(10):1167-73.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(5):590-3.
- Li Z, Duan C, He J, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):883-8.
- De Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):453-60.
- Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 2004;62(6):405-11.
- Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):914-9.

23. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80(8):868–78.
24. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2004;41(10):993–1000.
25. Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2183–93.
26. Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):461–8.
27. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207–12.
28. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1117–24.
29. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2751–2.
30. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):45–50.
31. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):772–7.
32. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr.* 2003;143(1):89–97.
33. Kerlin B a, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):989–97.
34. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J Pediatr.* 2009;155(1):105–10.
35. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9.th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e7375–8015.
36. Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):913–8.
37. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1025–32.
38. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1598–603.
39. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(3):350–4.
40. Bagga A, Ali U, Banerjee S, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45(3):203–14.
41. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(1):56–63.
42. Banerjee S, Basu S, Sengupta J. Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case-control study. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1983–9.
43. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl:S213–56.
44. McBride PE, Kavey R-EW. Lipid screening and treatment recommendations for children and adolescents. *Pediatr Ann.* 2012;41(7):1–10.
45. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statins in children. *Acta Paediatr.* 2013;102(9):857–62.
46. Prescott W a, Streetman DD, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother.* 2004;38(12):2105–14.
47. García-de-la-Puente S, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Bojorquez-Ochoa A, Maya ER, Pérez-Martínez MDP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1205–10.