

## Spanish Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

### GUIDELINES



## IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann<sup>1</sup> · Marina Vivarelli<sup>2</sup> · Susan Samuel<sup>3</sup> · Debbie Gipson<sup>4</sup> · Aditi Sinha<sup>5</sup> · Franz Schaefer<sup>1</sup> · Ng Kar Hui<sup>6</sup> · Olivia Boyer<sup>7,8</sup> · Moin A. Saleem<sup>9</sup> · Luciana Feltran<sup>10</sup> · Janina Müller-Deile<sup>11</sup> · Jan Ulrich Becker<sup>12</sup> · Francisco Cano<sup>13</sup> · Hong Xu<sup>14</sup> · Yam Ngo Lim<sup>15</sup> · William Smoyer<sup>16</sup> · Ifeoma Anochie<sup>17</sup> · Koichi Nakanishi<sup>18</sup> · Elisabeth Hodson<sup>19</sup> · Dieter Haffner<sup>20,21,22</sup> · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020  
© The Author(s) 2020

### Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

**Keywords** Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Translators: Melvin Bonilla, Francisco Cano

**Date: August, 2020**

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

**Trautmann** A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, **Boyer** O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

---

## **Recomendaciones de práctica clínica de IPNA para el diagnóstico y el manejo de niños con síndrome nefrótico resistente a los esteroides**

Agnes Trautmann<sup>1</sup>, Marina Vivarelli<sup>2</sup>, Susan Samuel<sup>3</sup>, Debbie Gipson<sup>4</sup>, Aditi Sinha<sup>5</sup>, Franz Schaefer<sup>1</sup>, Ng Kar Hui<sup>6</sup>, Olivia Boyer<sup>7,8</sup>, Moin A Saleem<sup>9</sup>, Luciana Feltran<sup>10</sup>, Janina Müller-Deile<sup>11</sup>, Jan Ulrich Becker<sup>12</sup>, Francisco Cano<sup>13</sup>, Hong Xu<sup>14</sup>, Yam Ngo Lim<sup>15</sup>, William Smoyer<sup>16</sup>, Ifeoma Anochie<sup>17</sup>, Koichi Nakanishi<sup>18</sup>, Elisabeth Hodson<sup>19</sup>, Dieter Haffner<sup>20,21</sup> en nombre de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica

1 División de Nefrología Pediátrica, Centro de Pediatría y Medicina del Adolescente, Heidelberg, Alemania.

2 División de Nefrología y Diálisis, Departamento de Subespecialidades Pediátricas, Hospital Pediátrico y Centro de Investigación Bambino Gesù, Roma, Italia

3 Sección de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Infantil de Alberta, Universidad de Calgary, Calgary, Canadá

4 División de Nefrología, Universidad de Michigan, Michigan, EE.UU.

5 División de Nefrología, Departamento de Pediatría, Instituto de Ciencias Médicas de toda la India, Nueva Delhi, India.

6 Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina Yong Loo Lin, Universidad Nacional de Singapur, Singapur

7 Laboratorio de Enfermedades Renales Hereditarias, Instituto Imagine, INSERM U1163, Universidad Descartes de París, París, Francia

8 Departamento de Nefrología Pediátrica, Centro de referencia para el síndrome nefrótico idiopático en niños y adultos, Hospital Necker, APHP, 75015 París, Francia

9 Departamento de Nefrología Pediátrica, Universidad de Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, Reino Unido

10 Hospital Samaritano y HRim/UNIFESP, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

11 Departamento de Nefrología, Hospital Universitario de Erlangen, Erlangen, Alemania

12 Instituto de Patología, Hospital Universitario de Colonia, Colonia, Alemania

13 Departamento de Nefrología; Hospital Infantil Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile

14 Departamento de Nefrología; Hospital Infantil de la Universidad de Fudan, Shanghai (China)

15 Departamento de Pediatría, Centro Médico de la Corte Príncipe, Kuala Lumpur, Malasia

---

16 El Instituto de Investigación del Hospital Infantil Nacional, Universidad Estatal de Ohio, Columbus, EE.UU.

17 Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Port Harcourt, Port Harcourt, Estado de Rivers (Nigeria).

18 Departamento de Salud y Bienestar del Niño (Pediatría), Escuela de Posgrado de Medicina, Universidad de los Ryukyus, Okinawa (Japón)

19 Riñón y Transplante Cochrane, Centro de Investigación del Riñón, el Hospital Infantil de Westmead y el

Escuela de Salud Pública de Sydney, Universidad de Sydney, Sydney, Australia

20 Departamento de Enfermedades Pediátricas del Riñón, Hígado y Metabólicas, Hospital Infantil de la Escuela de Medicina de Hannover,

Hannover

21 Centro de Enfermedades Raras, Hospital Infantil de la Escuela Médica de Hannover, Hannover, Alemania.

Manuscrito preparado para su publicación en *Pediatric Nephrology*

Palabras clave: Síndrome nefrótico resistente a los esteroides, niños, enfermedad renal crónica, genética, resultado, pediatría, tratamiento inmunosupresor

Recuento de palabras: 9,969

Correspondencia: Dieter Haffner, M.D., Departamento de Enfermedades Pediátricas del Riñón, Hígado y Metabolismo, Centro de Investigación Pediátrica, Escuela de Medicina de Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Alemania. Tel.: +49 511 532 3212; Fax: +49 511 532 3911; Email: [Haffner.Dieter@mh-hannover.de](mailto:Haffner.Dieter@mh-hannover.de)

## **Resumen**

El síndrome nefrótico idiopático afecta a 1-3 de cada 100,000 niños al año. Aproximadamente el 85% de los casos presentan una remisión completa de la proteinuria después del tratamiento con corticoesteroides. Los pacientes que no logran una remisión completa dentro de las 4-6 semanas del tratamiento con esteroides corresponden a un síndrome nefrótico cortico resistente (SNCR). En el 10-30% de los pacientes resistentes a los esteroides se pueden detectar mutaciones en los genes asociados a los podocitos, mientras que en los restantes se asume un factor circulante indefinido de origen inmunológico. El diagnóstico y el tratamiento del SNCR es un gran desafío debido a su etiología heterogénea, a la frecuente

falta de remisión mediante un tratamiento inmunosupresor adicional y a las graves complicaciones, entre ellas el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal y la recurrencia después de un trasplante renal. Un equipo de expertos, entre los que se encuentran nefrólogos pediátricos y genetistas renales de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA), un patólogo renal y un nefrólogo de adultos, han elaborado recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento del SNCR en los niños. El equipo realizó un examen sistemático de la bibliografía sobre nueve preguntas PICO (paciente o población cubierta, intervención, comparador, resultado) clínicamente pertinentes, formuló recomendaciones y las calificó formalmente en una reunión de consenso, con aportes de los representantes de los pacientes y de un nutricionista que actuó como asesor externo, junto a un panel de votación de nefrólogos pediátricos. También se incluyen recomendaciones de investigación para futuros proyectos.

## **Introducción**

El síndrome nefrótico idiopático (SN), caracterizado por una proteinuria severa, hipoalbuminemia y/o presencia de edema [1,2], afecta a alrededor de 1-3 por cada 100.000 niños menores de 16 años [3-5]. Aproximadamente el 85% de los casos experimentan una remisión completa de la proteinuria después del tratamiento diario con prednisolona/prednisona (PDN) oral en dosis estándar [6]. Se presume que aquellos que no logran la remisión después de 4-6 semanas de tratamiento tienen un SN resistente a los esteroides (SNCR) [7]. La duración de la PDN requerida antes de que un paciente sea considerado resistente a los esteroides es un tema de discusión y se han reportado períodos de tratamiento más largos (6-8 semanas), así como pulsos adicionales de metilprednisolona (MPDN) por vía intravenosa [6].

En un 10-30% de los pacientes con SNCR no familiar se pueden detectar mutaciones en los genes asociados a los podocitos, mientras que en el resto de los casos se asume un factor(es) circulante(s) no definido(s) [8-10]. Las principales entidades histopatológicas que se encuentran en el SNCR son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), la enfermedad de cambios mínimos (ECM) y la esclerosis mesangial difusa. En los pacientes con formas no genéticas de SNCR el tratamiento suele incluir inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAASi) e inhibidores de la calcineurina (ICN), con lo cual se puede lograr una remisión completa o parcial en el 50-70% de los casos [6,7].

---

El manejo del SNCR es un gran desafío debido a su etiología heterogénea, la frecuente falta de remisión inducida por el tratamiento inmunosupresor y las complicaciones que incluyen toxicidad de los medicamentos, infecciones, trombosis, el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y la recurrencia después del trasplante renal [11]. En la actualidad no se dispone de recomendaciones basadas en la evidencia y desarrolladas sistemáticamente sobre el diagnóstico y el tratamiento de los niños con SNCR, con la excepción de un documento específico de la guía KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la glomerulonefritis [6]. Por lo tanto, la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) convocó un grupo de trabajo de recomendaciones para la práctica clínica (RCP) en diciembre de 2018 para desarrollar RCP para el diagnóstico y manejo de niños con SNCR. También se presentan recomendaciones para futuras investigaciones sobre las principales medidas de resultados en pacientes con SNCR.

## **Métodos**

### Descripción general del Proyecto

Se ha seguido la declaración RIGHT (*Reporting Items for Practice Guidelines in HealthCare*) para la ejecución del Proyecto [12]. Se reunieron tres grupos: un grupo de liderazgo central, un grupo de expertos externos y un panel de votación. El grupo central estaba compuesto por 18 miembros de IPNA, incluyendo nefrólogos pediátricos, genetistas renales, epidemiólogos, un nefrólogo de adultos y un patólogo renal. Los conocimientos especializados y las responsabilidades individuales de los miembros del grupo básico figuran en el cuadro suplementario S1. El grupo de expertos externos incluía 3 representantes de pacientes y un nutricionista. Los representantes de los pacientes examinaron el manuscrito proporcionado por los miembros del grupo básico dentro de su asociación local de padres y sus sugerencias se incorporaron luego al manuscrito. El panel de votación incluyó 23 nefrólogos pediátricos, entre ellos 3-5 representantes de cada Sociedad Regional de la IPNA con experiencia en el manejo del SNCR en niños. A los miembros del grupo de votación se les pidió mediante un cuestionario electrónico que proporcionaran un nivel de acuerdo en una escala de 5 puntos (muy en desacuerdo, en desacuerdo, ni de acuerdo ni en desacuerdo, de acuerdo, muy de acuerdo) (método Delphi). En los temas en los que no se alcanzó un nivel de consenso del 70%, las recomendaciones fueron reevaluadas y modificadas por el grupo básico y luego fueron revisadas nuevamente por el panel de votación hasta alcanzar un nivel de consenso de >70%.

## **Desarrollo de las preguntas PICO**

Se desarrollaron las preguntas PICO (Paciente o Población cubierta, Intervención, Comparador, Resultado) de la siguiente manera [13]: Población: Niños (>3 meses y <18 años) con SNCR; Intervención y Comparadores: tratamiento comparado con ningún tratamiento, otro tratamiento o placebo; Resultados tratados: Se abordaron las recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los niños con SNCR (incluyendo la eficacia para inducir la remisión y los efectos secundarios de los medicamentos).

## **Búsqueda en la literatura**

Se buscaron en la base de datos PubMed los estudios publicados hasta el 15 de septiembre de 2019; todas las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios (ECR) sobre el tratamiento del SNCR en niños, ECR, estudios prospectivos no controlados, estudios observacionales y estudios de registro sobre el diagnóstico y el tratamiento de niños con SNCR, restringidos a estudios en seres humanos en idioma inglés. Cuando fue posible, se citaron los metanálisis de los ECR que utilizaron proporciones de riesgo de la revisión sistemática actualizada de la Cochrane con respecto a las intervenciones para el SNCR resistente a los esteroides en la infancia (SNCR) [14]. En el material suplementario (Tablas suplementarias S2-S5) se proporcionan más detalles y un resumen de las publicaciones utilizadas para el desarrollo de estas recomendaciones de práctica clínica.

## **Sistema de clasificación**

Se siguió el sistema de clasificación de la Academia Americana de Pediatría (Figura 1; [15] [16,15]). La calidad de las pruebas se calificó como: Alta (A), Moderada (B), Baja (C), Muy baja (D), o No aplicable (X). Esta última se refiere a situaciones excepcionales en las que no se pueden realizar estudios de validación porque predomina claramente el beneficio o el daño. Esta letra se utilizó para calificar las contraindicaciones de las medidas terapéuticas y los parámetros de seguridad. La fuerza de una recomendación se calificó como fuerte, moderada, débil o discrecional (cuando no se puede hacer ninguna recomendación).

## **Limitaciones del proceso de desarrollo de guías**

El SNCR es una enfermedad rara. En consecuencia, los tamaños y el número de algunos ECR fueron pequeños y de mala calidad metodológica, por lo que la mayoría de las recomendaciones son débiles o moderadas. Debido al limitado presupuesto de esta iniciativa de la IPNA, los representantes de los pacientes y los nutricionistas sólo se incluyeron como expertos externos.

## 1. Recomendaciones para la práctica clínica

### 1.1 Definiciones

- Recomendamos la cuantificación de la proteinuria por el índice proteína/creatinina (UPCR) en una muestra de la primera orina en la mañana (AM) o en una muestra de orina de 24 horas al menos una vez antes de definir a un paciente como SNCR y/o iniciar una inmunosupresión alternativa. Sugerimos utilizar este valor de referencia para la evaluación de la respuesta posterior (grado A, recomendación fuerte).
- Sugerimos utilizar las definiciones que figuran en la Tabla 1 para el diagnóstico y el manejo del SNCR (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos utilizar el "período de confirmación", que es el período de tiempo entre 4 y 6 semanas desde el inicio de la PDN oral en dosis estándar, para evaluar la respuesta al tratamiento posterior con esteroides e iniciar RAASi (grado C, recomendación débil). También recomendamos que se realicen pruebas genéticas y/o una biopsia renal en este momento (grado B, recomendación moderada).
- Se sugiere almacenar los datos histológicos, clínicos y genéticos de todos los pacientes con SNCR en los registros clínicos y bases de datos genéticos para ayudar a mejorar la comprensión de la enfermedad y su tratamiento (sin grado).

### Evidencia y justificación

#### Evaluación de la proteinuria

La definición convencional de síndrome nefrótico en los niños es proteinuria  $>40$  mg/h/m<sup>2</sup> o  $\geq 1,000$  mg/m<sup>2</sup>/día, o un índice proteína/creatinina en orina (UPCR)  $\geq 200$  mg/mmol (2 mg/mg) o 3+ en la tira de orina más hipoalbuminemia ( $<30$  g/l) o edema [17]. El análisis de la tira urinaria es útil para la detección y la vigilancia de la proteinuria en el hogar, pero las decisiones terapéuticas deben basarse en al menos una cuantificación precisa de la proteinuria, es decir, la UPCR en una muestra de orina de la primera mañana, o la recolección de orina de 24 horas después del tratamiento durante  $>4$  semanas con una dosis completa de PDN. Se prefieren las muestras de orina de la primera mañana a las muestras de puntos aleatorios para reducir la influencia de la proteinuria ortostática [18,19]. Dada la relación lineal entre la UPCR en

---

muestra aislada y la proteína en orina de 24 h, se recomienda la determinación de la UPCR. Si cualquiera de las dos mediciones de UPCR es  $\geq 200$  mg/mmol (2 mg/mg), entonces se debe iniciar el tratamiento para SNCR. La expresión semicuantitativa de los resultados de la prueba de orina se indica en la Tabla Suplementaria S6.

### **Definición de SNCR**

El tratamiento inicial de los niños con síndrome nefrótico idiopático suele consistir en una dosis oral de 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) durante 4 a 6 semanas, seguida de 40 mg/m<sup>2</sup>/día o 1.5 mg/kg/día en días alternos (QOD) durante otras 4 a 6 semanas. Después de las 4 semanas iniciales de la dosis completa de PDN oral, el niño puede lograr una remisión completa ((UPCR  $\leq$  20 mg/mmol (0.2 mg/mg) o negativo, o trazas en la tira reactiva en 3 o más ocasiones consecutivas)), lo que confirma el SSNS. Si se observa una remisión parcial, dado que un pequeño porcentaje de niños logra una remisión completa al darle 2 semanas adicionales de tratamiento, comienza el "período de confirmación". Durante este tiempo, se determina la respuesta a PDN oral diaria, con o sin 3 pulsos de NMPD (500 mg/m<sup>2</sup> o 15 mg/kg), y RAASi (Fig. 2). Si se logra una remisión completa a las 6 semanas, el niño se define como SSNS de "respuesta tardía" y se trata como SSNS. Si no se logra la remisión en 6 semanas, se confirma el diagnóstico de SNCR (Fig. 2). Recomendamos realizar una biopsia renal así como obtener los resultados de las pruebas genéticas (cuando estén disponibles) tan pronto como sea posible, idealmente dentro del período de confirmación de 2 semanas. Si los resultados genéticos no están disponibles al final del período de confirmación, sugerimos iniciar el tratamiento con ICN y reevaluar el tratamiento después de recibir los resultados genéticos. En el caso de países de bajos recursos en los que no se dispone de una evaluación genética y/o histopatológica, se puede iniciar inmediatamente un tratamiento inmunosupresor con ICN. Si no se dispone de ICN, se puede iniciar la ciclofosfamida (CPH) intravenosa u oral (vide infra). En el material suplementario se dan detalles sobre las pruebas y los fundamentos de estas definiciones.

### **Definición de síndrome nefrótico resistente al ICN**

Entre los niños definidos como SNCR sin causa genética, una proporción sustancial responderá a los ICN en un lapso de tiempo variable (semanas a meses). Los niños con SNCR inicial que responden al ICN pueden luego permanecer en remisión estable sin recaídas o con recaídas infrecuentes, o bien pueden comportarse como un SSNS secundario. La resistencia a los ICN se define cuando un niño no logra alcanzar al menos una remisión parcial después de al menos 6 meses de tratamiento con ICN administrado en dosis y niveles sanguíneos



adecuados.

### **Definición de Síndrome Nefrótico Multirresistente a las Drogas**

Los niños resistentes a los ICN pueden ser tratados con otros agentes economizadores de esteroides (véase 2.2, Fig. 2 y cuadro suplementario S2). Los pacientes con SNCR se definen como "multirresistentes a los medicamentos" en ausencia de una remisión completa después de 12 meses de tratamiento con 2 agentes economizadores de esteroides mecánicamente distintos (incluidos los ICN) administrados en dosis estándar.

#### **1.2. Manejo inicial de un niño con SNCR**

- Recomendamos obtener un cuidadoso historial familiar para las manifestaciones renales y extra-renales, incluyendo la pregunta sobre la consanguinidad. Cuando las enfermedades renales están presentes en los miembros de la familia, se debe obtener, siempre que sea posible, la edad de inicio, el curso clínico incluyendo la respuesta a los medicamentos, la función renal y los resultados de la biopsia renal y de las pruebas genéticas (grado A, recomendación fuerte).
- Recomendamos un examen físico detallado del paciente que incluya una búsqueda meticulosa de manifestaciones extrarrenales como anomalías esqueléticas, neurológicas, oculares, auditivas y urogenitales, y de causas secundarias (principalmente infecciosas) del síndrome nefrótico (Tabla 2) (grado A, fuerte recomendación). [20-22]
- Sugerimos que se realicen los análisis de sangre, suero y orina que figuran en la Tabla 2 para buscar causas inmunológicas o infecciosas del SNCR y para evaluar el grado de proteinuria, la tasa de filtración glomerular (GFR) estimada y la histología renal (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos que se ofrezca el análisis de orina a los hermanos de los pacientes con SNCR incluso antes de que se realicen las pruebas genéticas (grado C, recomendación moderada).

#### **Evidencia y justificación**

La identificación temprana de las formas genéticas del SNCR (enumeradas en la Tabla 3) es importante, ya que es poco probable que estos pacientes se beneficien de una inmunosupresión prolongada y potencialmente dañina. Es esencial delinear los antecedentes familiares para reconocer las formas familiares y realizar un examen físico cuidadoso para identificar las características extrarrenales (que figuran en la Tabla suplementaria S7) de las

---

condiciones genéticas. Ocasionalmente, el SNCR puede ser secundario a causas infecciosas, principalmente el citomegalovirus (CMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis B, el paludismo, el parvovirus B19 y la sífilis. Otras causas del SNCR pueden ser la anemia drepanocítica, el linfoma, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la glomerulopatía C3, la nefropatía IgA, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Alport/glomerulopatía por colágeno IV, la amiloidosis y la microangiopatía trombótica (TMA). Se debe considerar la evaluación para estas condiciones especialmente en pacientes que presentan con una GFR estimada (eGFR) y puede incluir una biopsia de riñón, pruebas genéticas y/o evaluación del complemento C3, C4, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-estreptococos y ANCA. Más adelante en el curso de la enfermedad, una eGFR baja puede indicar la progresión de la enfermedad, una lesión renal aguda (AKI) o toxicidad a los medicamentos. La ecografía renal, incluida la evaluación Doppler, ayuda a evaluar las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario y la trombosis vascular, que también puede ser una causa de proteinuria. Dado que existe un 25% de riesgo de enfermedad en los hermanos si un paciente tiene SNCR autosómico recesivo, el análisis de orina es aconsejable para los hermanos.

### **1.3 Indicaciones para las pruebas genéticas y la biopsia renal**

- Recomendamos, si está disponible, que se realicen pruebas genéticas en todos los niños diagnosticados con SNCR primario (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos dar prioridad a las pruebas genéticas en los casos familiares (antecedentes familiares de proteinuria/hematuria o ERC de origen desconocido), los casos con características extra-renales y los que están en preparación para un trasplante renal (grado C, recomendación débil).
- Recomendamos una biopsia renal en todos los niños diagnosticados con SNCR, excepto en casos de infección conocida o enfermedad secundaria asociada a malignidad o potencialmente en pacientes con casos familiares y/o sindrómicos o causas genéticas de SNCR (grado A, recomendación fuerte).
- Sugerimos la realización de pruebas genéticas antes de una biopsia de riñón en niños con SNCR, especialmente en casos prioritarios (ver arriba), siempre y cuando los resultados estén disponibles (en pocas semanas) (grado D, recomendación débil).

- 
- No recomendamos hacer pruebas genéticas en pacientes con sensibilidad inicial a los esteroides que posteriormente desarrollen resistencia a los esteroides en el curso de su enfermedad (es decir, resistencia secundaria a los esteroides) (grado C, recomendación moderada).

## **Evidencia y justificación**

### Pruebas genéticas

Las pruebas genéticas en pacientes con SNCR: i) pueden proporcionar a los pacientes y a sus familias un diagnóstico inequívoco, ii) pueden descubrir una forma de SNCR susceptible de tratamiento (por ejemplo coenzima Q10), iii) pueden evitar la necesidad de una biopsia renal y permitir el retiro de la terapia inmunosupresora, iv) pueden permitir un asesoramiento genético preciso y bien informado, incluido el riesgo de recurrencia después del trasplante [23,24], y v) pueden permitir un diagnóstico y un tratamiento adecuados de las manifestaciones extrarrenales [25,26]. Con la tecnología de secuenciación del exoma completo (WES), 10-30% de los niños actualmente son diagnosticados con una enfermedad monogénica [8]. Las mutaciones en la NPHS2, WT1 y NPHS1 son las causas genéticas de SNCR más comunes en los pacientes europeos, representando 42, 16 y 13% de los casos genéticos, respectivamente [26]. Las mutaciones en el gen NPHS2 causaron SNCR en ~20-30% de los casos caucásicos esporádicos [23]. La probabilidad de identificar una mutación causal está inversamente relacionada con la edad de inicio de la enfermedad y aumenta con una historia familiar positiva o la presencia de manifestaciones extrarrenales [27], pero los genes comúnmente implicados en una población pueden no ser comunes en otra población [28-30]. En los pacientes con formas monogénicas de SNCR, el tratamiento inmunosupresor debe ser retirado ya que hay pruebas que apoyan la ineficacia de este tratamiento [31].

### Biopsia renal

La biopsia renal permite excluir los otros diagnósticos diferenciales mencionados anteriormente (por ejemplo, la nefropatía membranosa) y confirmar una podocitopatía primaria (MCD, FSGS o DMS). Además, permite la detección y clasificación de la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la glomeruloesclerosis como marcadores de pronóstico [32,33]. Por lo tanto, una vez que se define que un niño tiene SNCR, se debe realizar una biopsia renal de acuerdo con los estándares actuales, como se describe en el Material Suplementario, para determinar la patología subyacente antes de iniciar el tratamiento con ICN, a menos que se identifique una forma monogénica clara de SNCR que se sepa que no responde a la inmunosupresión. Esto es particularmente pertinente en los entornos en que el acceso a las pruebas genéticas es limitado.

#### **1.4 Estudio y asesoramiento genético**

- Recomendamos un análisis completo del panel de genes (es decir, un panel de secuencias de próxima generación que incluya todos los genes del SNCR actualmente conocidos, que es el enfoque más costo-efectivo de las pruebas genéticas) (los genes se enumeran en el cuadro 3) a menos que el fenotipo clínico sugiera una afección específica, en cuyo caso sugerimos que se realice un análisis de un solo gen en su lugar (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos determinar la patogenicidad de las variantes genéticas identificadas de acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Genética Médica [34]. El análisis de segregación familiar puede realizarse en casos seleccionados (grado B, recomendación moderada).
- Recomendamos el asesoramiento genético a los pacientes y sus familias para ayudarles a interpretar tanto los hallazgos genéticos anticipados como los no anticipados. (grado B, recomendación moderada).

#### **Evidencia y justificación**

Recomendamos realizar pruebas genéticas de acuerdo con los estándares actuales [24,35]. Esto incluye la confirmación de las variantes patógenas o probablemente patógenas mediante la secuenciación de Sanger. En los casos en que no se encuentren mutaciones causales en los paneles de genes conocidos, se puede considerar la secuenciación del exoma completo o la secuenciación del genoma completo, especialmente si la sospecha de una etiología genética es alta. Se requiere precaución y pericia para interpretar las variantes de importancia desconocida [36]. Sin asesoramiento genético, los pacientes y sus familias pueden no comprender la importancia de los hallazgos genéticos [37].

#### **1.5 Detección de infecciones**

- Recomendamos la evaluación de la tuberculosis subclínica según las directrices específicas de cada país (es decir, radiografía de tórax, prueba de tuberculina, ensayo de cuantificación), si se sospecha clínicamente, o en caso de residencia en zonas endémicas o de viaje desde ellas (grado C, recomendación moderada).
- Sugerimos la realización de pruebas para la hepatitis B, C, sífilis y VIH: i) para descartar causas secundarias de síndrome nefrótico; y ii) antes de la inmunosupresión, especialmente

---

el rituximab, dada la endemividad de estas infecciones en varios países (grado C, recomendación débil).

#### Evidencia y justificación

Teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad en cada país y la evaluación del riesgo individual, se deben completar las evaluaciones de las infecciones que causan formas secundarias de SNCR.

## 2. Tratamiento

### 2.1 Tratamiento no inmunosupresor de primera línea en niños con SNCR

- Recomendamos iniciar el RAASi con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECR) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) una vez que se haga el diagnóstico del SNCR (Fig. 2) (grado B, recomendación moderada).
- Se sugiere cuantificar el cambio en la proteinuria en muestra de orina a primera hora de la mañana después de iniciar la terapia de RAASi (grado D, recomendación débil).
- Sugerimos apuntar a las dosis máximas aprobadas que se dan en la Tabla S8 como toleradas (grado C, recomendación débil).
- Los IECR o BRA deben usarse con precaución en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en etapa 4, y no deben iniciarse o deben suspenderse en caso de contracción del volumen intravascular, injuria renal aguda (IRA), hipercalemia o vómitos/diarrea frecuentes (grado X, recomendación fuerte).
- Sugerimos el uso de RAASi con metabolismo no renal (es decir, ramipril y BRA) ya que no se acumulan en la insuficiencia renal (grado D, recomendación débil).
- En las adolescentes, se debe asegurar la anticoncepción para evitar los efectos teratogénicos del RAASi (grado X, recomendación fuerte).

#### Evidencia y justificación

En los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, el bloqueo del RAAS por IECR o BRA

---

disminuye la presión intraglomerular, retarda la velocidad de progresión de la Insuficiencia Renal Crónica y reduce la proteinuria [38-42]. Recomendamos el uso de las dosis máximas recomendadas según tolerancia, ya que el efecto antiproteinúrico es dosis-dependiente, con reducciones esperadas de hasta un 30% [39]. Se han reportado remisiones completas en niños con SNCR después de la terapia con IECR o BRA sin medicamentos adicionales aparte del PDN [43]. Por lo tanto, en niños con SNCR confirmado o sospechado, este tratamiento puede comenzar tan pronto como 4 semanas desde el inicio del PDN, durante el llamado "período de confirmación". Sin embargo, los IECR o BRA pueden aumentar el riesgo de IRA, especialmente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica avanzada o reducción del volumen intravascular [44,45]. No se recomienda el tratamiento combinado con IECR y BRA debido al aumento del riesgo de eventos adversos, incluyendo IRA y muerte [46]. Se deben preferir los agentes con metabolismo no renal ya que no se acumulan en la IRC (Tabla S8) [44]. La anticoncepción es esencial en las adolescentes para evitar genopatías secundarias al bloqueo del RAAS [47].

## **2.2 Tratamiento inmunosupresor de primera línea en niños con SNCR**

- Recomendamos que la ICN (ciclosporina o tacrolimus) sea la terapia inmunosupresora de primera línea en los niños con SNCR y que se inicie una vez que se confirme el diagnóstico (Fig. 2) (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos disminuir el tratamiento de la PDN una vez que se establezca el diagnóstico de SNCR y discontinuar la terapia de PDN después de 6 meses (grado D, recomendación débil).
- Recomendamos retirar o retrasar el tratamiento con ICN en pacientes con un eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, AKI, y/o hipertensión no controlada (grado X, recomendación fuerte).
- Recomendamos suspender los ICN y la PDN en pacientes con evidencia de una forma monogénica de SNCR (grado B, recomendación moderada).
- Cuando no se dispone de ICN o estos medicamentos no son asequibles, sugerimos utilizar ciclofosfamida (CPH) [oral o intravenosa] con o sin esteroides en altas dosis (grado D, recomendación débil).
- Recomendamos que se informe a los pacientes y las familias sobre los posibles efectos secundarios de la medicación inmunosupresora como se indica en la Tabla 4 (grado X,

recomendación fuerte).

### **Evidencia y justificación**

#### Inhibidores de la Calcineurina

El uso de los ICN como terapia de primera línea en niños con SNCR se evaluó en 8 ensayos clínicos randomizados (ECRs) que comparaban la eficacia de la ciclosporina (CsA) con un placebo [48], con ningún tratamiento [49,50], con metilprednisolona (MPDN) intravenosa [51], MMF con dexametasona [52], o tacrolimus (TAC) [53,54], y CsA o TAC con CPH intravenosa [55,56], utilizando como medida de resultados el número de pacientes con remisión completa o parcial (Tabla suplementaria S2). CsA comparado con placebo, ningún tratamiento o MPDN intravenoso mostró un resultado superior (~75% vs. 22%) independientemente de la histopatología (*odds ratio* 3.50 (IC 95% 1.04-9.57) [14]. No hubo diferencias en el resultado cuando se comparó la TAC con la CsA (*odds ratio* 1.05 [IC del 95%: 0.87-1.25]) [53,54,14]. CsA o TAC fueron más eficaces que la CPH intravenosa (78% vs. 40%; *odds ratio* 1.98 [IC del 95%: 1.25-3.13]) [56,55]. La CsA comparada con MMF en combinación con dexametasona fue igualmente efectiva (46% vs. 33%; *odds ratio* 1.38 [IC del 95%: 0.9-2.10] [52]. La TAC fue más efectiva en comparación con el MMF para mantener la remisión (90% vs. 45%; *odds ratio* 2.01 [IC del 95%: 1.32-3.07] [57]. Cuando se comparó CsA con placebo, con ningún tratamiento o con MPDN, no se detectaron diferencias en el número de pacientes que desarrollaron ERCT pero el número de eventos fue muy pequeño [48,58,51]. Cuando se comparó CsA con CPH intravenosa, hubo un aumento de los efectos adversos graves con la CPH, pero no hubo diferencias en la nefrotoxicidad a largo plazo, o fallecimientos [55]. No se detectaron diferencias en las comparaciones de CsA, MMF + dexametasona o TAC en cuanto a la progresión a ERCT, o en la disminución del 50% en la eGFR [55,57,53,52].

No se recomienda el tratamiento con CsA en pacientes con disminución de eGFR, AKI y/o hipertensión no controlada debido a sus efectos nefrotóxicos, sin embargo, en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y sin otra opción para el control de la enfermedad, los ICN pueden mejorar la proteinuria y la supervivencia renal a largo plazo [59].

Los pacientes con SNCR que no muestran al menos remisión parcial con ICN a los 6 meses de tratamiento se consideran resistentes al ICN, y los que no responden al ICN más otro agente de distinto mecanismo de acción a los 12 meses acumulados de terapia, se catalogan como multiresistentes (vide supra). Si se identifica en un paciente una forma monogénica de SNCR que se sabe no responde a la inmunosupresión y no se ha observado previamente ninguna respuesta al tratamiento, se debe interrumpir la inmunosupresión. Sugerimos que los pacientes de estas categorías permanezcan fuera de inmunosupresión pero continúen con la terapia de RAASi hasta que alcancen etapas avanzadas de IRC y no puedan tolerar más el

RAASi (Fig.2).

Agentes alquilantes en regiones de bajos recursos.

Cuando se comparó con PDN/placebo, la CPH no mostró ninguna diferencia en el resultado de la remisión completa (*odds ratio* 1.06, IC del 95%: 0.61-1.87) [60,61]. En general, el 36% de los niños con CPH en comparación con el 35% con PDN lograron la remisión completa [60]. Se observaron tasas de remisión similares en los pacientes que recibieron CPH intravenosa u oral (cada uno ~50%) [62-64] [14]. La respuesta a la CPH reportada en algunos estudios observacionales puede indicar una cierta superposición del SSNS y el SNCR [65,66]. Estudios más antiguos pueden haber incluido niños con causas monogénicas de SNS, dado que las pruebas genéticas no estaban disponibles antes de 2000-2010, lo que resultaba en bajas tasas de respuesta a la CPH. La CPH puede ser utilizada para intentar inducir una remisión en entornos de recursos limitados, pero debe ser detenida en caso de no obtener respuesta. Dado que el clorambucil no fue evaluado en ningún ECR, no hacemos sugerencias para su uso.

### 2.2.1 Esquema de tratamiento con ICN, supervisión y cointervenciones

- Sugerimos una dosis inicial de CsA de 3-5 mg/kg/día (máximo inicial 250 mg/día) administrada por vía oral dos veces al día (grado B, recomendación débil).
- Sugerimos titular la dosis de CsA en intervalos diarios para niveles de CsA basales (predosis) en sangre total entre 80-120 ng/mL, basados en determinación por espectrometría de masa en tándem (grado B, recomendación débil).
- Sugerimos una dosis inicial de TAC de 0.1-0.2 mg/kg/día (máximo inicial 5 mg/día) administrada por vía oral dos veces al día (grado B, recomendación débil).
- Sugerimos titular la dosis TAC para a niveles basales (predosis) de 4-8 ng/mL. También sugerimos intervalos de titulación de al menos 3 días (grado B, recomendación débil).
- Sugerimos monitorear los niveles basales de CsA/TAC al menos semanalmente hasta que se obtengan los niveles deseados, y luego cada 1-3 meses junto con la creatinina sérica como medida de seguridad (grado D, recomendación débil) [Tabla 2].
- Recomendamos reducir la dosis de CsA/TAC o su retiro si la eGFR disminuye por debajo de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (grado X, fuerte).



### **Evidencia y justificación**

Aunque la monitorización de CsA a las 2 horas posteriores a la dosis (C2) es el punto de tiempo más preciso para la evaluación del nivel terapéutico [67], los niveles C2 en pacientes con SNCR no están establecidos ni son prácticos para su uso rutinario. En su lugar, se recomiendan las mediciones en sangre entera mediante la espectrometría de masas en tándem. Este método da lecturas más bajas que los inmunoensayos utilizados anteriormente. El rango de niveles de CsA reportados en los ECRs varía ampliamente [48,58,49,56,52,53]. Estudios recientes utilizan niveles basales más bajos de CsA (80-150 ng/mL), con una dosis inicial de 5-6 mg/kg/día [53,55,57,54]. Dado que incluso niveles bajos de CsA pueden asociarse con nefrotoxicidad a largo plazo en niños con síndrome nefrótico, sugerimos usar niveles basales de CsA de 80-120 ng/ml, aunque niveles más altos pueden ser más efectivos, pero deben ser evaluados junto a la creatinina sérica como parámetro de seguridad. Altas dosis de CsA (niveles de C2 >600 ng/ml) han evidenciado un mayor riesgo de nefrotoxicidad por CsA, especialmente cuando se administró en combinación con ACEis/ARB en niños con SNCD [68]. Los niveles deben ser monitorizados semanalmente hasta que se estabilicen y luego cada 1-3 meses.

#### **2.2.2 Duración del tratamiento con ICN**

- Sugerimos un período de tratamiento mínimo de 6 meses para determinar la respuesta a los ICN (grado B, recomendación débil).
- Recomendamos que se suspenda el ICN si no se obtiene una remisión parcial a los 6 meses (grado B, recomendación moderada).
- Si se logra una remisión completa, las dosis de ICN deberían reducirse a la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. También sugerimos que se considere la posibilidad de suspender los ICN después de 12 a 24 meses en estos pacientes para reducir el riesgo de nefrotoxicidad (grado C, recomendación débil). En estos pacientes, se puede considerar la posibilidad de cambiar a MMF para minimizar la nefrotoxicidad y mantener la remisión (vide infra).
- Si se produce una recaída después del retiro de los ICN, sugerimos reiniciar el tratamiento con ICN para una prueba, junto a altas dosis de PDN oral por 4 semanas. Alternativamente se puede considerar el MMF (grado C, recomendación débil).

- Si se obtiene una remisión parcial, sugerimos continuar con ICN en la misma dosis durante un mínimo de 12 meses (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

Debido al riesgo de nefrotoxicidad y a los efectos secundarios relacionados con la inmunosupresión a largo plazo (ver Tabla 4), los ICN deben ser discontinuados después de 6 meses si no se logra al menos una remisión parcial. Si se logra una remisión completa, sugerimos que se considere la posibilidad de suspender los ICN después de 12 a 24 meses. Véase la sección 7.2 para la terapia de recurrencia.

### **2.2.3 Micofenolato Mofetil**

- Para tratamiento inmunosupresor en niños con SNCR y una eGFR  $<30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, sugerimos que se utilice el MMF en lugar de ICN debido al riesgo de nefrotoxicidad con los ICN (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos considerar el uso de MMF para mantener la remisión en niños con SNCR después de los ICN, si presentan una recaída sensible a esteroides (grado C, recomendación débil).
- En pacientes con SNCR que han alcanzado la remisión completa en el tratamiento con ICN durante al menos 12 meses, sugerimos considerar la conversión a MMF como agente inmunosupresor alternativo en lugar de continuar con ICN (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

En pacientes con SNCR y una eGFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se puede usar MMF para evitar la nefrotoxicidad de los ICN. La CsA no fue superior para lograr la remisión cuando se comparó con el MMF en combinación con dexametasona (45% vs. 33%) [52]. Cuando un niño con SNCR logra la remisión después de la terapia con ICN pero posteriormente tiene una recaída sensible a los esteroides, ECRs que evalúan el MMF en las recaídas del SSNS [69,22,70] muestran que el MMF puede ser utilizado para mantener la remisión. El fundamento para cambiar a un protocolo sin ICN es evitar la toxicidad a largo plazo de los ICN. Se aplicó con éxito un protocolo de conversión de ICN a MMF en niños con SNCR después de una media de 1.7 años de terapia con ICN con monitoreo regular del medicamento [71]. Sin embargo, en un ECR se demostró que la conversión de TAC a MMF era inferior para mantener la remisión en los pacientes que lograban la remisión con Tacrolimus [57]. Sugerimos una dosis inicial de MMF de 1200 mg/m<sup>2</sup>/día, y realizar monitorización de los niveles para obtener una exposición al ácido micofenólico (AUC)  $>50$   $\mu$ g x h/ml basada en los resultados en los pacientes con

SNCR [22].

#### **2.2.4 Repetición de la biopsia renal**

- Si se produce una disminución no explicada de la eGFR o un aumento de la proteinuria durante el seguimiento, sugerimos que se considere repetir la biopsia de riñón para evaluar la nefrotoxicidad de los ICN (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos considerar una biopsia renal en aquellos pacientes que tienen una exposición prolongada al ICN (>2 años), o cuando se reinicia el tratamiento con ICN para un segundo curso (grado C, recomendación débil).

#### **Evidencia y justificación**

Una disminución no explicada de la eGFR o un aumento de la proteinuria pueden deberse a la progresión de la enfermedad o a la toxicidad del fármaco, especialmente en pacientes en tratamiento con ICN a largo plazo. Esto último se apoya en la presencia de hialinización arteriolar y vacuolización del músculo liso, colapso glomerular isquémico, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, fibrosis intersticial (patrón en bandas) y atrofia tubular en la microscopía de luz y daño mitocondrial en la microscopía electrónica [72].

#### **2.2.5 Cointervención con Esteroides**

- No recomendamos un tratamiento prolongado (>6 meses) de PDN en conjunto con ICN y RAASi (grado C, recomendación moderada)
- Sugerimos disminuir la PDN después de la iniciación de los ICN de la siguiente manera: 40 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 30 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 20 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 10 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 8 semanas, descontinuo después (grado D, recomendación débil).

#### **Evidencia y justificación**

La prednisona fue usada como una co-intervención en varios ECRs [56,52,53,55]. La dosis y la duración de la PDN variaron de 1 mg/kg/d durante 6 meses QOD a 0.3 mg/kg/d durante 6 meses. No hay pruebas de que el tratamiento prolongado con PDN oral sea beneficioso para los pacientes del SNCR, pero puede causar toxicidad por esteroides; por lo tanto, sugerimos una reducción gradual de la PDN utilizando el régimen indicado anteriormente, [73,74]. La

---

PDN también puede ser retirada más rápidamente, especialmente en pacientes que presentan toxicidad por esteroides. Sin embargo, esto no se aplica a una proporción de pacientes con SNCR que logran una remisión completa con ICN y que posteriormente se comportan como pacientes con SNDC. Estos pacientes pueden ser tratados en consecuencia con dosis bajas adicionales de PDN oral en días alternos.

### **2.3 Tratamiento inmunosupresor de segunda línea en niños con SNCR**

- Los pacientes con SNCR que no logran una remisión al menos parcial con los ICN (y que no tienen enfermedades genéticas o sindrómicas), deben ser evaluados para participar en un ensayo clínico que evalúe nuevas terapias potenciales para el SNCR (sin grado).
- Si no se dispone de un estudio clínico en curso, se puede considerar el uso de rituximab (grado C, recomendación débil).
- Se sugiere administrar dos ciclos de rituximab a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada uno, para reducir el recuento de células CD19 por debajo de 5 por microlitro o del 1% (normalmente 1-2 aplicaciones en un plazo de dos semanas) (grado C, recomendación débil).
- El rituximab no debe administrarse en presencia de infecciones como tuberculosis, hepatitis B o virus JC. En caso de sospecha clínica y antecedentes endémicos, los pacientes deben someterse a un examen mediante una radiografía de tórax, un análisis de piel o de sangre para detectar la tuberculosis, una serología de HBs-Ag en caso de que las enzimas hepáticas estén elevadas, y un examen del líquido cefalorraquídeo en caso de síntomas neurológicos que sugieran una infección por virus JC antes de comenzar con el rituximab (grado X, recomendación fuerte).
- En los pacientes resistentes o intolerantes al rituximab, se puede considerar la posibilidad de utilizar el ofatumumab y terapias de purificación de la sangre extracorpórea, como el intercambio de plasma, la inmunoadsorción o la aféresis lipídica (grado C, recomendación débil)

#### **Evidencia y justificación**

Los estudios de observación mostraron remisiones completas en ~30% de los pacientes tratados con rituximab como terapia de rescate para el SNCR multiresistente a drogas [75-85]. Sin embargo, el rituximab no fue superior en comparación con los protocolos de

---

tratamiento que incluyeron plasmaféresis y la inmunoadsorción [85]. En la mayoría de los estudios, los pacientes con SNCR multiresistente recibieron rituximab a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por infusión, y 1-2 infusiones durante dos semanas fueron generalmente suficientes para reducir el recuento de células CD19 por debajo de 5 por microlitro o 1% del recuento de linfocitos. En los pacientes que logran una remisión parcial o completa, se debe vigilar la proteinuria de la primera orina de la mañana y los conteos de células B, y administrar un segundo ciclo de rituximab cuando la proteinuria aumente sustancialmente después de la recuperación de las células B (recuento de células CD19 > 5 por microlitro o 1% del recuento de linfocitos). Las contraindicaciones del rituximab incluyen la hepatitis B, la tuberculosis o las infecciones por el virus JC. Se recomienda la profilaxis con cotrimoxazol y el cumplimiento del programa de vacunación adecuado a la edad (véanse párrafos 5.2.2 y 5.2.3). Los niveles séricos de IgG deben controlarse después del tratamiento con rituximab, ya que se han encontrado bajos en ~30% de los pacientes [86,87].

En estudios pediátricos con casuísticas pequeñas, los casos resistentes o intolerantes al rituximab, así como los pacientes sin pretratamiento con rituximab, se informó que se produjo una remisión completa con el medicamento anti-CD20, Ofatumumab, [88-90]. En dos estudios se administró ofatumumab a una dosis inicial de 300 mg/1.73m<sup>2</sup> (máximo 300 mg) seguida de 5 dosis semanales de 2000 mg/1.73m<sup>2</sup> (máximo 2000 mg) [89,90] y en un solo caso se informó dosis de 750 mg/1.73m<sup>2</sup> [88].

Se han aplicado experimentalmente diversas terapias farmacológicas y extracorpóreas en pacientes con SNCR resistente a múltiples fármacos. Se ha observado una remisión parcial o completa en los informes de casos individuales o en unos pocos casos en pequeñas series de pacientes que recibieron plasmaféresis, intercambio plasmático, inmunoadsorción, aféresis lipídica [91-93], el inhibidor de B7-1 Abatacept [94-96] y galactosa oral [97-99]. Se recomienda encarecidamente la inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos que prueban estas y otras terapias novedosas (los estudios en curso se enumeran aquí: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

### **3. Retiro de la inmunosupresión en pacientes que no responden**

- Recomendamos que se ofrezca la posibilidad de realizar una evaluación de todos los genes de podocitopatía conocidos para poder tomar decisiones sobre una mayor inmunosupresión (grado X, recomendación fuerte).

- Recomendamos asesorar a los pacientes y a los padres sobre el alto riesgo de progresión a la ERCT en pacientes con formas hereditarias y/o SNCR multiresistente a las drogas (grado X, recomendación fuerte).
- Recomendamos suspender las terapias inmunosupresoras ineficaces y continuar con el tratamiento no inmunosupresor, incluyendo RAASi y otras medidas de apoyo (grado X, recomendación fuerte).
- En pacientes con enfermedades no genéticas, sugerimos explorar las opciones disponibles de terapias novedosas que se están evaluando en ensayos clínicos (grado X, recomendación fuerte).
- En pacientes con defectos hereditarios que han logrado una remisión parcial o completa con la inmunosupresión, sugerimos:
  - o La(s) variante(s) genética(s) debe(n) ser revisada(s) para confirmar si son realmente patogénica(s) o probablemente patogénica(s) (grado A, fuerte recomendación).
  - o La decisión de continuar o interrumpir la inmunosupresión debe seguir a la asesoría de los padres con respecto a los beneficios anticipados de la remisión (alivio sintomático; riesgo potencialmente menor de progresión de la enfermedad) versus los riesgos potenciales (toxicidad relacionada con la terapia; infecciones) y el costo de la terapia (grado A, fuerte recomendación).

### **Evidencias y justificación**

La falta de respuesta se asocia con una rápida progresión a ERCT [100,101,11]. En los pacientes con formas genéticas de SNCR se informaron bajas tasas de respuesta completa (2.7-3.0%) o parcial (10.8-16%) a la inmunosupresión [9,11,101,102]. Los pacientes con formas genéticas de SNCR progresan a la ERCT con mayor frecuencia que aquellos sin defectos hereditarios (71-74% vs. 4-29%) y muestran una mediana de supervivencia renal más corta (45-48 meses vs. 58-205 meses) [11, 100-102]. Dada la probabilidad de daño versus beneficio, sugerimos retirar la inmunosupresión en los pacientes con SNCR monogénica no responsiva. En aquellos con defectos en la vía del COQ, se puede considerar la suplementación del COQ10 [103-105]. Aunque la probabilidad de respuesta a las terapias experimentales es baja en los pacientes con enfermedad resistente a múltiples fármacos, la terapia podría contemplarse después del asesoramiento directo de los pacientes y los padres sobre la baja probabilidad de beneficio, y la posibilidad de toxicidad con tales terapias [89,106,91,107,108].

## **4. Medidas adicionales para reducir los síntomas y controlar el edema**

### **4.1 Sal**

- Sugerimos que se evite el consumo excesivo de sal en niños con SNCR (Tabla S11) (grado C, recomendación débil).
- Cuando esté disponible, un nutricionista debería asesorar a los pacientes y a sus familias sobre los alimentos adecuados con bajo contenido de sal y los alimentos con alto contenido de sal que deben evitarse (grado D, recomendación débil).

### **4.2 Líquidos**

- No recomendamos restricción rutinaria de líquidos en pacientes con SNCR (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos una ingesta de líquidos balanceada teniendo en cuenta la producción de orina, el estado de volumen y la concentración sérica de sodio (grado C, recomendación débil).

### **4.3 Diuréticos**

- Sugerimos considerar el tratamiento con diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida) en pacientes con edema severo. En los pacientes con edema refractario también se puede considerar la adición de metolazona, tiazidas o diuréticos ahorradores de potasio (grado C, recomendación moderada).
- Los diuréticos no deben administrarse a pacientes con signos de disminución del volumen intravascular, incluyendo prolongación del tiempo de llenado capilar, taquicardia, hipotensión y oliguria debido al riesgo de trombosis y de IRA (grado X, recomendación fuerte).

### **4.4 Infusiones de albúmina**

- Sugerimos tratar a los pacientes con edema refractario (derrame pericárdico/ pleural, anasarca, edema genital) y/o hipovolemia sintomática o con crisis prerrenales (oliguria por disminución del volumen intravascular) con infusiones de albúmina humana (grado C,

recomendación moderada).

- Se sugiere una dosis inicial de albúmina 20 – 25% de 0.5-1 g/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante un período de 4 a 8 horas, añadiendo furosemida (1-2 mg/kg administrada por vía intravenosa) en la mitad y/o al final de la infusión (grado C, recomendación débil).
- Los niños que reciben infusiones de albúmina deben ser monitorizados inicialmente con mediciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca cada 30 minutos y la velocidad de infusión debe reducirse o interrumpirse si desarrollan cualquier síntoma que sugiera una sobrecarga vascular (grado X, recomendación fuerte).

#### **4.5 Proteínas**

- No existe evidencia suficiente para recomendar un aumento de la ingesta de proteínas en los pacientes con SNCR (sin graduar).

#### **Evidencia y fundamentos**

El edema severo en el SNS puede estar asociado con la contracción del volumen intravascular (llenado insuficiente - *underfill*) o la expansión del volumen (llenado excesivo - *overfill*) [109]. Por lo tanto, todas las medidas deben ser adaptadas de acuerdo al grado de edema y el estado del volumen intravascular. Los indicadores clínicos de la disminución del volumen intravascular son la vasoconstricción periférica (tiempo de llene capilar prolongado), taquicardia, hipotensión, oliguria, en el marco de retención urinaria de sodio (excreción fraccionada de sodio (FeNa) <0,2%). En contraste, la hipertensión y un FeNa >0.2% sugeriría un paciente con sobrecarga de volumen [110-112].

#### **Sal**

De acuerdo con las hipótesis de "*underfill*" y "*overfill*", se cree que la formación de edema en el síndrome nefrótico idiopático está asociada con la retención de sal y/o la disminución de la excreción de sal [109]. En consecuencia, se propuso una estricta restricción dietética de la ingesta de sodio <2 mEq/kg/día (<35 mg/kg/día) para los niños con síndrome nefrótico [113,114,110]. Sin embargo, una restricción de sodio tan estricta parece no ser factible en los niños y puede no ser necesaria en muchos pacientes. Por lo tanto, en vez de recomendar un límite superior específico recomendamos evitar la ingesta excesiva de sal dependiendo del grado de edema (Tabla suplementaria S11). Esto suele requerir el asesoramiento dietético de



un nutricionista.

### **Líquidos**

En niños con síndrome nefrótico se ha sugerido restricción de líquidos a dos tercios del mantenimiento [7.114]. Sin embargo, esto puede poner en riesgo de hipovolemia sintomática a los pacientes que ya tienen una disminución del volumen intravascular ("underfill") a pesar de la presencia de edema concomitante. Por lo tanto, no recomendamos la restricción rutinaria de líquidos en pacientes con SNCR. En su lugar, sugerimos una ingesta equilibrada de líquidos teniendo en cuenta la producción de orina, el estado del volumen y el nivel de sodio sérico (un sodio sérico bajo sugiere sobrecarga de líquidos). Los pacientes deben evitar los alimentos salados ya que aumentan la sed (Tabla suplementaria S11).

### **Diuréticos**

El tratamiento del edema severo en niños con síndrome nefrótico utilizando solamente diuréticos, es seguro y efectivo en presencia de expansión de volumen ("overfill") [113], mientras que el tratamiento agresivo con diuréticos conlleva riesgo de hipovolemia intravascular, IRA y trombosis en el paciente con contracción de volumen ("underfill") [115]. Por lo tanto, sugerimos que se considere el tratamiento con diuréticos (preferentemente diuréticos de asa) en pacientes con edema grave sólo cuando se haya excluido la reducción del volumen intravascular sobre la base de los indicadores clínicos mencionados. El tratamiento combinado con metolazona, tiazidas o diuréticos ahorradores de potasio, incluidos el bloqueador epitelial de los canales de sodio amilorida y el antagonista de la aldosterona espironolactona, puede mejorar la diuresis en comparación con un diurético de asa solo y debe considerarse en los pacientes con edema refractario [116]. Sin embargo, es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes para evitar hipopotasemia o hiperpotasemia severa, disminución del volumen y alcalosis [117-120]. Dado que la furosemida tiene una corta duración de acción ( $t_{1/2}$  6h) y una gran variación en la biodisponibilidad oral (10-100%), debe administrarse al menos dos veces al día en dosis orales o intravenosas si la respuesta al diurético es pobre [121,122].

### **Albúmina**

Las infusiones de albúmina en combinación con los diuréticos de asa aumentan la diuresis mejorando la presión oncótica y la hemodinámica renal en pacientes con edema refractario severo, especialmente cuando se utilizan en pacientes con contracción del volumen intravascular („underfilled“) [123-125]. Sin embargo, sólo funcionan de forma transitoria [126], y se asocian con reacciones alérgicas [127], insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca

---

congestiva, especialmente cuando se administran con demasiada rapidez, utilizados en pacientes con sobrecarga de volumen (“*overfilled*”) y en pacientes con oliguria [126]. Por lo tanto, es mandatorio evaluar cuidadosamente el estado del volumen intravascular y la producción de orina del paciente [110]. Se considera que dosis de hasta 1 g/kg de albúmina 20-25% durante un período de al menos 4 horas son seguras [128]. Sugerimos restringir las infusiones de albúmina a los pacientes con edema severo (efusiones pericárdicas/ pleurales, anasarca, edema genital), hipovolemia sintomática o con crisis prerrenales. Añadir furosemida en el medio y/o al final de la infusión mejora la respuesta diurética.

### **Proteínas**

La hipoalbuminemia está asociada con varias complicaciones en el SNCR, incluyendo la trombosis y el riesgo de IRA [115], pero no hay evidencia de que el aumento de la ingesta oral de proteínas mejore los niveles de albúmina sérica o el desenlace del paciente [129].

## **5. Recomendaciones para el estilo de vida**

- Recomendamos apoyar la actividad física y una nutrición saludable en los niños con SNCR, adaptándose a la capacidad y etapa de la enfermedad renal crónica del paciente. Recomendamos aconsejar que no se fume (grado C, recomendación moderada)

### **Evidencia y justificación**

Los pacientes con SNCR tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares [130] y una condición ósea deficiente [131,132]. Por lo tanto, al igual que en la población general, recomendamos la actividad física regular; abstenerse de consumir sustancias y fumar, incluyendo cigarrillos electrónicos; y una nutrición saludable. La nutrición debe ser guiada por un nutricionista y fomentar una adecuada ingesta de energía, evitando la ingesta elevada de sal (vide supra) y de fósforo y que se adapte a la edad del niño, o la edad/talla en los niños de estatura baja, y a la etapa de la enfermedad renal crónica [133.134]. Se prefiere comer comidas preparadas en casa con ingredientes frescos en lugar de comidas enlatadas, congeladas o empaquetadas (Tabla S11), ya que estas últimas tienen un contenido mucho más alto de sal y fósforo inorgánico que es absorbido hasta el 100% por el intestino [134].

## **6. Vigilancia y tratamiento de las complicaciones del síndrome nefrótico y efectos secundarios de los medicamentos**

## 6.1. Vigilancia de las complicaciones

- Recomendamos vigilar las complicaciones del síndrome nefrótico persistente y los efectos secundarios de los medicamentos (ver Tabla 4) (grado B, recomendación moderada).

### Evidencia y justificación

Las complicaciones relacionadas con la enfermedad incluyen infecciones, hipogammaglobulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipotiroidismo, tromboembolismo venoso, deficiencia de vitamina D, fallo de crecimiento, obesidad, malnutrición, IRA e IRC. Los posibles efectos secundarios de los medicamentos se muestran en la Tabla 4, y los parámetros de resultados primarios para su uso en registros/estudios se muestran en la Tabla Suplementaria S9.

## 6.2. Intervenciones - Prevención y tratamiento

### 6.2.1 Hipogammaglobulinemia - Sustitución de la inmunoglobulina

- Sugerimos que se considere la sustitución de la inmunoglobulina en casos de bajos niveles séricos de IgG asociado a infecciones recurrentes y/o graves (grado D, recomendación débil).

### Evidencia y justificación

Los argumentos en contra de la sustitución rutinaria de IgG en pacientes con bajos niveles de IgG incluyen: a) la rápida pérdida por orina después de la infusión, b) las preparaciones comerciales de inmunoglobulinas contienen bajos títulos de IgG contra las principales bacterias responsables de los episodios sépticos (estafilococos, estreptococos, bacterias gram negativas) [135], y c) los altos costos. Por lo tanto, sugerimos que se considere la sustitución profiláctica de IgG como en otros casos de hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes que se presentan con infecciones recurrentes y/o graves [136].

### 6.2.2 Profilaxis con antibióticos

- No recomendamos la profilaxis antibiótica de rutina en niños con SNCR (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos la profilaxis antibiótica con cotrimoxazol en pacientes tratados con rituximab

---

durante un período de 3 a 6 meses, dependiendo de la recuperación de las células B y de los demás medicamentos inmunosupresores que esté recibiendo (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

Aunque el 60% de las muertes asociadas al SN son atribuibles a infección [137], no hay evidencia que recomiende la profilaxis antibiótica en niños con SNCR [138-142]. 30-50% de las infecciones se deben a una etiología neumocócica, el resto a bacilos gram negativos, principalmente E. Coli [2,114,137,143-146]. Se estima que 110 niños necesitarían ser tratados durante 1 año para prevenir una peritonitis neumocócica [147]. Dada la alta mortalidad de la neumonía por neumocistis jirovecii, sugerimos que se administre cotrimoxazol en los pacientes que reciben terapia con rituximab durante un período de 3 a 6 meses, dependiendo de la recuperación de las células B y del uso concomitante de otros medicamentos inmunosupresores [75]. Se recomienda una dosis profiláctica de cotrimoxazol con 5-10 mg de TMP/kg/día o 150 mg de TMP/m<sup>2</sup>/día en lactantes (mayores de 4 semanas de edad) y niños, administrada como dosis diaria única o en dos dosis divididas cada 12 horas 3 veces por semana (en días consecutivos o alternos) con una dosis máxima de TMP de 320 mg/día [148]. La dosis oral en adolescentes es de 80 a 160 mg TMP diarios o 160 mg TMP 3 veces por semana [149]. Si el eGFR es < 30 ml/m<sup>2</sup>/min se requiere una reducción del 50% de la dosis de cotrimoxazol y su uso no se recomienda si el eGFR < 15 ml/ m<sup>2</sup>/min. En esos casos, el uso de pentamidina profiláctica en aerosol puede ser una alternativa, pero no hay suficiente evidencia de su eficacia.

### **6.2.3 Vacunación**

- Recomendamos revisar el estado de inmunizaciones del niño al inicio de la enfermedad y completar todas las vacunas sin demora, especialmente para las bacterias encapsuladas (neumocócica, meningocócica, haemophilus influenzae) y, si es posible, el virus de la varicela-zóster (grado A, recomendación fuerte).
- Se sugiere administrar anualmente la vacuna inactivada contra la gripe (grado A, recomendación fuerte).
- Recomendamos seguir las directrices nacionales de vacunación para la administración de vacunas inactivas y vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos (grado A, recomendación fuerte)

- No se deben administrar vacunas vivas a los pacientes con SNCR con medicación inmunosupresora diaria, incluyendo ICN, MMF y PDN (grado X, recomendación fuerte).

#### **6.2.4 Prevención de la infección por varicela**

- Recomendamos tratar a los pacientes susceptibles (es decir, los que no están inmunizados o lo están de manera inadecuada a la varicela y están expuestos a la varicela) con inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG) (grado A, recomendación fuerte).
- Si no se dispone de la VZIG, sugerimos el tratamiento con aciclovir oral (10 mg/kg cuatro veces al día durante 7 días) dentro de los primeros 7-10 días de la exposición (grado C, recomendación moderada).
- Recomendamos que la vacuna contra la varicela se administre a los pacientes no inmunizados en remisión y que no están recibiendo medicamentos inmunosupresores (grado A, recomendación fuerte).

#### **Evidencia y justificación**

La infección de la varicela puede ser mortal en niños con SNCR. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó la VZIG para reducir los síntomas de la varicela en pacientes susceptibles, es decir, aquellos no inmunizados y sin antecedentes de varicela [150]. La VZIG debe ser administrada tan pronto como sea posible hasta 10 días después de la exposición [151-154]. Desafortunadamente, la VZIG no está fácilmente disponible en la mayoría de los países. Dos pequeños estudios en 52 niños inmunocompetentes y un estudio en 8 niños con enfermedad renal recibiendo corticoesteroides sugieren que la administración de aciclovir reduce el riesgo de varicela cuando se administra dentro de los 7-10 días posteriores a la exposición y se continúa durante 7 días [155-157]. Una vez en remisión y sin medicamentos inmunosupresores, la vacuna contra la varicela debe administrarse a los pacientes no inmunizados y a los miembros de la familia.

#### **6.2.5 Prevención de la trombosis**

- Se recomienda movilizar a los pacientes en la medida que sea posible y no colocar vías venosas centrales, excepto en caso de una necesidad específica y transitoria (grado A, recomendación fuerte).

- No hay suficiente evidencia para recomendar anticoagulación profiláctica de rutina para los niños con SNCR y sin antecedentes o riesgo de trombosis (sin grado).
- Se sugiere la anticoagulación preventiva con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales en aquellos pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos venosos, y la consideración de tratamiento para aquellos con factores de riesgo adicionales (líneas venosas centrales permanentes, predisposición trombofílica hereditaria conocida, enfermedades agudas con hospitalización, infección o riesgo de deshidratación) (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos evaluación para trombofilia en pacientes con SNCR con factores de riesgo adicionales, incluyendo líneas venosas centrales, proteinuria de rango nefrótico persistente y antecedentes familiares positivos de predisposición a trombofilia (Tabla 2) (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

Se ha reportado una incidencia del 3% de eventos tromboembólicos en niños con síndrome nefrótico (resumido en 158-160). Los factores de riesgo incluyen la hipercoagulabilidad relacionada con la enfermedad, la predisposición trombofílica subyacente, las infecciones [161] y el tratamiento, por ejemplo, las líneas venosas centrales. En todos los niños con SNCR, las pruebas de coagulación básicas (indicadas en la tabla 2) deben realizarse durante el examen inicial. Sugerimos ampliar la evaluación de trombofilia en pacientes de alto riesgo (eventos trombóticos previos o predisposición trombótica hereditaria conocida) haciendo pruebas para detección de deficiencias hereditarias de proteínas anticoagulantes (ej., proteína C, proteína S y antitrombina) y polimorfismos de un solo nucleótido en la protrombina (factor II G20210A) y en los genes del factor V (factor V G1691A). También sugerimos que se considere la anticoagulación preventiva en pacientes con SNCR de alto riesgo trombótico, a corto plazo con heparina de bajo peso molecular y a largo plazo con antagonistas de la vitamina K [158].

### **6.2.6 Tratamiento de la hiper o dislipidemia**

- Sugerimos que se considere un tratamiento de reducción de lípidos, de acuerdo a la edad, en niños con síndrome nefrótico resistente a múltiples drogas y colesterol LDL en ayunas persistentemente elevado (>130 mg/dl; >3.4 mmol/l) (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

La hiper/dislipidemia prolongada complica el síndrome nefrótico persistente y es un factor de riesgo para la morbilidad cardiovascular, pero los datos para guiar el tratamiento antihiperlipidémico en los niños son escasos [162-166]. Estudios no controlados en niños con SN mostraron una reducción en los niveles de colesterol LDL y colesterol total de 30 a 40% usando una combinación de estatinas y cambios en el estilo de vida, pero un ECR en niños con SNCR no mostró una reducción significativa en los niveles de lípidos [167-169]. Dada la alta morbilidad cardiovascular asociada con la dislipidemia, sugerimos considerar el tratamiento de reducción de lípidos en niños con SNCR y niveles persistentes de colesterol LDL >130 mg/dl (3.4 mmol/l), comenzando con cambios en el estilo de vida, incluyendo modificaciones en la dieta, aumento de la actividad física y control de peso [166]. No hay pruebas para recomendar el uso de estatinas reductoras de lípidos en el SNCR. Algunos expertos sugieren que se consideren las estatinas cuando el colesterol LDL en ayunas es persistentemente >160 mg/dl (4.1 mmol/l) [140, 170] o antes (>130 mg/dl (3,4 mmol/l)), en caso de factores de riesgo cardiovascular adicionales [166].

#### **6.2.7 Suplementos de calcio, magnesio y vitamina D**

- Sugerimos administrar calcio oral si existe hipocalcemia en base a los niveles de calcio ionizado y/o corregido con albúmina (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos complementar con colecalciferol o ergocalciferol si los niveles de 25-OH-vitamina D son bajos (<30 ng/mL) (grado C, recomendación moderada).
- Sugerimos administrar magnesio oral en caso de hipomagnesemia sintomática (grado D, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

Los niños con SNCR tienen pérdidas urinarias de la proteína transportadora de la vitamina D y de la 25-dihidroxitamina D, y pueden desarrollar una deficiencia de vitamina D que conduce a la hipocalcemia, el hiperparatiroidismo y el deterioro de la mineralización ósea [171]. La suplementación de vitamina D en estos pacientes es efectiva [172-174], y se recomienda como en otros pacientes con Insuficiencia Renal Crónica [175]. El tratamiento con inhibidores de calcineurina puede causar hipomagnesemia, lo que puede provocar calambres en las piernas. La administración de magnesio oral evitará episodios sintomáticos de hipomagnesemia.

### **6.2.8 Reemplazo de Hormona Tiroidea**

- Recomendamos sustituir la levotiroxina (T4) en caso de hipotiroidismo (grado A, recomendación fuerte).

#### **Evidencia y justificación**

El hipotiroidismo en niños con SNCR es el resultado de la pérdida urinaria de las proteínas transportadoras de tiroxina [176,177]. Por lo tanto, los niveles de TSH y T4 libre deben ser monitorizados regularmente en pacientes con proteinuria persistente de alto grado (Tabla 2) [178,179]. Para aquellos niños con niveles de TSH >10 mU/l y bajos niveles de T4 libre, recomendamos el tratamiento con levotiroxina (T4) [180]. En los niños asintomáticos con elevaciones de TSH de 4.5-10 mU/l y T4 libre normal, la función tiroidea puede ser monitoreada periódicamente y la indicación del tratamiento puede ser reevaluada [177, 180,181].

### **6.2.9 Tratamiento de la hipertensión y de las complicaciones asociadas a la IRC**

- Recomendamos el tratamiento de la hipertensión y de las complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica, como la anemia, la acidosis metabólica y el hiperparatiroidismo, de acuerdo con las directrices actuales (grado A, recomendación fuerte).

#### **Evidencia y justificación**

Los niños con SNCR tienen un riesgo significativamente mayor de padecer enfermedades cardiovasculares [130,132]. Como en cualquier niño con Insuficiencia Renal Crónica, la presión arterial elevada (>95<sup>th</sup> percentil específico para edad-sexo y talla) debe ser tratada para mantenerla en <75<sup>th</sup> percentil en niños sin proteinuria, y <50<sup>th</sup> percentil en niños con proteinuria [182,183]. Otras complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica deben ser tratadas de acuerdo a las guías actuales [184,133,175].

## **7. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la recaída del SNCR en los riñones nativos**

### **7.1 Prevención de la recaída**

- No existen parámetros clínicos o histológicos en la presentación clínica inicial que permitan



predecir recurrencias del SNCR (sin calificar).

### **Evidencia y justificación**

Se desconoce hasta qué punto los medicamentos deben ser reducidos o discontinuados una vez que se alcanza la remisión [71,53]. En 70% de los pacientes que responden a ICN se observa una recaída entre 6-12 meses después de la suspensión del medicamento. Recomendamos continuar la terapia inmunosupresora con ICN o MMF después de la remisión durante un período de al menos un año [6,57]. La reducción gradual del ICN/MMF en lugar de la interrupción abrupta puede prevenir una recaída temprana [50].

### **7.2 Tratamiento de la recaída**

Recaída en tratamiento con ICN:

- Recomendamos que la adherencia a los ICN sea monitorizada usando los niveles valle (*trough levels*) en suero de acuerdo con el programa de monitoreo que se detalla en la Tabla 2 (grado C, recomendación moderada)
- Sugerimos administrar diariamente 60 mg/m<sup>2</sup> de PDN por vía oral hasta que se logre la remisión o durante un período máximo de 4 semanas, con la subsiguiente disminución cuando se logre la remisión (grado C, recomendación débil).
- En caso de ausencia de respuesta, recaídas frecuentes o efectos secundarios de los medicamentos, recomendamos seguir el protocolo de SNCR refractario (ver 3.1) (sin grado).

### **7.3 Recaída después del retiro del tratamiento inmunosupresor:**

- Sugerimos administrar PDN oral (60 mg/m<sup>2</sup> diarios) hasta que se logre la remisión o durante un período máximo de 4 semanas, con la subsiguiente disminución cuando se logre la remisión. Alternativamente, sugerimos reiniciar el agente inmunosupresor que fue capaz de prevenir las recaídas (grado D, recomendación débil).
- En los casos en que no haya una respuesta completa en 4 semanas, recaídas frecuentes o efectos secundarios de los medicamentos, recomendamos seguir el protocolo de SNCR refractario (ver 3.1) (sin grado).

### **Evidencia y justificación**

*Recaída del SNCR y rol de los esteroides*

---

Varios estudios han demostrado la eficacia de la PDN en el SNCR en recaída a 2 mg/kg/d para inducir la remisión [52,53] con un paso a PDN en días alternos, seguido de una disminución progresiva hasta el mes 6 [185,186]. La MPDN intravenosa también ha sido efectiva para inducir la remisión en pacientes con recaída [71,74,187]. También es razonable reiniciar los medicamentos no-esteroidales que fueron efectivos en ese paciente en particular.

## **8. Manejo de niños con ERCT**

### **8.1 Pacientes dializados**

- Recomendamos que se mida la excreción de proteínas en orina antes del trasplante en los pacientes con función renal residual para facilitar la vigilancia precisa después del trasplante en caso de recurrencia (grado A, recomendación fuerte).
- Recomendamos que el riesgo de recurrencia después del trasplante renal sea discutido con la familia en la planificación de la terapia de reemplazo renal (grado A, fuerte recomendación).
- Si el trasplante se va a realizar antes de la resolución del síndrome nefrótico dentro del marco de la ERCT, sugerimos considerar nefrectomías médicas o quirúrgicas antes del trasplante (grado D, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

La preparación para el trasplante requiere idealmente la resolución del NS para minimizar el riesgo de tromboembolismo venoso y mejorar la precisión de la monitorización de la recurrencia post-trasplante. Si no se produce una resolución adecuada de la proteinuria después del inicio de la diálisis basada en la proteinuria en orina de 24 horas, sugerimos que se considere la posibilidad de realizar nefrectomías médicas o quirúrgicas. Sin embargo, también deberían considerarse los beneficios de la función renal residual y la producción de orina para facilitar la diálisis.

### **8.2 Selección de receptores de trasplantes**

- Recomendamos que se realicen pruebas genéticas antes del trasplante para informar sobre el riesgo de recurrencia del SNCR (grado B, recomendación moderada).
- Recomendamos que se ofrezca trasplante renal a los niños con ERCT secundaria a SNCR,

---

independientemente de la causa genética o no genética del SNCR (grado B, recomendación moderada).

- Sugerimos que los riesgos y beneficios de un nuevo trasplante en un paciente con antecedentes de recurrencia del SNCR se discutan dentro del equipo de trasplantes y con el paciente y la familia en la planificación de un trasplante repetido (grado A, recomendación fuerte).

### **Evidencia y justificación**

Los factores asociados con la recurrencia del SNCR después del trasplante son: formas no genéticas vs. monogénicas de SNCR (recurrencia 24% vs. 0% en la cohorte brasileña [188] y 50% vs. 7% en la cohorte europea [101]; resistencia inicial vs. sensibilidad a los esteroides (OR 30, IC 95% 6.6-135.9) [189]; tiempo hasta la ERCT <48 vs. >48 meses (OR 11.7, IC 95% 1.53-89.1) y porcentaje de glomerulosclerosis <55% en la biopsia renal (OR 16, IC 95% 1.45-1.76) [190]. Los niños con antecedentes de recurrencia del SNCR en un trasplante anterior tienen una probabilidad >80% de recurrencia en un siguiente trasplante [188]. Se ha informado de remisión completa y parcial en el 63% y el 8% de los pacientes con SNCR recurrente después del trasplante, con una supervivencia del 50% a los 10 años del aloinjerto [191,192].

### **8.3 Selección de los donantes de trasplantes**

- Recomendamos que, de estar disponible, los candidatos a donantes de aloinjertos vivos se sometan a pruebas genéticas como parte de la evaluación en el marco del SNCR genético, (grado X, recomendación fuerte).
- Recomendamos que un candidato a donante con una variante patógena o probablemente patógena en un gen dominante, con o sin síntomas, sea excluido como posible donante (grado X, recomendación fuerte).
- Un portador heterocigoto de una variante genética del SNCR recesivo puede ser considerado un posible donante, después de un asesoramiento genético (excepto para portadores de variaciones patológicas en COL4A5, COL4A3 y COL4A4) (grado C, recomendación débil).
- Un portador asintomático de una variante de importancia desconocida puede ser considerado como donante de trasplante después de una evaluación y asesoramiento extensos cuando no se dispone de otras opciones de donación de órganos (grado C,

recomendación poco convincente).

- Recomendamos que el riesgo previsto de recurrencia y fracaso prematuro del aloinjerto se incluya en la consideración de la candidatura de un donante (grado A, recomendación fuerte).

### **Evidencia y justificación**

La donación de riñón de donante vivo relacionado en el contexto de las enfermedades genéticas del riñón, debe incluir una evaluación detallada del donante, una revisión cuidadosa del patrón de herencia de la enfermedad y pruebas y consejería genética [193,194]. Si bien los antecedentes familiares de una enfermedad renal genética con un modo de herencia autosómico recesivo (AR) no se consideran una contraindicación para la donación de riñón en vida, no existen datos de seguimiento a largo plazo [193]. En los casos de SNCR con un modo de herencia autosómica dominante (EA), no se recomienda la donación de donantes vivos relacionados del lado de la familia con miembros afectados. Si sigue siendo incierto si el candidato a donante tiene una enfermedad renal genética y si la enfermedad puede causar Insuficiencia Renal Crónica, la donación debe proceder sólo después de informar al candidato a donante de los riesgos de la donación si la enfermedad se manifiesta más tarde en la vida [193,194].

Los portadores hemocigotos (madres y hermanas) de defectos del COL4A5 deben ser disuadidos de la donación de riñón, ya que se sabe que desarrollan ERCT [195]. Se debería dar un consejo similar a los donantes con defectos heterocigotos patógenos en otros COL4A (COL4A3 y COL4A4). Además, el riesgo para los donantes portadores de mutaciones heterocigotas del NPHS2 puede modificarse por variantes como la R229Q, que se considera que tiene una variante dominante-negativa que teóricamente podría plantear un riesgo para el donante [196,197]. Las pruebas que incluyen la evaluación de la proteinuria y la hematuria realizadas como parte de la evaluación del donante deben interpretarse con especial consideración en el marco del SNCR familiar. Si la evaluación genética del posible donante es normal pero los antecedentes familiares son positivos, la donación debe proceder sólo después de un consentimiento plenamente informado.

### **8.4 Aceptación de un donante vivo para el trasplante de riñón en vista del riesgo de recurrencia**

- Tanto donantes vivos como donantes fallecidos deben ser considerados para pacientes con SNCR no genético que reciben su primer aloinjerto (grado B, recomendación moderada).

### **Evidencia y justificación**

Se ha observado que la proporción de pacientes con recurrencia entre los aloinjertos de donantes vivos versus donantes fallecidos (10-50% vs. 3-45%) son similares, pero la supervivencia del aloinjerto es superior en los aloinjertos de donantes vivos que desarrollan GEFS recurrente en comparación con los de donantes fallecidos [198-200].

### **8.5 Suspensión del trasplante en pacientes con recurrencias previas**

- Recomendamos no considerar donantes vivos relacionados para los pacientes que han tenido una recurrencia de la enfermedad en el primer trasplante (grado B, recomendación moderada).
- El trasplante de donante fallecido puede ofrecerse a pacientes con un historial de pérdida de aloinjertos anteriores por recurrencia del síndrome nefrótico, en particular si la diálisis es difícil de sostener o está asociada con eventos que ponen en peligro la vida, infecciones graves, crecimiento deficiente y/o baja calidad de vida (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

El trasplante no debe retrasarse en los pacientes con SNCR, ya que esto no reduce el riesgo de recurrencia [200-204]. La recurrencia en el primer aloinjerto indica un riesgo de 60-80% de recurrencia en los aloinjertos subsiguientes [199,203,204]. Las estrategias utilizadas para manejar la enfermedad recurrente (dosis altas de ICN, MPDN intravenosa, rituximab, y terapias extracorpóreas) inducen remisión en ~60% de los casos [200,205,206]. Aunque algunos informes sugieren que el diagnóstico temprano y la terapia agresiva de la enfermedad recurrente pueden dar lugar a resultados comparables a los de los aloinjertos sin recurrencia [207,208], los resultados después de la recurrencia suelen ser deficientes para los pacientes que no responden a las intervenciones [209-214]. Por lo tanto, no se recomienda la repetición de los trasplantes de donantes vivos en el contexto de la recurrencia previa de la enfermedad del SNCR y se considera que el trasplante de donantes fallecidos, en lugar de la diálisis, es éticamente apropiado.

### **8.6 Prevención de la recurrencia después de un trasplante renal**

- No existe evidencia suficiente para recomendar estrategias de intervención para la prevención de la recurrencia en niños sometidos a un primer trasplante de riñón (sin grado).

- Sugerimos la plasmaféresis profiláctica o la inmunoadsorción o la aféresis de lípidos y el rituximab perioperatorio en niños con antecedentes de pérdida de aloinjertos debido a la recurrencia del síndrome nefrótico en un trasplante anterior (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

No existen estrategias preventivas comprobadas para reducir la probabilidad de recurrencia en pacientes con SNCR que se someten al primer trasplante renal. Estrategias para prevenir recurrencia en el SNCR primario, no genético, con un historial de recurrencia del SNCR dentro del primer año del trasplante, han demostrado ser efectivas en reportes de casos y una pequeña serie clínica que incluyó 8 pacientes. Entre ellas figuran la plasmaféresis profiláctica tres veces por semana durante dos semanas, que comienza una semana antes del trasplante de un donante vivo o el día siguiente al trasplante de un donante fallecido, con intercambios de 1.5 volúmenes de plasma y rituximab en el período perioperatorio o inmediatamente después del trasplante con o sin una segunda dosis el día 7 después del trasplante [93,215-217].

### **8.7 Recurrencia en el trasplante (según se define en el cuadro 1)**

- Recomendamos la vigilancia de la recurrencia a partir del día del trasplante mediante la supervisión de la UPCR, en forma diaria durante toda la hospitalización inicial del trasplante, y luego periódicamente (por ejemplo, semanalmente durante 4 semanas, mensualmente durante 1 año, y después trimestralmente) (grado C, recomendación moderada).
- Sugerimos que en un paciente previamente anúrico, la UPCR posterior al trasplante  $\geq 100$  mg/mmol (1 mg/mg) puede ser indicativo de una recurrencia temprana, una infección u otros diagnósticos y requiere evaluación (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos que en un paciente con proteinuria positiva en el momento del trasplante, un aumento de la UPCR  $\geq 100$  mg/mmol (1 mg/mg) puede ser indicativo de recurrencia temprana, infección u otros diagnósticos y requiere evaluación (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos que la necrosis tubular aguda (NTA) de aparición temprana o la no función/disfunción del injerto se consideren como los primeros signos de recurrencia (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos que no es necesaria una biopsia del aloinjerto para diagnosticar la recurrencia rápida del síndrome nefrótico como se define en la Tabla 1, pero se recomienda la biopsia de aloinjerto para excluir el diagnóstico diferencial en el entorno de la proteinuria subnefrótica, la

---

recurrencia después de 48 horas, o en el entorno de la función de injerto retrasada (grado B, recomendación moderada).

- Sugerimos que una evaluación diagnóstica preceda a los ajustes de la terapia de inmunosupresión en el entorno de la recurrencia tardía del síndrome nefrótico (>3 meses después del trasplante), incluida la evaluación de la infección, las serologías de anticuerpos específicos del donante y la histopatología, incluida la microscopía electrónica (grado B, recomendación moderada).

### **Evidencia y justificación**

El síndrome nefrótico puede reaparecer tan pronto como dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante y se diagnostica mediante una relación UPCr  $\geq 100$  mg/mmol (1 mg/mg) en un paciente previamente anúrico (Tabla 1). La necrosis tubular aguda (NTA) o la no función/disfunción del injerto de aparición temprana deben considerarse como un primer signo de recurrencia del trasplante [218,219]. El diagnóstico de recurrencia de GEFS puede inferirse en una biopsia renal con borramiento difuso de los pedicelos en ausencia de otros hallazgos histopatológicos, incluso si la esclerosis glomerular que define a la GEFS no está presente. La proteinuria de inicio tardío o insidiosa requiere una biopsia renal para la exclusión de los diagnósticos diferenciales que incluyen la MAT de-novo y el rechazo mediado por anticuerpos con glomerulopatía de trasplante, ya que ambos pueden mostrar GEFS secundaria [191,220-222].

### **8.8 Tratamiento de la recurrencia**

- Recomendamos implementar la terapia específica de recurrencia de NS lo antes posible después de que se establezca el diagnóstico (grado A, recomendación fuerte).
- Sugerimos aplicar dosis crecientes de ICN, pulsos intravenosos de MPDN y/o plasmaféresis (o inmunoadsorción) con o sin rituximab (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos iniciar inhibidores del sistema renina-angiotensina cuando no se logre una remisión completa después de la terapia dirigida a la recurrencia (grado C, recomendación débil).

### **Evidencia y justificación**

Las estrategias utilizadas para manejar la enfermedad recurrente, incluyendo altas dosis de ICN, MPDN intravenosa, rituximab y plasmaferesis, indujeron la remisión en ~60% de la recurrencia del trasplante [198,223]. Sugerimos en pacientes tratados con rituximab, administrar una segunda dosis de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) en el marco de la depleción

incompleta de células B y/o recurrencia de la proteinuria.

## FIGURAS

**Figura 1:** Matriz para la clasificación de la evidencia y la asignación de la fuerza de las recomendaciones, tal como la utiliza actualmente la Academia Americana de Pediatría. Reproducido con permiso de [15].

**Figura 2:** Algoritmo para el manejo de niños con síndrome nefrótico. Los pacientes son caracterizados de acuerdo a la respuesta a un tratamiento de 4 semanas con prednisolona oral (PDN). Los pacientes que no muestran una remisión completa entran en el período de confirmación en el que se determina la respuesta a los pulsos de prednisolona oral (PDN) con o sin metilprednisolona (MPDN) junto con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECR) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y se inicia la evaluación genética e histopatológica. Los pacientes con SNCR no genético deben ser candidatos a una mayor inmunosupresión, mientras que los que tienen formas monogénicas no lo son (detalles en el texto). En el caso de países de bajos recursos en los que no se dispone de evaluación genética y/o histopatológica, se puede iniciar inmediatamente un tratamiento inmunosupresor con ICN. Si no se dispone de ICN, se puede iniciar la ciclofosfamida intravenosa u oral. \* = Sugerimos disminuir la PDN después del inicio de la ICN de la siguiente manera: 40 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 30 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 20 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 4 semanas, 10 mg/m<sup>2</sup> QOD durante 8 semanas, y descontinuo después; \*\* = La ICN puede continuar en caso de remisión parcial; \*\*\* = en casos de no respuesta completa en 4 semanas, recaídas frecuentes o efectos secundarios de los medicamentos, recomendamos seguir el protocolo SNCR refractario; SNCR, síndrome nefrótico resistente a los esteroides; IECR, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA, bloqueador de los receptores de angiotensina; NDP, prednisolona; IV, intravenoso; ICN, inhibidor de la calcineurina; FMM, mofetil micofenolato.

## TABLAS

**Tabla 1: Definiciones relativas al síndrome nefrótico en niños.**

Termino	Definicion
Proteinuria de rango	UPCR $\geq$ 200 mg/mmol (2 mg/mg) en la primera orina de la



nefrótico	mañana o en una muestra de orina de 24 horas $\geq 1,000$ mg/m <sup>2</sup> /día que corresponde a 3+ o 4+ por tira reactiva de orina
Síndrome nefrótico	Proteinuria de rango nefrótico e hipoalbuminemia (albúmina sérica < 30 g/l) o edema cuando el nivel de albúmina sérica no está disponible.
SSNS	Remisión completa dentro de las 4 semanas de la prednisona o prednisolona (PDN) a la dosis estándar (60 mg/m <sup>2</sup> /día o 2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día).
SNCR	Falta de remisión completa dentro de las 4 semanas de tratamiento con PDN a la dosis estándar
Período de confirmación	Período de tiempo entre las 4 y 6 semanas desde la iniciación de la PDN oral, durante el cual se determina la respuesta a PDN oral adicional y/o a los pulsos de i.v. metilprednisolona, y a inhibidores del sistema de renina-angiotensina en los pacientes que logran sólo una remisión parcial a las 4 semanas. Un paciente que logra la remisión completa a las 6 semanas se define como un respondedor tardío. Un paciente que no logra una remisión completa a las 6 semanas aunque haya logrado una remisión parcial a las 4 semanas se define como SNCR.
Remisión completa	UPCR (basado en la primera muestra de orina de la mañana o de 24 horas) $\leq 20$ mg/mmol (0,2 mg/mg) o negativo, o trazas en tira reactiva en tres o más ocasiones consecutivas
Remisión parcial	UPCR (basada en la primera muestra de orina de la mañana o de 24 horas) $>20$ pero $<200$ mg/mmol y, si está disponible, albúmina de suero $\geq 30$ g/l.
Recaída	Recurrencia de la proteinuria de rango nefrótico. En los niños, la recaída se evalúa comúnmente mediante una tira reactiva de orina y, por lo tanto, se define como proteína $\geq 3+$ en 3 días consecutivos, o UPCR $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) en una primera muestra de orina de la mañana, con o sin reaparición de edema en un niño que previamente había logrado una remisión parcial o completa
SNCR resistente al ICN	Ausencia de remisión al menos parcial después de 6 meses de tratamiento con un ICN en dosis y/o niveles adecuados
SNCR multirresistente	Ausencia de remisión completa después de 12 meses de tratamiento con 2 agentes ahorradores de esteroides de diferente acción, en dosis estándar (ver texto).
Resistencia secundaria a los esteroides	Niños con sensibilidad inicial a los esteroides que en recaídas posteriores desarrollan SNCR
Síndrome nefrótico	Niño con SNCR que se presenta después de un trasplante renal

recurrente después de un trasplante renal	con una recaída de la proteinuria de rango nefrótico en ausencia de otras causas aparentes y/o borramiento de los pedicelos podocitarios en la biopsia de riñón. Este diagnóstico también debe considerarse en caso de proteinuria persistente (UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg) en un paciente previamente anúrico, o un aumento de UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg) en un paciente con proteinuria prevalente en el momento del trasplante en ausencia de otras causas aparentes.
---	---

UPCR, proporción de proteína/creatinina en la orina; SSNS, síndrome nefrótico sensible a los esteroides; SNCR, síndrome nefrótico resistente a los esteroides; PDN, prednisolona o prednisona; MPDN, metilprednisolona; RAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; ICN, inhibidor de la calcineurina

**Tabla 2: Evaluación inicial y seguimiento de un niño con síndrome nefrótico resistente a esteroides.**

Investigaciones	Evaluación Inicial	Monitoreo de Seguimiento
Evaluación clínica		
Historial del paciente - Incluyendo los resultados de las evaluaciones de las tiras reactivas en el hogar, la actividad física, episodios de fiebre, dolor, molestias abdominales, hinchazón, fatiga, asistencia a la escuela, adherencia a la medicación, ciclo menstrual en las adolescentes	✓	Cada 3 meses
- Búsqueda de factores de riesgo para causas secundarias (anemia drepanocítica, VIH, LES, HepB, malaria, parvovirus B19)	✓	Según sea apropiado
- Prueba de tuberculosis en comenzar medicamentos inmunosupresores	✓	Según sea apropiado
Examen físico	✓	Cada 3 meses

- Evaluar el estado de los fluidos, efusiones pericárdicas y pleurales), tetania, linfadenopatía		
- Toxicidad de las drogas (ej.: ojos, piel)		Cada 3 meses
- Estado del esqueleto	✓	Según sea apropiado
- Rasgos extrarrenales, (ej: rasgos dismórficos o genitales ambiguos)	✓	
Examen neurológico completo y evaluación estandarizada del estado cognitivo	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
Estado puberal: Etapa de Tanner, volumen testicular (en pacientes > 10 años)	✓	Cada 12 meses
Signos vitales: Presión sanguínea	✓	Cada tres meses; monitoreo ambulatorio de la presión sanguínea anualmente en pacientes con hipertensión, si es posible. Cada 3 meses (mensualmente en infantes)
Antropometría:	✓	
- Gráfica de crecimiento: altura/longitud, peso,		
- Circunferencia de cabeza < 2 años.		
- Cálculo del IMC y de la velocidad anual de altura		
Estado de vacunación	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
- Revisar y completar, especialmente para las bacterias encapsuladas - neumococo, meningococo, haemophilus influenza y varicela-zoster si está disponible		
Historia familiar	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
- Manifestaciones renales y extrarrenales		
- Consanguinidad		
Bioquímica		
Orina		
Muestra de orina (primera orina de la mañana) ó colección de 24 horas: proteína/creatinina	✓	Cada 3 meses (más frecuentemente hasta la remisión)
Análisis de orina incluyendo hematuria	Esencial	Cada 6 – 12 meses
Muestra de orina: proporción de calcio/creatinina, proteinuria de bajo peso molecular ej: proporción $\alpha$ -1 microglobulina/creatinina	✓	
Sangre	Condiciona	
Hemograma	✓	Cada 3 meses (con mayor frecuencia hasta la remisión y en la fase 4-5 de la enfermedad renal crónica)
Creatinina, BUN o urea	Esencial	*Cada día o cada 2 días cuando se usan diuréticos en dosis altas*
Electrolitos (incluyendo calcio ionizado, potasio*)		
Albúmina sérica, proteína total		
Gases sanguíneos (HCO <sub>3</sub> ).		
Proteína C reactiva	✓	Según se requiera (decisión clínica)
Estimación de GFR <sup>b</sup>	✓	Cada 3 meses (más frecuentemente en la fase 4 de la enfermedad renal crónica)
ALP, PTH, 25(OH) vitamina D	✓	Cada 12 meses (más frecuentemente en pacientes con enfermedades renales crónicas en etapa 3 - 5)
Perfil de lípidos (LDL y HDL- colesterol, triglicéridos)	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
Pruebas de coagulación de base (tiempo de protrombina (INR), aPTT, fibrinógeno, ATIII), exploración trombófila detallada en pacientes con eventos trombóticos previos	✓	En el diagnóstico y luego, según corresponda, por ejemplo, en caso de recaídas

reportados, líneas venosas centrales, proteinuria de rango nefrótico persistente y/o con historial familiar de eventos trombóticos		
Función tiroidea (T3, FT4, TSH)	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado especialmente en pacientes con proteinuria prolongada
Inmunoglobulina G	✓	En casos con infecciones recurrentes
Glucosa/glucosa en ayunas	✓	Cada 6 meses o según sea apropiado
HbA1c	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
C3, anticuerpos antinucleares ds-ADN, ENA, ANCA	Condicional	Según sea apropiado
Pruebas de HBs-Ag, anti-HCV-IgG, sífilis y VIH	✓	Según sea apropiado
Estado de la vacunación, incluyendo pruebas de títulos de sangre	✓	Antes de la prednisolona y según sea apropiado
Genético	✓	Anualmente o según sea apropiado
Secuenciación de próxima generación (NGS)/Secuenciación del Exoma Completo (WES)		Cernimiento genético extendido para pacientes con SNCR dependiendo de los nuevos hallazgos (Tabla 3); secuenciación del exoma completo si está indicada
Monitoreo de Drogas Específicas CsA y Tacrolimus: Niveles en valle de drogas	-	Antes del trasplante, si no se ha realizado previamente
MMF: cinética de ácido micofenólico (2h) <sup>c</sup>	-	-Semanalmente durante el período de titulación (por 4 semanas), después cada 3 meses o según sea apropiado
Rituximab	--	AUC después de 4 semanas de tratamiento, después cada 6-12 meses o según sea apropiado
Estatinas: Creatinina quinasa (CK)	-	Conteo de células B CD19: De base, 1 mes después de la primera dosis (nadir), cada 1-3 meses hasta la recuperación de las células B.
Terapia de glucocorticoides prolongada...	Condicional	Si se toman estatinas, cada 6 meses
Exámenes de Imágenes		Examen oftalmológico para cataratas y presión intraocular
Ecografía renal: ecogenicidad renal y tamaño de los riñones	✓	Densidad mineral ósea por DEXA lumbar
Ecografía de abdomen & espacio pleural (ascites, efusiones trombotosis)	✓	En la presentación (obligatorio previo a biopsia renal)
Ecografía cardiaca (masa ventricular izquierda, efusiones)	✓	Según apropiado)
Radiografía de tórax	✓	Cada 12 meses en pacientes hipertensos o en caso de edema severo
Radiografía de muñeca izquierda (evaluación de la edad ósea en niños > 5 años, mineralización)	Opcional	Si indicado
Histopatología		
Biopsia renal	✓	Cada 12 meses o según sea apropiado
Evaluación de la dieta		Véase el texto: en el diagnóstico, y posteriormente si está indicado: en caso de disminución inexplicable de la eGFR, aumento inexplicable de la proteinuria, para descartar y/o controlar la nefrotoxicidad del ICN durante el tratamiento prolongado (< 2 años)
Revisión y asesoramiento de un nutricionista en relación con la ingesta de sal, potasio, calorías y proteínas	✓	
Evaluación de involucramiento extrarenal		
Dependiendo de la enfermedad subyacente y de los rasgos extraenales clínicamente evidentes:	✓	Cada 3 meses (más frecuentemente en bebés, pacientes desnutridos y pacientes con enfermedad renal crónica en etapa 4-5)
	Según indicado	

- Resonancia magnética del cerebro (ej: microcefalia, retraso psicomotor, retardación mental, epilepsia mioclónica, tremor, ataxia, hipotonía)
- Evaluación interdisciplinaria por Oftalmología (ej: microcoria, cataratas, glaucoma, atrofia óptica, queratocono, manchas maculares, lenticonos, nistagmo),
- Cardiología (ej: defectos congénitos cardíacos),
- Endocrinología (genitalia ambigua, retraso en la pubertad, amenorrea primaria, pseudohermafroditismo, diabetes mellitus),
- Dermatología (ej: epidermólisis bulosa),
- Ortopedia (ausencia o hipoplasia de la patela, displasia espondilofisaria),
- Inmunología (inmunodeficiencia de células T),
- Hematología (trombocitopenia con macroplaquetas, cuerpos de Döhle),
- Audiología (pérdida de audición neurosensorial)

ALP, fosfatasa alcalina; PTH, hormona paratiroidea; ICN, inhibidor de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; BP, presión arterial; MMF, mofetil micofenolato`

a, los datos antropométricos deben compararse con las normas nacionales o internacionales actualizadas (gráficas de la OMS [20]).

b,  $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = k \text{ altura (cm)}/\text{creatinina de plasma (mg/dl)}$ ; donde k es una constante = 0.413. En los pacientes desnutridos u obesos deben utilizarse ecuaciones basadas en la cistatina [21].

c, según Gellerman et al [22]

**Tabla 3: Genes a incluir en la secuenciación de la próxima generación (de [8]) en un niño con SNCR**

Gen	Herencia	Acceso #	Enfermedad
<b><i>ACTN4*</i></b>	AD	<a href="#">NM_004924</a>	SRNS familiar y esporádico (generalmente adulto)
<b><i>ADCK4*</i></b>	AR	<a href="#">NM_024876</a>	SRNS
<b><i>ALG1</i></b>	AR	<a href="#">NM_019109</a>	Trastorno congénito de la glicosilación
<b><i>ANKFY1</i></b>	AR	<a href="#">NM_001330063.2</a>	SRNS pediátrico
<b><i>ANLN</i></b>	AD	<a href="#">NM_018685</a>	FSGS (generalmente en adultos)
<b><i>ARHGAP24</i></b>	AD	<a href="#">NM_001025616</a>	FSGS
<b><i>ARHGDI</i></b>	AR	<a href="#">NM_001185078</a>	CNS
<b><i>AVIL</i></b>	AR	<a href="#">NM_006576.3</a>	SRNS

**IPNA****International Pediatric Nephrology Association**  
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

<b>CD151</b>	AR	<a href="#">NM_004357</a>	NS, lesiones pretibiales de la piel, sordera neurosensorial, estenosis bilateral del conducto lagrimal, distrofia de las uñas y talasemia menor.
<b>CD2AP</b>	AD/AR	<a href="#">NM_012120</a>	FSGS/SRNS
<b>CFH</b>	AR	<a href="#">NM_000186</a>	MPGN tipo II + SN
<b>CLCN5</b>	XR	<a href="#">NM_001127898.4</a>	Enfermedad de Dent+/- FSGS +/- hipercalcuria y nefrolitiasis
<b>COL4A3*</b>	AR	<a href="#">NM_000091</a>	Enfermedad de Alport /FSGS
<b>COL4A4</b>	AR	<a href="#">NM_000092</a>	Enfermedad de Alport /FSGS
<b>COL4A5*</b>	XR	<a href="#">NM_000495</a>	Enfermedad de Alport /FSGS
<b>COQ2</b>	AR	<a href="#">NM_015697</a>	Enfermedad Mitocondrial/Nefropatia aislada
<b>COQ6</b>	AR	<a href="#">NM_182476</a>	NS ± sordera neurosensorial; DMS
<b>CRB2*</b>	AR	<a href="#">NM_173689</a>	SRNS
<b>CUBN</b>	AR	<a href="#">NM_001081</a>	Proteinuria intermitente de rango nefrotico ± con epilepsia
<b>DGKE*</b>	AR	<a href="#">NM_003647</a>	Sindrome Hemolitico Uremico, SRNS
<b>DLC1</b>	AR	<a href="#">NM_182643.3</a>	SSNS and SRNS de la infancia y del adulto
<b>E2F3</b>	AD	<a href="#">NM_001949</a>	FSGS + retardo mental (deleción complete del gen)
<b>EMP2</b>	AR	<a href="#">NM_001424</a>	SRNS y SSNS de aparición en la infancia
<b>FAT1</b>	AR	<a href="#">NM_005245.4</a>	Combinación de SRNS, ectasia tubular, hematuria y facultativo
<b>FN1</b>	AD?	<a href="#">NM_212482.3</a>	glomerulopatía por Fibronectina
<b>GAPVD1</b>	AR	<a href="#">NM_001282680.3</a>	NS de inicio precoz
<b>INF2</b>	AD	<a href="#">NM_022489</a>	SRNS familiar y esporadico, FSGS asociado a neuropatia de Charcot-Marie-Tooth
<b>ITGA3</b>	AR	<a href="#">NM_002204</a>	Enfermedad pulmonar intersticial congenita, SN, y epidermolisis bulosa leve
<b>ITGB4</b>	AR	<a href="#">NM_000213</a>	Epidermolisis Bulosa y atresia del piloro + FSGS
<b>ITSN1</b>	AR	<a href="#">NM_003024.3</a>	CNS/SRNS/SSNS (con MCD/FSGS en la biopsia)
<b>ITSN2</b>	AR	<a href="#">NM_019595.4</a>	SSNS/SDNS (con MCD/MPGN en la biopsia)
<b>KANK1</b>	AR	<a href="#">NM_015158</a>	SSNS
<b>KANK2</b>	AR	<a href="#">NM_015493</a>	SSNS/SDNS ± hematuria
<b>KANK4</b>	AR	<a href="#">NM_181712</a>	SRNS + hematuria
<b>KIRREL1</b>	AR	<a href="#">NM_018240.7</a>	SRNS
<b>LAGE3</b>	AR	<a href="#">NM_006014.4</a>	NS con microcefalia
<b>LAMA5</b>	AR	<a href="#">NM_005560.6</a>	NS de la infancia
<b>LAMB2*</b>	AR	<a href="#">NM_002292</a>	Sindrome de Pierson
<b>LCAT</b>	AR	<a href="#">NM_000229.2</a>	Enfermedad de Norum
<b>LMNA</b>	AD	<a href="#">NM_170707</a>	Lipodistrofia familiar parcial + FSGS
<b>LMX1B*</b>	AD	<a href="#">NM_002316</a>	Sindrome de Nail patella; tambien FSGS sin compromise extrarenal
<b>MAFB</b>	AD	<a href="#">NM_005461.5</a>	FSGS con Sindrome de Duane Retraction
<b>MAGI2</b>	AR	<a href="#">NM_012301.4</a>	NS +/- compromise neurologico
<b>MMACHC</b>	AR	<a href="#">NM_015506.3</a>	Deficiencia de Cobalamina C, MAT y SN
<b>MYO1E*</b>	AR	<a href="#">NM_004998</a>	SRNS familiar
<b>NEU1</b>	AR	<a href="#">NM_000434.4</a>	Nefro Sialidosis (Sialidosis Tipo II+ NS infantil)
<b>NPHP4</b>	AR	<a href="#">NM_015102.5</a>	Nefronoptosis con FSGS y proteinuria nefrotica
<b>NPHS1*</b>	AR	<a href="#">NM_004646</a>	CNS/SRNS



<b>NPHS2*</b>	AR	<a href="#">NM_014625</a>	CNS, SRNS
<b>NUP85</b>	AR	<a href="#">NM_024844.5</a>	SRNS
<b>NUP93*</b>	AR	<a href="#">NM_014669</a>	SRNS de la infancia
<b>NUP107*</b>	AR	<a href="#">NM_020401</a>	SRNS de la infancia
<b>NUP160</b>	AR	<a href="#">NM_015231.2</a>	SRNS
<b>NUP205</b>	AR	<a href="#">NM_015135</a>	SRNS de la infancia
<b>NXF5</b>	XR	<a href="#">NM_032946</a>	FSGS con trastorno de bloqueo cardíaco co-segregante
<b>OCRL*</b>	XR	<a href="#">NM_000276</a>	Enfermedad de Dent-2, síndrome de Lowe, ± GEFS ± proteinuria de rango nefrótico
<b>OSGEP</b>	AR	<a href="#">NM_017807.4</a>	NS con microcefalia
<b>PAX2</b>	AD	<a href="#">NM_003987</a>	FSGS de inicio adulto sin compromise extrarenal
<b>PDSS2</b>	AR	<a href="#">NM_020381</a>	Síndrome de Leigh
<b>PLCe1</b>	AR	<a href="#">NM_016341</a>	CNS/SRNS
<b>PMM2</b>	AR	<a href="#">NM_000303</a>	Trastorno congénito de la glicosilación
<b>PODXL*</b>	AD	<a href="#">NM_005397</a>	FSGS
<b>PTPRO</b>	AR	<a href="#">NM_030667</a>	NS
<b>SCARB2</b>	AR	<a href="#">NM_005506</a>	Síndrome de insuficiencia renal de efecto mioclónico ± pérdida de audición
<b>SGPL1</b>	AR	<a href="#">NM_003901.4</a>	Insuficiencia Adrenal primaria y SRNS
<b>SMARCAL1</b>	AR	<a href="#">NM_014140</a>	Displasia inmuno-osea de Schimke
<b>SYNPO</b>	AD	<a href="#">NM_007286</a>	FSGS esporádico (mutaciones del promotor)
<b>TBC1D8B</b>	XR	<a href="#">NM_017752.3</a>	SRNS de aparición temprana con FSGS
<b>TNS2</b>	AR	<a href="#">NM_170754.3</a>	SSNS/SDNS (con MCD/FSGS/DMS en biopsia)
<b>TP53RK</b>	AR	<a href="#">NM_033550.4</a>	NS con microcefalia
<b>TPRKB</b>	AR	<a href="#">NM_001330389.1</a>	NS con microcefalia
<b>TRPC6*</b>	AD	<a href="#">NM_004621</a>	SRNS familiar esporádico (principalmente del adulto)
<b>TTC21B</b>	AR	<a href="#">NM_024753</a>	FSGS con compromise tubule intersticial
<b>WDR73</b>	AR	<a href="#">NM_032856</a>	Síndrome de Galloway-Mowat (microcefalia y SRNS)
<b>WT1*</b>	AD	<a href="#">NM_024426</a>	SRNS esporádico (niños: puede asociarse con alteración genetal); Síndromes Denys-Drash y Frasier
<b>XPO5</b>	AR	<a href="#">NM_020750</a>	SRNS de la infancia
<b>ZMPSTE24</b>	AR	<a href="#">NM_005857</a>	Displasia Mandibuloacral con FSGS
<b>MYH9</b>	AD/assoc.	<a href="#">NM_002473</a>	Enfermedad relacionada a MYH9; Síndromes de Epstein y Fechtner
<b>APOL1*</b>	G1, G2 risk alleles	<a href="#">NM_003661</a>	Mayor susceptibilidad a la FSGS y a ESRD en afroamericanos, hispanoamericanos y en personas de ascendencia africana

NS: Síndrome nefrótico; SSNS: Síndrome nefrótico sensible a los esteroides; SDNS: Síndrome nefrótico cortico dependiente; SRNS: Síndrome nefrótico resistente a los esteroides; ESRD: Enfermedad renal terminal; CNS: Síndrome nefrótico congénito; FSGS: Glomeruloesclerosis focal segmentaria; MCD: Enfermedad de cambios mínimos; MAT: microangiopatía trombótica; MPGN: Glomerulonefritis membranosa proliferativa

**Tabla 4: Complicaciones y efectos secundarios comunes relacionados con la**

## medicación que deben evaluarse en el monitoreo de los pacientes.

Tipo de droga	Efecto secundario común	Prevención
Todas	Infecciones recurrentes (bacterianas, virales, fungales))	Dosis adecuada pero mínima de medicamentos inmunosupresores Vacunación (si es factible)
Gluicocorticoides	Síndrome de Cushing Hipertensión Intolerancia a la glucosa Retraso del crecimiento Densidad mineral ósea reducida Cataratas, glaucoma Problemas de conducta	Uso cuidadoso de los esteroides Evitar tratamiento prolongado Uso de agentes economizadores de esteroides
ICN	Hipertensión Nefrotoxicidad Neurotoxicidad (Temblor) Calambres en las piernas Hipomagnesemia Interacción con otras drogas	Dosis adecuada pero mínima de droga inmunosupresora, adaptada de acuerdo al monitoreo de niveles de la droga. Reducción de la dosis en caso de efectos secundarios significativos.
Específico del Tacrolimus: Específico de Ciclosporina A	Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus Hipertricosis Hiperplasia gingival	
MMF	Hematología: - Leucopenia/neutropenia - Pancitopenia Intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) Pérdida de peso Problemas dermatológicos: - Verrugas - Neoplasia de la piel Neurológico: - Dolores de cabeza - Paraestesia - Calambres en las piernas	Dosis adecuada pero mínima de medicación inmunosupresora, adaptada por monitoreo de niveles de la droga  Protección adicional contra el sol y los rayos UV
RITUXIMAB	- Hep. B y hepatitis fulminante Infecciones específicas -Pulmonía por pneumocystis jirovecii Hipogammaglobulinemia Leucopenia/neutropenia Pancitopenia Reacciones agudas de infusión - Angioedema - Broncoespasmo, - Urticaria Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), inducida por el virus JC	Vacunación contra la hepatitis B  Profilaxis con cotrimoxazol  Premedicación

### Agradecimientos:

Los autores agradecen las valiosas contribuciones de los miembros del panel de votación que representan a las sociedades regionales de la IPNA, es decir, la ESPN: Elena Levtchenko (Departamento de Pediatría, Universidad de Lovaina, Bélgica), Jun Oh (Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario, Hamburgo, Alemania), Rezan Topaloglu (División de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, París, Francia), Pierre Cochat (Lyon, Francia); ANZPNA: Siah Kim (Red de Hospitales Infantiles de Sydney, Sydney (Australia)), Anna Francis (Hospital Infantil de Queensland, Brisbane (Australia)), Nick Larkins (Hospital Infantil de Perth, Perth (Australia)); JSPN: Yutaka Harita



(Departamento de Pediatría, Universidad de Tokio (Japón)), Riku Hamada (Centro Médico Infantil Metropolitano de Tokio, Tokio (Japón)), Hiroshi Kaito (Hospital Infantil de la Prefectura de Kobe, Kobe (Japón)); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, EE.UU.), Rasheed Gbadegesin (Duke University Medical, Durham, EE.UU.), Michelle Rheault (Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, Minneapolis, EE.UU.); ALANEPE: Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brasil), Jaime Restrepo (Fundación Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Félix (Universidad de Puerto Rico – Escuela de Medicina, San Juan, Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (Universidad de Nairobi, Nairobi (Kenya)), Pepe Ekulu (Hospital Universitario de Kinshasa, Kinshasa, República Democrática del Congo), Mignon McCulloch (Hospital Infantil de la Cruz Roja, Ciudad del Cabo (Sudáfrica)); AFPNA: Arvind Bagga (División de Nefrología, Departamento de Pediatría, Instituto de Ciencias Médicas de toda la India, Nueva Delhi (India)), Shen Qian (Hospital Infantil de la Universidad de Fudan, Shanghai (China)), Khalid Alhasan (Universidad Rey Saud, Departamento de Pediatría, Riadh (Arabia Saudita)).

Los autores también desean agradecer a los representantes de los pacientes que actúan como expertos externos:

Chandana Guha (Asistente de investigación y socio de pacientes, Centro de Investigación sobre el Riñón,

El Hospital Infantil de Westmead, Escuela de Salud Pública de Sydney, Universidad de Sydney (Australia). Clemens Brauner (Organización de Pacientes para Niños con Insuficiencia Renal Crónica en Baja Sajonia, Hannover, Alemania). Wendy Cook (Directora y coordinadora de recaudación de fondos de la organización de pacientes "Nephrotic syndrome Trust" (NeST), Reino Unido.

Los autores también quieren agradecer a Stefanie Steinmann (terapeuta de nutrición, Hospital Infantil, Escuela de Medicina de Hannover, Alemania) por actuar como experta externa y discutir este manuscrito en el Grupo de Trabajo Alemán de Nutrición en Niños con Enfermedad Renal.

Financiación: La Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) puso en marcha, organizó y financió esta iniciativa, que incluía los gastos de viaje y alojamiento de los miembros del grupo central. El auspiciador no tuvo ninguna influencia en el contenido de las guías.

Cum-liento con estándares éticos

Conflictos de Intereses: D.H. ha recibido subvenciones para investigación de Kyowa Kirin y Amgen, y ha recibido honorarios de conferenciantes y/o consultores de Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon y Chiesi. O.B. ha recibido honorarios de conferenciante y/o consultor de Amgen, Chiesi, Novartis y Octapharma. Todos ellos no estaban relacionados con el tema de estas guías. Los otros autores declaran que no hay conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013

- 
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
  10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
  11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
  12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
  13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
  14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6
  15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15* (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4
  16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260
  17. 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 (1981). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
  18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for

---

random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8

19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242

20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650

21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. 34 (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y

22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200

23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci89626

10.1093/ndt/gfv355

24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014

26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200

27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811

28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006)

Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347

29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6

30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769

31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276

32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028

33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614

34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30

35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.30  
10.1053/j.ajkd.2019.01.033

- 
36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SNCR patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6
37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-3  
10.1038/nrneph.2012.286
38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-1  
10.1681/asn.2018010036
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
42. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. 32 (2):321-330. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report.

- 
- American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.2018010036  
10.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. Archives of disease in childhood 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. American journal of diseases of children (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney international 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract)  
. Indian journal of nephrology 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney international 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus

vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]

. *Pediatric Nephrology* 25 ((9)):1804

55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238

56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1

57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-3

10.1016/j.kint.2017.01.019

58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241

59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553

60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (5):590-593

61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet (London, England)* 2 (7878):423-427

62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8

63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243

64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus



---

Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian journal of nephrology* 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN\_201\_16

65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3

66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian pediatrics* 37 (2):141-148

67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c

68. Kengne-Wafo S, Massella L, Dimedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209

69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6

70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-1853

71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572

72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.003

73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-7

74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant*

- Association - European Renal Association 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092
75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706
76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410
78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1
79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4
80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian pediatrics* 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3
81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World journal of pediatrics : WJP* 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775

86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosisissup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-y
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *F1000Research* 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.1  
10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/000437338
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *International journal of genomics*. doi:10.1155/2019/2197837  
10.1007/s00467-019-04296-6
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maignel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn109290

- 
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/1757940  
10.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatric neurology* 88:71-74. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK,

---

Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *32 (8):1369-1375*. doi:10.1007/s00467-017-3634-3

106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology 30 (1):35-44*. doi:10.1007/s40620-016-0308-3

107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology 18 (1):221*. doi:10.1186/s12882-017-0644-0

108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 21 (3):295-296*. doi:10.1111/1744-9987.12561

109. Bockenbauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (8):1153-1156*. doi:10.1007/s00467-013-2435-6

110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (7):1159-1167*. doi:10.1007/s00467-013-2567-8

111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international 53 (5):1111-1117*. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x

112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN 10 (2):323-331*

113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 4 (5):907-913*. doi:10.2215/cjn.04390808

114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (9):1383-1402*. doi:10.1007/s00467-015-3241-0

115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL,

- 
- Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615
116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children* (1960) 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028
120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shsheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorthiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents* Vol. 2 (No. 3):29-31
121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Co-administration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146
127. Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion =*

Trasfusione del sangue 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09

128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36

129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutrition reviews* 54 (11 Pt 1):337-347. doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x

130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3

131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z

132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. doi:10.1111/apa.15035

133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017

134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z

135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246

136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices (bestpracticesbmjcom)* Mar 21, 2018

137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501

138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the

---

first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x

139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18

140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559

141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3

142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.41289

143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x

144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856

145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* (1960) 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023

146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012

147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x

148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at [http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatricspdf](http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricspdf) Accessed 2016

149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic



---

Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oipdf](http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf) Accessed 2017

150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212

151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62 (28):574-576

152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012

153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40

154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PloS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749

155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012

156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222

157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s004670050764

158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5

159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459

160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with

- 
- nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253
161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *34 (2):261-267*. doi:10.1007/s00467-018-4072-6
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155
163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633
165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-019-04301-y
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065
168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0
169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x

171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhyay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471

- 
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancina G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancina G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN\_240\_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5
188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence.

---

Journal of the American Society of Nephrology : JASN 25 (6):1342-1348.  
doi:10.1681/asn.2013080852

190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111

191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/petr.13185

192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036

193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769

194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7

195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635

196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693

197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbadis.2018.04.008

198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1

199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50

- 
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/petr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association* 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplantation proceedings* 21 (1 Pt 2):2117-2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniot J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC nephrology* 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clinical transplantation* 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva pediatrica* 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental

- 
- glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings* 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2 (12 Suppl):S258-263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA (2007) Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Maignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clinical transplantation* 30 (10):1324-1331.

doi:10.1111/ctr.12825

219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney international* 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188

220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *33 (10):1773-1780*. doi:10.1007/s00467-018-3994-3

221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005

222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x

223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Journal of transplantation* 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213

**Traducción: Francisco Cano y Melvin Bonilla Félix**