



Artículo original

Síndrome nefrótico idiopático: experiencia de nuestro centro pediátrico

Silvia Gómez-Anca ¹, Patricia Martínez Paz ¹, Paula Fresno Jorge ¹,
Alejandro Zarauza Santoveña ², Juan Bravo Feito ² y Marta Melgosa
Hijosa ²

¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

²Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Cómo citar: Gómez-Anca S, Martínez Paz P, Fresno Jorge P, Zarauza Santoveña A, Bravo Feito J, Melgosa Hijosa M. Síndrome nefrótico idiopático: experiencia de nuestro centro pediátrico. Rev. Colomb. Nefrol. 2026; 13(1), e962. <https://doi.org/10.22265/acnef.13.1.962>

Resumen

Contexto: el síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la glomerulopatía más frecuente en pediatría y su pronóstico depende fundamentalmente de la respuesta a corticosteroides.

Objetivo: el objetivo del estudio fue analizar descriptivamente a pacientes con SNI, buscando parámetros predictivos de la evolución.

Metodología: se analizaron retrospectivamente 77 pacientes menores de 16 años (69,6 % varones, mediana de edad de 3,83 años) diagnosticados con SNI entre 2010 y 2022, clasificándolos en síndrome nefrótico corticosensibles (SNCS) y síndrome nefrótico corticorresistentes (SNCR).

Resultados: en el grupo de SNCS (65 pacientes), la mediana para la remisión inicial fue de 11,5 días, con media de siete recaídas. El 85,7 % recibió tratamientos alternativos a corticosteroides, siendo el levamisol el más común. Tras 9,9 años de seguimiento, ningún paciente desarrolló enfermedad renal crónica y el 42,8 % estaba en remisión sin tratamiento. Pacientes que necesitaron más de dos fármacos adicionales tenían más edad al diagnóstico y aquellos con respuesta más lenta en el primer brote tendieron a tener más de cuatro recaídas.

Palabras clave: síndrome nefrótico idiopático, pediatría, corticodependencia, corticorresistencia, levamisol, pronóstico, evolución.

Recepción:

23/Dic/2024

Aceptación:

14/Mar/2025

Publicación:

05/Mar/2026

✉ **Correspondence:** Silvia Gómez-Anca, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, Madrid, España. Correo-e: silvia.ganca@gmail.com



En el grupo SNCR (12 pacientes), la ciclosporina fue el tratamiento más común. En la mayoría se realizó biopsia, revelando glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 58,3 % de los casos y enfermedad de cambios mínimos (ECM) en el 25 %. Se identificaron mutaciones genéticas en un 50 % de los pacientes, y el 41,6 % necesitaron tratamiento renal sustitutivo (TRS) tras 22 meses desde el diagnóstico. Los pacientes con ECM tuvieron un mejor pronóstico.

Conclusiones: una edad mayor al diagnóstico y una respuesta inicial más lenta se asoció con una peor evolución en SNCS. El levamisol fue efectivo como monoterapia en el 28,5 % de los pacientes con SNCS; mientras que un 41 % de pacientes con SNCR requirió TRS a los 22 meses de diagnóstico, siendo el pronóstico más favorable para aquellos con ECM.

Nephrotic syndrome: An overview of our practice

Abstract

Background: Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most frequent glomerulopathy in pediatrics, and its prognosis mainly depends on the response to corticosteroids.

Purpose: The aim of this study was to descriptively analyze patients with INS, seeking predictive parameters of disease progression.

Methodology: A retrospective analysis was performed on 77 patients (69.6 % male, median age 3.83 years) diagnosed with INS before the age of 16 between 2010 and 2022, classified as steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS).

Results: In the SSNS group (65 patients), the median time to initial remission was 11.5 days, with an average of 7 relapses. Alternative treatments to corticosteroids were used in 85.7 % of cases, with levamisole being the most common. After 9.9 years of follow-up, no patients developed chronic kidney disease, and 42.8 % were in remission without treatment. Patients who required more than two additional drugs were older at diagnosis, and those with a slower response during the first relapse tended to have more than four relapses.

In the SRNS group (12 patients), cyclosporine was the most common treatment. Most patients underwent kidney biopsy, which revealed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 58.3 % and minimal change disease (MCD) in 25 %. Genetic mutations were identified in 50 % of patients, and 41.6 % required renal replacement therapy (RRT) 22 months after diagnosis. Patients with MCD had a better prognosis.

Conclusions: Older age at diagnosis and a slower initial response were associated with poorer outcomes in SSNS. Levamisole was effective as monotherapy in 28.5 % of SSNS patients. Forty-one percent of SRNS patients required RRT within 22 months of diagnosis, with a more favorable prognosis for those with MCD.

Keywords: Idiopathic nephrotic syndrome, Pediatrics, Steroid dependence, Steroid resistance, Levamisole, Prognosis, Outcome.

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) es la enfermedad glomerular más frecuente en la infancia [1]. Se define como la presencia de proteinuria en rango nefrótico con hipoalbuminemia o edemas [2] y se puede clasificar en función de la causa y el momento de aparición de la

proteinuria en SN idiopático (SNI), secundario y congénito [3]. El SNI es la forma más frecuente de SN en pediatría, e histológicamente se presenta fundamentalmente en forma de enfermedad de cambios mínimos (ECM), aunque otros patrones, como glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) o proliferación mesangial (PM) con depósitos de IgM, son posibles. La patogenia de la enfermedad aún no es completamente conocida y aunque el mecanismo exacto que produce la proteinuria no se conoce, parece clara la implicación del sistema inmune en la mayoría de los casos [3, 4]. En los últimos años ha habido importantes avances en el conocimiento de la biología podocitaria como el descubrimiento de la presencia de anticuerpos antinefrina, que se detectarían en una proporción muy importante de adultos y niños con síndrome nefrótico, tanto en pacientes con histología de ECM como de GSFS. Su presencia o ausencia parece además estar claramente asociada con la actividad o la remisión de la enfermedad [5]. Además, se ha identificado un posible papel de la proteína transmembrana de superficie celular CD80 (B7-1) en la patogenia del SNI. Se ha observado su expresión en los podocitos de pacientes con ECM y GSFS, especialmente en aquellos con resistencia a esteroides. La regulación de CD80 depende en parte de la interacción con el antígeno CTLA-4, expresado por células T reguladoras (Tregs). Una reducción en la cantidad de Tregs puede favorecer un ambiente proinflamatorio que contribuya al aumento de la expresión de CD80, lo que podría estar relacionado con la disrupción de la barrera de filtración glomerular y la persistencia de la proteinuria [6].

Todos estos avances es posible que permitan, en un futuro no muy lejano, clasificar a los pacientes en función del mecanismo patogénico subyacente e individualizar su tratamiento, pero en el momento actual, aún no es posible y la respuesta clínica al tratamiento corticoideo sigue siendo el principal determinante de su evolución. En función a esa respuesta, de una manera práctica, se distingue entre las formas de síndrome nefrótico corticosensible (SNCS; aproximadamente un 85-90 % de pacientes con SNI) y síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR; aproximadamente un 10-15 %) [2]. En ausencia de respuesta al tratamiento, los pacientes con SN tienen riesgo de sufrir complicaciones graves (infecciosas, trombóticas, metabólicas) y, si no se consigue remisión de la proteinuria, progresión hacia la enfermedad renal crónica (ERC) [7].

Entre los pacientes con SNCS, es decir, aquellos que responden a un tratamiento inicial con corticoides, un porcentaje elevado de ellos (aproximadamente un 70-80 %) tendrá al menos una recaída a lo largo de su evolución: un 10-20 % tendrá recaídas esporádicas o infrecuentes, pero el resto, lo que supone un 50 % de los niños corticosensibles, experimentará recaídas frecuentes (recaedores frecuentes o RF) o se harán dependientes de los corticoides para mantenerse en remisión (SN corticodependientes: SNCD) [8].

Tanto en el caso de los pacientes con SNCR, como en los que tienen SNCD que presentan múltiples recaídas o en aquellos que desarrollan efectos adversos graves a la corticoterapia, va a ser necesario emplear otros fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores, como ciclofosfamida (CF), levamisol (LEV), micofenolato (MMF), inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina (CYA) o tacrolimus (TCL)) o rituximab (RTX) [9–13].

Dado que todavía no se dispone de marcadores analíticos ni clínicos que permitan predecir el comportamiento de la enfermedad, el objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de los pacientes e intentar identificar parámetros clínicos y evolutivos que pudieran ayudar a predecir la evolución de los pacientes pediátricos con SNI.

Materiales y métodos

Pacientes y métodos

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes con edades entre 1 y 16 años diagnosticados con SNI entre los años 2010 y 2022 en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. Se excluyeron los pacientes con debut en los primeros tres meses de vida (SN congénito) y aquellos secundarios a otras patologías.

Selección de pacientes

El diagnóstico de SNI, así como la clasificación de los pacientes en sus diferentes subtipos (SN, SNCD, RF y SNCR), se ha establecido siguiendo la guía KDIGO 2021 (tabla 1). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron inicialmente la siguiente pauta de corticoterapia: 60 mg/m²/día durante cuatro semanas, seguido de 40 mg/m²/día a días alternos durante las siguientes cuatro semanas, con descenso de corticoterapia posterior hasta completar de tres a meses de tratamiento. En los niños sin respuesta, a las cuatro o seis semanas se administraron tres bolos de metilprednisolona en días consecutivos o alternos, antes de establecer la corticorresistencia. En los niños con SNCR se inició tratamiento con un inhibidor de enzima convertidor de angiotensina y un fármaco inmunosupresor. A todos ellos se les indicó la realización de biopsia y estudio genético.

Datos clínicos

Las características clínicas se recogieron mediante una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes incluyendo las siguientes variables cualitativas: sexo, fecha de diagnóstico de SNI, presencia de antecedentes personales, realización de biopsia y su resultado, realización de estudio genético y su resultado, presencia de complicaciones, fármacos ahorra-

dores de esteroides empleados, estado o ausencia de remisión en el momento de la revisión y evolución a enfermedad renal terminal (ERT). Como variables cuantitativas se recogieron: la edad, el tiempo de respuesta en el primer brote, el tiempo de inicio hasta el comienzo de farmacoterapia distinta de corticoesteroides, el número total de fármacos secundarios, el tiempo medio de seguimiento, el tiempo hasta ERT y el inicio de terapia renal substitutiva (TRS).

Tabla 1. Definiciones relativos al SNI en niños entre 1-18 años

SNCS	Remisión completa después de cuatro semanas de prednisona o prednisolona a dosis estándar.
SN con recaídas infrecuentes	<2 recaídas cada 6 meses dentro de los 6 meses de inicio de la enfermedad o <4 recaídas en cualquier periodo de 12 meses subsiguiente.
SN con recaídas frecuentes	≥ 2 recaídas cada 6 meses dentro de los 6 meses de inicio de la enfermedad o ≥ 4 recaídas en cualquier periodo de 12 meses subsiguiente.
SN dependiente de esteroides	2 recaídas consecutivas durante el tratamiento con prednisona o prednisolona (ya sea a dosis completa o durante la reducción) o dentro de los 15 días de la interrupción de prednisona o prednisolona.
SN resistente a corticoesteroides	Falta de remisión completa a las cuatro semanas de tratamiento con prednisona o prednisolona diaria a dosis estándar.
Respondedor tardío	Remisión completa a las seis semanas.

Fuente: [2].

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo básico y avanzado, incluyendo sus características demográficas. Para facilitar el proceso, se ha dividido a los pacientes en tres grupos independientes: pacientes con recaídas infrecuentes, pacientes con SNCR y pacientes con SNCD y RF a los que se analizará en conjunto (SNCD/RF).

Las variables cualitativas se presentaron mediante número absoluto y porcentaje, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según su distribución. Al considerar la edad al diagnóstico como variable dependiente, se ha comparado en el grupo SNCS (SNCD/RF), mediante el test estadístico de T de Student

o test U de Mann Whitney, esta variable se analizó en dos grupos independientes en función de si habían precisado más de dos fármacos secundarios. Además, en este grupo de pacientes también se ha comparado el tiempo de respuesta durante el primer episodio en función del número de recaídas que habían presentado posteriormente. Dentro del grupo con SNCR, se ha realizado un test de Chi- cuadrado para analizar si había diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que precisaban terapia renal substitutiva en función de su diagnóstico histológico. Además, se ha comparado la media de edad al diagnóstico de los tres grupos analizados mediante un test de Kruskal-Wallis.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico R (R versión 4.3.2), considerando significación estadística con una diferencia con valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron un total de 77 pacientes diagnosticados con SNI. La mediana de edad al diagnóstico fue de 3,83 años (RIQ = 2,75-5,37), siendo la mayoría varones (69,6 %). La muestra de pacientes se ha dividido en dos grupos: SNCR con 12 pacientes (15,1 %) y SNCS con 65 pacientes (84,9 %). Dentro del grupo de los SNCS, un 73,1 % (49 pacientes) cumplía el criterio de SNCD o RF, y un 26,9 % (16 pacientes) cumplía criterios de recaedores infrecuentes.

Pacientes con recaídas infrecuentes

Dentro de este subgrupo se incluyeron un total de 16 pacientes (75 % varones). La mediana de edad de diagnóstico fue de 3,95 años (RIQ = 3,95-4,98), con una mediana de seguimiento de 4,91 años (RIQ = 3,25-7,54). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad al debut con los SNCD/RF y los SNCR ($p = 0,25$).

Pacientes SNCD/RF

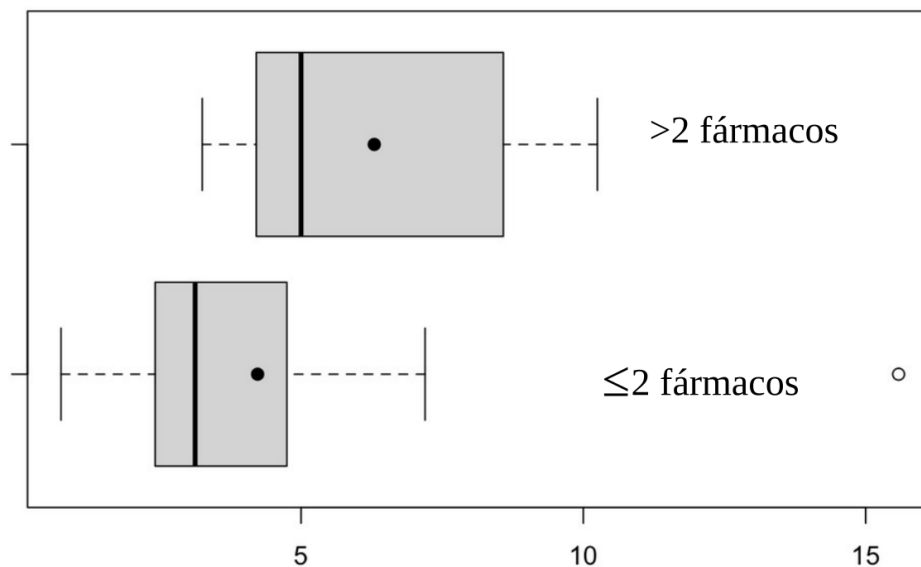
Dentro de este subgrupo se incluyeron 49 pacientes (73,5 % varones), con una mediana de seguimiento de 7,58 años (RIQ = 3,9-11,5). La mediana de edad al diagnóstico fue de 3,58 años (RIQ = 2,7-5,12). La mediana de días hasta alcanzar la remisión en el primer episodio fue de 11,5 días (7-26,75), con una media de siete recaídas durante el seguimiento.

Un 85,7 % recibió fármacos ahorradores de corticoides (CS): 57,1 % (28/49) levamisol (LEV), 30,6 % (15/49) micofenolato mofetilo (MMF), 24,4 % (12/49) ciclofosfamida (CF), 8,1 % (4/49) ciclosporina (CYA), 6,1 % (3/49) tacrolimus (TCL) y 6,1 % (3/49) rituximab (RTX). Dentro de los pacientes que han recibido LEV como fármaco ahorrador de CS, en un 28,5 % de los casos

(8/28) fue el único fármaco empleado, consiguiendo un adecuado control de la enfermedad y sin haber precisado fármacos adicionales. La mediana de edad de estos pacientes que recibieron tratamiento con LEV fue de 2,79 años (RIQ = 3,7-5,1), con una media de duración del tratamiento de 36 meses.

11 pacientes del total requirieron más de tres fármacos de segunda línea. Después de 9,9 años (3-9,95) de seguimiento, ningún paciente desarrolló ERC y un 42,8 % se encontraba en remisión sin tratamiento al momento de la última revisión.

Tras analizar la edad al diagnóstico en este grupo de pacientes en función del número de fármacos ahorradores de CS que recibieron, se observó que aquellos pacientes que habían requerido más de dos fármacos adicionales a la corticoterapia habían debutado a una edad más tardía (6,29 vs. 4,23 años, $p = 0,01$). La figura 1 representa la edad al diagnóstico en función del número de recaídas. Además, se analizó el tiempo de respuesta en el primer episodio y el número de recaídas posteriores, observando que aquellos pacientes con más de cuatro recaídas tardaron más en responder en el primer episodio (<4 recaídas: 7,6 días vs. >4 recaídas: 17,3 días; $p = 0,02$) (figura 2).

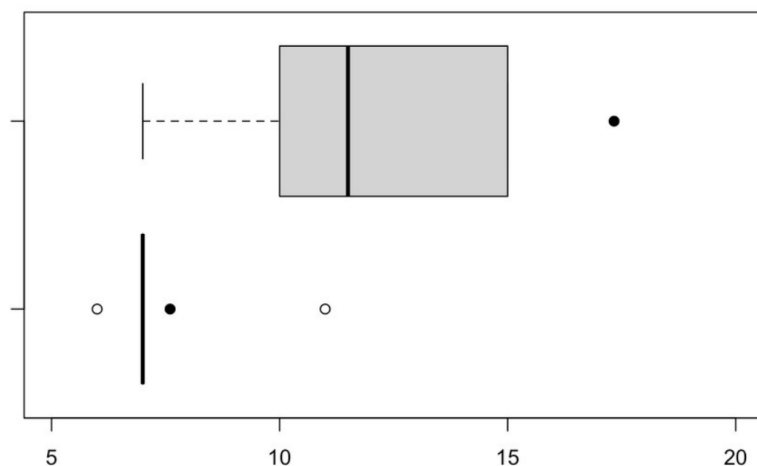


Edad al diagnóstico (años).

Figure 1. Edad al diagnóstico y número de fármacos adicionales en el grupo SNCS (CD y RF)

Nota. Boxplot superior (>2 fármacos); Boxplot inferior (≤2 fármacos). **Fuente:** elaboración propia.

Dentro de este grupo de pacientes SNCD/RF se le realizó biopsia a un 6 % (3/49) en contexto de un tratamiento prolongado con fármacos ICN. Como resultado, se obtuvo en todas



Tiempo de respuesta en el primer episodio (en días)

Figure 2. Tiempo de respuesta en el primer episodio y número de recaídas en el grupo SNCS (CD y RF)

Nota. Boxplot superior (>4 recaídas); Boxplot inferior (≤ 4 recaídas). **Fuente:** elaboración propia.

ellas un patrón histológico de ECM sin observar toxicidad farmacológica asociada. En un 10 % (5/49) se realizó estudio genético y en ninguno de ellos se encontraron mutaciones o variantes patogénicas asociadas a la enfermedad.

Pacientes con SNCR

Dentro de este subgrupo se incluyeron un total de 12 pacientes (41,7 % varones), siendo la mediana de edad al diagnóstico de 5,6 años (2,9-8,9).

Dentro de los fármacos inmunosupresores de segunda línea, la CYA fue el fármaco adicional más empleado (83,3 %), seguido de MMF, TCL, CF y RTX.

Del total de 12 pacientes con SNCR, en un 25 % (3/12) se consiguió la remisión completa con CYA como único fármaco, en 1/12 se consiguió remisión parcial tras el empleo de 3 fármacos adicionales y en otro paciente (1/12) se consiguió la remisión tras el uso de TCL. Este último paciente ha tenido un comportamiento particular, ya que no remitió tras el tratamiento inicial de CS durante seis semanas con prednisona y tres bolos de metilprednisolona. Presentó además una mutación patogénica en el gen INF-2. El paciente entró en remisión con TCL, disminuyendo progresivamente la dosis de CS hasta suspenderlos a los cuatro meses; sin embargo, 15 días después de la suspensión de CS, presentó una recaída que no se controló al aumentar la dosis de enalapril y TCL, decidiéndose el reinicio de CS y consiguiendo tras el reinicio de este último fármaco la remisión en 10 días. En ese momento, el paciente se

comporta como un SNCD a altas dosis, sin conseguir mantener en remisión prolongada con TCL, MMF ni con RTX.

En los siete pacientes restantes no se alcanzó la remisión: 5/12 están trasplantados, 1/12 tiene ERT y el restante todavía mantiene un filtrado glomerular normal. De estos 7 pacientes, en 5/7 se empleó CYA como fármaco inicial y en 2/7 CF. En la evolución de estos pacientes, todos recibieron CYA y en tres de ellos se empleó RTX. El tiempo medio hasta alcanzar la ERT en cinco pacientes fue de 16,5 meses, sin haber ninguno de ellos recidivado tras el trasplante.

Se realizó biopsia en todos los pacientes, observando como patrón histológico más frecuente la GSFS, presente en un 58,3 % (7/12), seguido de la ECM en un 25 % (3/12). Dentro de los pacientes con patrón de ECM, 2/3 recibieron como único fármaco CYA, mientras que otro paciente precisó de un total de tres fármacos adicionales (CYA, TCL y RTX). Al momento de la última revisión, todos se encontraban en remisión con/sin tratamiento. Si se analiza el subgrupo con patrón histológico de GSFS, solo 2/7 pacientes se encontraban en remisión, los cuales únicamente habían recibido CYA como tratamiento de segunda línea. Los 5/7 pacientes restantes se encontraban en situación de ERC o TRS, habiendo recibido tratamiento con entre dos y cinco fármacos de segunda línea.

En un 91,7 % de pacientes se realizó un estudio genético, identificando mutaciones concretas en un 50 % de ellos: dos pacientes positivos para el gen NPHS2 (responsable de la codificación de la podocina), uno de ellos en homocigosis y otro como heterocigoto compuesto; un paciente heterocigoto para COL4A4 y otro para COL4A3, un paciente positivo para INF-2 y un paciente con una variante de significado incierto para KANK1 y otra en PLCE1. Dentro de los pacientes con estudio genético positivo, en un 66 % (4/6) se consiguió la remisión completa (un paciente con mutación en heterocigosis en COL4A3 y otro con mutación en heterocigosis en COL4A4; el paciente comentado con mutación INF-2 y otro con mutación en heterocigosis compuesta de NPHS2). En el paciente con mutación NPHS2 en homocigosis no se obtuvo respuesta y en el paciente con la variante KANK-1 y PLCE1 se consiguió remisión parcial.

Respecto a la evolución a largo plazo de estos pacientes, un 41,6 % (5/12) requirió de TRS con una mediana de inicio de 22 meses (19-27 meses) tras el diagnóstico. Además, se analizó el riesgo de requerir TRS en función del patrón histológico presente en la biopsia, observando que los pacientes que presentaban cambios histológicos compatibles con ECM tenían un riesgo más bajo de TRS en comparación con otros patrones histológicos ($p = 0,01$).

Respecto a las complicaciones de ambos grupos, se puede observar un total de ocho complicaciones, incluyendo cinco de tipo infeccioso (cuatro peritonitis y una infección del tracto urinario), una relacionada con alteraciones electrolíticas (hiponatremia) y otras dos relacionadas con hipertensión arterial (HTA) (un episodio de diplopía tras una crisis en contexto de hipertensión intracraneal y un episodio de HTA grave). En la tabla 2 se muestra una descripción detallada de los pacientes SNCR.

Discusión

El SN constituye la nefropatía más frecuente en la edad pediátrica, debutando a una edad frecuentemente temprana y prevaleciendo en el sexo masculino [14]. Los pacientes con SNCR suelen tener una edad de debut más tardía en comparación con el grupo con SNCS [15–17], datos que se observan en esta muestra.

Dentro del grupo con SNCS, estudios previos han reportado edades medias de debut de entorno a los cinco años, edad ligeramente superior a la obtenida en el presente estudio, aunque cuando se analizan únicamente los subgrupos de SNCD y RF, la edad medida es de 3,5 años, muy similar a la del presente estudio (3,58 años). El Hospital Universitario La Paz (de Madrid, España) es un centro de referencia nacional al que se remiten los casos de más difícil manejo, lo que también podría explicar el alto porcentaje en esta muestra de pacientes con SNCD y RF. El sexo masculino también ha sido el predominante en otras series [18].

El tiempo hasta la remisión en el primer episodio también se ha descrito previamente como factor pronóstico en la evolución de los pacientes con SNI [13]. En la presente muestra, los pacientes tardaron 11,5 días de media en remitir durante el primer episodio. Si se comparan estos resultados con otros estudios, se observa que Wong *et al.* obtuvo una mediana de días similar hasta la remisión (8,4 días (3-54)) [19]. En la presente serie se observó una media de siete recaídas, valor similar a estudios realizados anteriormente. Además, también se encontró en este trabajo que un tiempo más prolongado de respuesta en el primer episodio es un factor pronóstico desfavorable y se asoció a un mayor número de recaídas, dato ya descrito en la literatura previamente [19,20].

En los pacientes con SNCD y RF que precisan de altas dosis de CS para mantenerse controlados o que tienen efectos secundarios por el uso de los mismos, se recomienda el uso de fármacos ahorradores de esteroides [2, 21]. Son varios los fármacos que se pueden usar sin que en el momento actual haya evidencia para establecer la mejor opción [8, 22]. El LEV es un inmunomodulador que se ha usado en el SNI desde hace más de tres décadas. Su falta de ne-

Tabla 2. Descripción de los pacientes SNCR

Paciente	Sexo	Edad debut (años)	Resultado de biopsia	Resultado estudio genético	Complicaciones	Tiempo de seguimiento (años)	Fármacos inmunosupresores utilizados	Situación al momento de la revisión
1	V	6,5	ECM	NPHS2 Heterocigoto compuesto		5,08	CYA	Remisión y FGN, ya sin tratamiento IS
2	M	2,8	GSFS	Pendiente		8,41	CYA	Remisión y FGN, ya sin tratamiento IS
3	V	9,5	GSFS	(-)		8,5	CF, CYA y MMF	TR
4	M	10,2	GSFS	KANK1 y PLCE1 en heterocigosis		9,41	CYA, CF, MMF y TCL	ERC
5	V	4	EMD	NR		12,58	CYA y RTX	TR
6	M	1,9	GSFS	COL4A4 en heterocigosis		10,83	CYA	Remisión y FGN, ya sin tratamiento IS
7	M	2,5	ECM	COL4A3	Hiponatremia	1	CYA	Remisión y FGN, con tratamiento IS

Tabla 2. Descripción de los pacientes SNCR

Paciente	Sexo	Edad debut (años)	Resultado de biopsia	Resultado estudio genético	Complicaciones	Tiempo de seguimiento (años)	Fármacos inmunosupresores utilizados	Situación al momento de la revisión
8	M	3,2	GSFS	(-)		6,75	CYA, RTX, TCL y MMF	ERC
9	M	4,7	EMD	NPHS2 homocigosis		4	CF y CYA	TR
10	V	10	GSFS			5,66	CYA y TCL	TR
11	V	7,1	GSFS	(-)	Infección herpética	5,91	CYA, RTX, CF, TCL y MMF	TR
12*	M	7,2	ECM	INF-2		2,25	CYA, TCL y RTX	Remisión y FGN, con tratamiento IS

Nota. CF: ciclofosfamida; CYA: ciclosporina; ECM: enfermedad de cambios mínimos; ERC: enfermedad renal crónica; FGN: filtrado glomerular normal; GSFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; M: mujer; MMF: micofenolato mofetilo; NR: no realizado; (-): estudio genético negativo; RTX: rituximab; TCL: tacrolimus; TR: trasplante renal; V: varón.

*Paciente con mutación en INF-2, con respuesta corticodependiente tras tratamiento con TCL.

Fuente: elaboración propia.

frotoxicidad, un menor número de efectos secundarios respecto a otros fármacos y su bajo coste hacen de él una opción atractiva, sin embargo, no está disponible de manera comercial en muchos países, lo que ha limitado su uso y la evidencia disponible [20, 23, 24]. Un reciente metaanálisis concluye que el LEV aumenta la proporción de niños en remisión en comparación con los esteroides (aunque con baja evidencia) y con el placebo o ningún tratamiento (evidencia moderada) [23]; aunque en las guías de la International Pediatric Nephrology Association (IPNA) [8] no se establece ningún orden de preferencia en la elección del fármaco ahorrador, hay otras guías como la de la Indian Society of Pediatric Nephrology en la que usan el LEV de entrada en los pacientes SNCD o RF a dosis bajas o que no tienen toxicidad esteroidea importante [8, 25]. En el centro donde se realizó este estudio, también se ha tendido a usar el LEV como primer fármaco en estas circunstancias, en una pauta de 2,5 mg/kg en días alternos, mantenido durante un mínimo de un año, si bien en los últimos años es difícil conseguirlo y hay que importarlo de otros países. En la experiencia reportada en este estudio, un 28 % de los pacientes con SNCD o RF consiguieron una remisión mantenida solo con LEV y sin efectos adversos importantes.

También se ha objetivado sobre cómo aquellos pacientes que habían requerido más de dos fármacos adicionales a la corticoterapia habían debutado a una edad más tardía. Estos datos parecen consonantes con información ya presente en la literatura de que aquellos pacientes que debutan a edades más tardías suelen presentar más recaídas en comparación con aquellos que debutan a edades más tempranas [26].

En lo que se refiere a los pacientes corticorresistentes (SNCR), la edad al debut tiende a ser más tardía. En esta muestra se obtiene una mediana de edad para el grupo con SRNS de debut de 5,6 años, pero que alcanza en algunos estudios hasta los 9,18 años [27].

En el grupo de pacientes con SNCR, el fármaco de segunda línea más empleado ha sido la CYA. En la presente serie, un 40 % (4/10) de los pacientes que tuvieron como fármaco inicial CYA se encontraban en el momento de la revisión en remisión sin/con tratamiento.

En el momento actual, varios autores recomiendan el uso de TCL en lugar de la CYA como primer fármaco de segunda línea, por los menores efectos secundarios que presenta (hipertrofia gingival y nefrotoxicidad entre otros) [10]. El mayor uso de CYA en esta serie frente a TCL se debe a que es una serie histórica y la evidencia sobre la eficacia del TCL es más reciente. En los últimos años, la tendencia en el centro de este estudio está cambiando y se usa también TCL como primer fármaco tras el diagnóstico de SNCR.

En los casos sin respuesta y debido al alto riesgo de evolución a ERT, está indicado probar otros inmunosupresores, aunque la probabilidad de éxito es menor. En este sentido, otro de los fármacos más empleados en este grupo de pacientes en los últimos años ha sido el RTX, un anticuerpo monoclonal que actúa directamente contra la CD20 expresada en los linfocitos B. La administración de RTX produce una depleción rápida y sostenida de la célula B, y parece ser eficaz para reducir las recaídas y disminuir la dosis de esteroides necesaria en niños con SN refractario [28–30].

Los pacientes con SNCR presentan un porcentaje de éxito menor en comparación con los de SNCS. En esta muestra se ha empleado RTX como fármaco de segunda línea en cuatro pacientes con SNCR, no obteniendo eficacia en ninguno de ellos. Únicamente se podría decir que se consiguió eficacia en una paciente, en la que se había conseguido la remisión con TCL y posteriormente se había comportado como SNCD, empleándose el RTX en esta fase de cortico-dependencia.

Dentro de las causas genéticas más conocidas del SNCR, en la infancia se encontrarían las alteraciones en el NPHS1 o nefrina y NPHS2 o podocina. Aquellos pacientes que presentaron las mutaciones en homocigosis, parecían presentar un inicio de sintomatología más temprano en comparación con la presencia de heterocigosis compuesta [31]. Como se ha comentado previamente, se realizó un estudio genético a todos los pacientes SNCR, sin embargo, el resultado de esta prueba se demoró en la mayoría de casos un mínimo de tres meses, periodo en el cual, en espera de los resultados, se inició tratamiento generalmente con ICN. Si al recibir el resultado, se identificaba alguna mutación patogénica y el paciente no había alcanzado la remisión, se decidía la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Al estar descrito en la literatura que un pequeño grupo de pacientes con SN monogénico (no congénito) podían alcanzar la remisión total o parcial con ICN por su efecto estabilizador del citoesqueleto, una vez recibido el estudio se completaron 3-6 meses de tratamiento con ICN antes de suspenderlo [32].

En la presente serie, se consiguió la remisión completa tras tratamiento con CYA en el paciente con mutación en heterocigosis compuesta de NPHS2 y en los dos pacientes con mutaciones en genes relacionados con el colágeno (COL4A3 y COL4A4). Parece interesante esta buena respuesta de los pacientes con mutaciones en gen COL4A3 o 4, no descrita habitualmente en la literatura. En una reciente publicación Malakasioti *et al.*, se revisaron retrospectivamente 203 pacientes con SN monogénico, observando un 27 % de niños con respuesta parcial y un 22 % con respuesta total al tratamiento con ICN. Del total de pacientes, cuatro de ellos presentaban mutaciones en COL4A3 y, de ellos, dos habían respondido al tratamiento con ICN (un paciente en remisión completa y el otro con remisión parcial). Tras

estos resultados, los autores apoyaron la actitud de intentar tratamiento con ICN en niños con SN monogénico no congénito durante un periodo mínimo de unos seis meses [32]. En la paciente con mutación INF-2, el comportamiento ha sido de corticosensibilidad posterior, de modo que es difícil establecer el papel de la mutación genética.

Los pacientes con SNCR que no responden presentan un riesgo aumentado de evolución a ERT. Algunas series mencionan específicamente que, alrededor de un 50 % de los niños con SNCR están en riesgo de progresar a ERT, en un tiempo medio de cinco años [33]. Si se compara con la presente muestra, un 40 % de los pacientes con SNCR evolucionaron a ERT en un plazo medio de 22 meses desde la fecha de inicio de seguimiento, aunque hay que tener en cuenta que varios de estos pacientes son remitidos de otros lugares y su fecha de debut real podría ser anterior, por lo que este valor podría estar infraestimado. Además, el pronóstico tras el trasplante es mejor en los SNCR de base genética, ya que el riesgo de recidiva es inferior en comparación con los SNCR de base inmunológica [29].

Desde el punto de vista histopatológico, el patrón más frecuente del SNI es la ECM presente hasta en un 70-90 % en niños mayores de un año [34]. Según las guías actuales, la realización de biopsia renal en la edad pediátrica no es necesaria en los pacientes con SNCS si la presentación es típica y el paciente responde al tratamiento con prednisona oral a dosis convencionales, y solo se realiza en casos concretos, como en la presente serie para descartar toxicidad farmacológica a ICN [35,36]. En el caso de los pacientes con SNCR, sí está indicada su realización, y el patrón más frecuente es la GSFS. La ECM y la GEFS no difieren en la presentación clínica, pero el pronóstico es diferente: la GEFS tiene un alto riesgo de desarrollo de ERT, mientras que la ECM rara vez llega a este estadio, datos que apoyan a nuestros resultados [37,38].

Las infecciones están descritas como la complicación más frecuente del SN en pediatría, mientras que la complicación más grave son los tromboembolismos [37]. En la presente muestra, se han observado varios pacientes con complicaciones infecciosas como peritonitis, infección del tracto urinario o infección por virus herpes zoster; sin embargo, ninguno de ellos ha presentado complicaciones trombóticas en ninguno de los grupos. Como limitaciones sobre este estudio se debe señalar su naturaleza retrospectiva, una característica que si bien permite la recolección de datos a lo largo del tiempo, también conlleva ciertas restricciones en cuanto a la interpretación y extrapolación de los resultados.

Otro aspecto a considerar es la individualización en la elección del fármaco utilizado para cada paciente, a criterio del médico responsable del mismo. Si bien esta práctica

refleja una atención personalizada y centrada en el individuo, resulta en una muestra que no es homogénea. Esta diversidad en los tratamientos, indispensable para adecuarse a las necesidades específicas de cada caso, introduce una variable que podría influir en la uniformidad y comparabilidad de los resultados obtenidos. Tampoco se han evaluado las dosis de los fármacos ahorradores de esteroides ni el tratamiento administrado en situaciones de infecciones concurrentes.

En los últimos años, se ha intentado analizar la tasa de respuesta con varias duraciones de tratamiento CS en el brote inicial, menores dosis de CS en recaídas o el uso de corticoides durante procesos infecciosos [39]. En un estudio que incluía a 50 pacientes con un total de 87 recaídas, se observó que un 70 % de las recaídas lograron la remisión en la primera semana con una dosis de CS de 1 mg/kg/día, es decir, inferior a la dosis estándar, por lo que podría ser un factor a tener en cuenta [18]. En el presente estudio no se ha analizado este punto en concreto, ya que se está ante una serie histórica en la que se aplicaron los protocolos estándares, usando la dosis plena en todas las recaídas. Todos los pacientes habían recibido la pauta de CS de 60 mg/m²/día durante cuatro semanas, seguido de 40 mg/m²/día a días alternos durante las siguientes cuatro semanas, con descenso de CS posterior hasta completar tres meses de tratamiento. En los casos de infecciones concomitantes, la práctica habitual fue monitorizar a los pacientes durante el proceso con tiras reactivas de orina. En el caso de positivización de la proteinuria, en aquellos pacientes con CS en dosis alterna de mantenimiento se valoraba el paso a CS diario a la misma dosis o a la inmediatamente superior, y en los pacientes sin CS de mantenimiento no se indicaba, a no ser que se produjera la recaída.

Conclusión

El SN constituye la nefropatía más frecuente en la edad pediátrica, debutando a una edad frecuentemente temprana y prevaleciendo en el sexo masculino.

En esta serie, el debut de la enfermedad a una edad más tardía y un mayor tiempo de respuesta inicial en el primer brote, se asoció a una peor evolución en pacientes con SNCS. Dentro de este grupo de pacientes, el LEV, fármaco ahorrador de CS, fue útil como fármaco único inductor a la remisión en el 28,5 % de los casos.

Los pacientes con SNCR presentaron un peor pronóstico. En la muestra, el 58 % no consiguieron remisión y la ERT se desarrolló a una mediana de 22 meses posdiagnóstico. Además, los pacientes con patrón histológico de GSFS fueron los de peor pronóstico. Un pequeño pero no despreciable porcentaje de los pacientes con SNCR monogénico respondieron parcial o totalmente al tratamiento con ICN.

Contribución de los autores

Silvia Gómez-Anca: análisis formal, curación de datos, preparación del borrador original, visualización e investigación; Patricia Martínez Paz: investigación y recopilación de datos; Paula Fresno Jorge: investigación y recopilación de datos; Alejandro Zarauza Santoveña: revisión y edición del manuscrito; Juan Bravo Feito: revisión y edición del manuscrito; Marta Melgosa Hijosa: conceptualización, diseño metodológico, supervisión, revisión y edición del manuscrito.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación de ningún centro ni institución. Este trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Además, declaran que el presente manuscrito ha sido presentación en los siguientes congresos: presentado en el VII Hispano-Portuguese Congress of Paediatric Nephrology 2023 y en el XLVI Spanish Congress of Paediatric Nephrology como Póster con defensa, en Lisboa, Portugal, durante los días 18 y 19 de mayo de 2023.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no hay implicaciones éticas adicionales que deban declarar y que hayan influido en la preparación, escritura o publicación de este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este caso.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto, sobre este caso. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):248-58. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003> ↑Ver página 2
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021> ↑Ver página 2, 3, 5, 10
- [3] Kaneko K, Tsuji S, Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J Pediatr*. 2015;11(1):21-8. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0003-9> ↑Ver página 3
- [4] Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387(10032):2036-48. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00272-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00272-5) ↑Ver página 3
- [5] Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, *et al.* Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med*. 2024;391(5):422-33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314471> ↑Ver página 3
- [6] Eroglu FK, Orhan D, İnözü M, Duzova A, Gulhan B, Ozaltin F, *et al.* CD80 expression and infiltrating regulatory T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Int*. 2019;61(12):1250-6. <https://doi.org/10.1111/ped.14005> ↑Ver página 3
- [7] Takemasa Y, Fujinaga S. Adult chronic kidney disease in childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14846. <https://doi.org/10.1111/ped.14846> ↑Ver página 3
- [8] Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, *et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):877-919. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3> ↑Ver página 3, 10, 13
- [9] Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD002290. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002290.pub5> ↑Ver página 4

- [10] Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):747-61. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04476-9> ↑Ver página 4, 13
- [11] Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet.* 2023;402(10404):809-24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01051-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01051-6) ↑Ver página 4
- [12] Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, *et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-61. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1> ↑Ver página 4
- [13] Choi N, Min J, Kim JH, Kang HG, Ahn YH. Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab in pediatric patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(3):771-80. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06124-4> ↑Ver página 4, 10
- [14] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362(9384):629-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14184-0) ↑Ver página 10
- [15] Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, *et al.* Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1181-7. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2765-z> ↑Ver página 10
- [16] Suyama K, Kawasaki Y, Miyazaki K, Kanno S, Ono A, Suzuki Y, *et al.* Rituximab and low-dose cyclosporine combination therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int.* 2016;58(3):219-23. <https://doi.org/10.1111/ped.12804> ↑Ver página 10
- [17] Jellouli M, Charfi R, Maalej B, Mahfoud A, Trabelsi S, Gargah T. Rituximab in the management of pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *J Pediatr.* 2018;197:191-7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.008> ↑Ver página 10
- [18] Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use of a low-dose prednisolone regimen to treat a relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):99-105. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3458-6> ↑Ver página 10, 16
- [19] Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(5):337-41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01077.x> ↑Ver página 10

- [20] Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, *et al.* A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):510-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011> ↑Ver página 10, 13
- [21] Baena-Nieto G, Vilchez López FJ, Cornejo-Domínguez JM. Protocolo de evaluación y manejo de efectos adversos del tratamiento esteroideo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020;13(19):1109-12. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2020.10.017> ↑Ver página 10
- [22] Hoogenboom LA, Webb H, Tullus K, Waters A. The effect of levamisole on kidney function in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(11):3799-802. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05231-4> ↑Ver página 10
- [23] Bhatt GC, Patel B, Das RR, Malik S, Bitzan M, Mishra NR. Efficacy and safety of levamisole in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2023;55(1):43-52. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_673_21 ↑Ver página 13
- [24] Chan EYH, Boyer O. Levamisole in childhood idiopathic nephrotic syndrome: new promises, and advocacy for global access. *Kidney Int.* 2024;105(5):932-4. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.01.030> ↑Ver página 13
- [25] Sinha A, Bagga A, Banerjee S, Mishra K, Mehta A, Agarwal I, *et al.* Steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2021;58(5):461-81. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2217-3> ↑Ver página 13
- [26] Gebrehiwot M, Kassa M, Gebrehiwot H, Sibhat M. Time to relapse and its predictors among children with nephrotic syndrome in comprehensive specialized hospitals, Tigray, Ethiopia, 2019. *Int J Pediatr.* 2020;2020:8818953. <https://doi.org/10.1155/2020/8818953> ↑Ver página 13
- [27] Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1299-304. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1537-7> ↑Ver página 13
- [28] Chan EYH, Yap DYH, Colucci M, Ma ALT, Parekh RS, Tullus K. Use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(4):533-48. <https://doi.org/10.2215/cjn.08570722> ↑Ver página 14

- [29] Lan L, Lin Y, Yu B, Wang Y, Pan H, Wang H, *et al.* Efficacy of rituximab for minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis with frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome in adults: a chinese multicenter retrospective study. *Am J Nephrol.* 2024;55(1):25-36. <https://doi.org/10.1159/000535010> ↑Ver página 14, 15
- [30] Starcea IM, Bogos RA, Scurtu G, Munteanu M, Russu R, Lupu VV, *et al.* Pathological and evolutive correlations in steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Int J Gen Med.* 2022;15:4187-93. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s348346> ↑Ver página 14
- [31] Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tête MJ, Gribouval O, Pawtowski A, *et al.* Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1209-17. <https://doi.org/10.1681/asn.2009121309> ↑Ver página 14
- [32] Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, *et al.* A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int.* 2023;103(5):962-72. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.022> ↑Ver página 14, 15
- [33] Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392(10141):61-74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1) ↑Ver página 15
- [34] Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal Change Disease. En: StatPearls [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025 [citado 2025 febr. 12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560639/> ↑Ver página 15
- [35] Pal A, Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. *Front Pediatr.* 2016;4:56. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00056> ↑Ver página 15
- [36] Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-45. <https://doi.org/10.2215/cjn.05000516> ↑Ver página 15
- [37] Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: a nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol.* 2013;23(4):243-52. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.114462> ↑Ver página 15
- [38] Mattoo TK, Sanjad S. Current understanding of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Clin North Am.* 2022;69(6):1079-98. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.08.002> ↑Ver página 15
- [39] Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, *et al.* Evaluation of daily low-dose prednisolone during upper respiratory tract infection to prevent relapse in

children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: the PREDNOS 2 randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2021;176(3):236-43. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5189> ↑Ver página 16