

# CAPÍTULO 1.

## Lesión Glomerular Mínima.

---

### Actualización año 2022

#### Metodología:

Se analizan las Guías KDIGO para tratamiento de enfermedades glomerulares 2021.

[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext)

Realizamos la revisión bibliográfica generada posterior a la última revisión de las Guías Nacionales, reuniones periódicas via zoom para su análisis y discusión, una vez definida la nueva propuesta se presenta para discusión y definición al PPTG (Programa de prevención y tratamiento de las Glomerulopatías) y posteriormente a la comunidad nefrológica. Una vez acordada la nueva Guía se realizan las modificaciones al texto (agosto-julio 2022).

**Coordinación del grupo:** Dres Luzardo L y Baccino C.

**Integrantes:** Dres Lecueder S, Gorky H, Oyamburo A.

Este capítulo describe las recomendaciones para el tratamiento de la Lesión Glomerular Mínima (actualmente denominada Enfermedad por Cambios Mínimos) en adultos.

#### 1.1: Introducción

La Lesión glomerular mínima (LGM) determina entre un 10 a 15% de los síndromes nefróticos del adulto y el 90% de los niños.<sup>1-4</sup> El estudio anatomopatológico al microscopio óptico característicamente no muestra lesiones glomerulares o muestra cambios mínimos con acentuación mesangial. La inmunofluorescencia es negativa si bien puede presentar depósitos de C3 e IgM, siendo característica la pérdida de procesos podocitarios sin depósitos electrodensos al microscopio electrónico<sup>4</sup>.

Según el Registro Uruguayo de Glomerulopatías informe 2022 se trata de la cuarta Glomerulopatía primaria en mayores de 14 años biopsiada en nuestro país con una incidencia de 4.6/pmp en el período 2019-2021<sup>2</sup>.

La LGM se caracteriza por responder al tratamiento corticoideo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las recaídas son frecuentes (62.3% a 73.1%), con 12% de pacientes corticodependientes y un 4.8% a 27% de corticoresistentes<sup>4</sup>.

#### 1.2: Tratamiento inicial de LGM en adultos.

1.2.1: Se recomienda el uso de corticoesteroides como tratamiento inicial del Síndrome Nefrótico. (1C). Se sugiere prednisona a 1mg/kg/día (máximo 80mg) ó 2mg/kg a días alternos

en una dosis (máximo 120 mg). (2C)

1.2.2: Se sugiere mantener la dosis inicial:

- Si existe remisión completa, mantener la dosis inicial por al menos 2 semanas luego de obtenida, en ausencia de intolerancia al fármaco, completando como mínimo 4 semanas desde el inicio.
- Si no existió remisión completa y los corticosteroides son bien tolerados, se recomienda mantener la prednisona a las dosis iniciales por un máximo de 16 semanas. (2C)

1.2.3 En pacientes que remitieron se sugiere el descenso progresivo de corticoesteroides manteniendo dicho fármaco por un período de al menos 6 meses luego de lograda la remisión. (2D)

- **Comentario.** El descenso de los corticoides se realizará en forma progresiva, 10 mg cada 10 días hasta la dosis de 30 mg/día y luego 5 mg cada cinco días. Se controlará con examen de orina y proteinuria día. La frecuencia de control será semanal durante el primer mes, mensual durante el primer año, trimestral durante el segundo año y semestral durante el tercer año. Se realizará estudio humoral de proteínas y lípidos antes de comenzar y al finalizar el tratamiento. Si persistieran alteraciones, estos estudios se repetirán cada dos meses hasta su normalización.

1.2.4: *En pacientes con contraindicación relativa para corticoides* como diabetes mellitus de difícil control, osteopenia severa, psicosis inducida por corticoides, entre otras, se sugiere Inhibidores de la calcineurina (ICN) (Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/día o Ciclosporina 3-5 mg/kg/día, en dos dosis) por un período de 1 a 2 años. Para pacientes con contraindicaciones o intolerancia a ICN, otras opciones terapéuticas son Micofenolato de Mofetilo o Ciclofosfamida. (2D) (ver 1.4).

A la fecha, no hay evidencia que avale el uso de Rituximab como primera línea de tratamiento en este subgrupo de pacientes.

**Tabla 1. Definiciones**

Definiciones	
<b>Cortico resistencia</b>	No se consigue remisión a 16 semanas de corticoides diarios o días alternos según 1.2.2
<b>Cortico dependencia</b>	Dos ó más recaídas durante descenso corticoide ó 2 semanas luego de discontinuados
<b>Recaídas frecuentes</b>	Dos ó más recaídas en 6 meses ó cuatro recaídas en 1 año de alcanzada la remisión

**1.2.5: Para el tratamiento de las recaídas, si se opta por volver a utilizar prednisona, sugerimos Prednisona a 1 mg/k/d (máx 80 mg/d) durante 4 semanas o hasta que se**

**alcance la remisión, seguido de un descenso corticoideo en 1-2 meses.**

- **Comentarios.**

**Corticoides como tratamiento inicial en LGM**

La evolución del síndrome nefrótico relacionado a LGM puede ser la remisión espontánea, pero dado que la misma ocurre de forma muy tardía, es de capital importancia el tratamiento de esta glomerulopatía dado el riesgo de complicaciones agudas y crónicas vinculadas al síndrome nefrótico.<sup>4</sup> Las complicaciones asociadas al síndrome nefrótico (infecciones, trombosis, anemia, hipotiroidismo, desmineralización ósea, desnutrición y ateromatosis) aumentan de mantenerse la nefrosis y determinan elevada morbimortalidad.<sup>5-7</sup>

El 75-80% de los adultos con LGM responde a los corticoides y alcanza la remisión completa. Sin embargo, a diferencia del paciente pediátrico esta remisión se obtiene más tardíamente, 50% a las 4 semanas y 10-25% a las 12 a 16 semanas.<sup>4-11</sup>

La evidencia existente acerca del tratamiento de LGM en adultos es escasa, existiendo pocos estudios controlados. Existen 2 estudios controlados multicéntricos acerca de la eficacia del uso de corticoides. Uno de ellos, que analiza 31 pacientes adultos con LGM (20mg/día prednisona >6 meses, Black et al<sup>12</sup>) demostró rápida disminución del edema, proteinuria y mejoría de la albúmina en grupo con Prednisona vs Placebo. Un segundo estudio sobre 28 pacientes adultos con LGM (125mg Prednisona/días alternos, Coggins<sup>13</sup>) demostró remisión más rápida y completa en aquellos pacientes que recibieron Prednisona. La mayoría de la evidencia data de la experiencia en población pediátrica donde se reportan extensos estudios controlados randomizados y observacionales.<sup>14-15</sup>

El uso de Prednisona a días alternos demostró menor supresión adrenal y menos efectos sobre el crecimiento en niños no habiéndose demostrado dichas ventajas en adultos. Waldman et al realizan un análisis retrospectivo de 88 pacientes adultos (65 Prednisona días alternos vs 23 Prednisona diaria) no hallando diferencias en el tiempo de lograda la remisión, tiempo de primera recaída ni eventos adversos<sup>5</sup>.

Estudios retrospectivos muestran remisión en el 80% de los pacientes a las 16 semanas de tratamiento corticoideo. Dado estas observaciones y el incremento de efectos adversos secundarios al uso prolongado de corticoides, se recomiendan 16 semanas de tratamiento corticoideo antes de determinar la no respuesta al mismo<sup>16</sup>. El óptimo descenso corticoideo en adultos es incierto, en niños existe evidencia de que su descenso progresivo determina menor dependencia y menor número de recaídas<sup>15</sup>. Por lo expuesto, se recomienda un descenso corticoideo de 5-10mg/semana luego de la remisión por un período de al menos 6 meses.

## **Agentes Inhibidores de Calcineruina y alquilantes como tratamiento inicial de LGM**

La evidencia acerca del uso de “ahorradores de corticoides” en el tratamiento inicial de LGM se basa en reportes de series de casos. Los ICN y la ciclofosfamida v/o consiguen una remisión en el 75% de los pacientes<sup>20-21, 25-32</sup>.

### **1.3: Tratamiento de pacientes Cortico-resistentes.**

#### **1.3.1: Se recomienda re-evaluar al paciente cortico resistente en busca de otra causa de síndrome nefrótico. (Sin Grado)**

- **Comentario:** Se define como *Cortico-resistente* a aquel paciente que mantenga proteinuria de rango nefrótico luego de 16 semanas de tratamiento corticoide a dosis recomendadas en 1.2.2 (Tabla D).
- Dada la escasa proporción de pacientes con LGM que no responden a la corticoterapia (10-20%) se recomienda re-evaluar el diagnóstico del paciente que podrá incluso requerir una nueva biopsia renal. La focalidad de las lesiones histológicas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria puede llevar a un diagnóstico erróneo de LGM si no se identifican las lesiones características en la biopsia inicial.<sup>4</sup>

#### **1.3.2: Tratamiento de los pacientes corticoresistentes. Se sugiere indicar Ciclosporina o Tacrolimus con los esquemas terapéuticos ya referidos (Sin grado). Ni el Rituximab ni la Ciclofosfamida han demostrado eficacia en esta situación clínica.**

### **1.4: Tratamiento de recaedores frecuentes y/o cortico dependientes con LGM.**

Se sugiere optar por un fármaco que permita disminuir la carga corticoidea en este grupo de pacientes. Las opciones terapéuticas que esta guía recomienda son el Rituximab y los inhibidores de la calcineurina. Se sugiere optar por alguno de ellos en función del perfil de comorbilidades, la disponibilidad del fármaco y las preferencias del paciente. Otra opción terapéutica en este grupo de pacientes es el uso de Micofenolato de Mofetilo.

**1.4.1: Se sugiere indicar Rituximab en los pacientes recaedores frecuentes y/o corticodependientes, administrando dos dosis fijas de 1 g, separadas por 15 días o 375 mg/m<sup>2</sup> (máximo 1 g) intravenoso por 4 semanas.**

**1.4.1.1: Se indica pre-medicación de metilprednisolona, antihistamínico y analgésico-antipirético para minimizar el riesgo de reacciones anafilácticas e hipersensibilidad (2C).**

**1.4.1.2** Previo a la administración de Rituximab, se sugiere inducir remisión con corticoides con la finalidad de disminuir la proteinuria y aumentar la efectividad del fármaco.

**1.4.1.3:** Algunos autores plantean realizar a las 24 hs de la dosis de Rituximab recuento de células B y si son más de 5/mm<sup>3</sup> se administra una segunda dosis a la semana. En caso de no disponer de Citometría de flujo, puede optarse por administrar una segunda dosis a los 15 días (Plan de 2 dosis). (Sin grado)

**1.4.2:** Se sugiere Inhibidores de la calcineurina (ICN) (Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/día o Ciclosporina 3-5 mg/kg/día en dos dosis) por 1 a 2 años. (2C)

**1.4.2.1:** Se sugiere iniciar descenso progresivo de ICN luego de 3 meses de alcanzada la remisión, en pacientes estables, hasta alcanzar la mínima dosis que mantenga en remisión y mantener por 1-2 años. (2C)

**1.4.2.2:** Se sugiere controlar el tratamiento con hemograma y niveles plasmáticos de Ciclosporina, valle (50-100 mg/ml) y pico (400-600 mg/ml), para adecuar dosis e intervalo (cada 8 o 12 hs) aunque no hay suficiente evidencia que avale niveles óptimos. Para definir momento del “pico” se sugiere realizar, al inicio, una curva de niveles plasmáticos con determinación “valle” o tiempo 0 y luego horaria hasta 4 horas post administración. (Sin grado).

**1.4.2.3:** Se sugiere, en pacientes cortico-dependientes, mantener simultáneamente la mínima dosis eficaz de prednisona por 6 meses.

**1.4.3:** Se sugiere Micofenolato Mofetilo 500-1000 mg dos veces al día por 1 a 2 años para pacientes con contraindicaciones ó intolerancia a corticoesteroides, CF y/o ICN. (2D)

- **Comentarios: Tratamiento para pacientes corticodependientes y/o recaedores frecuentes:** La recaída de LGM en adultos es frecuente, series de casos reportan que 56%-76% de los pacientes presentan al menos una recaída luego de remitir con tratamiento corticoideo<sup>4,19,21</sup>. Por otra parte, el 40% de los niños con LGM recaerán en la adultez<sup>22</sup>. En la Tabla I se presentan las definiciones de cortico dependencia (CD) y recaedor frecuente (RF). El 11%-29% de los pacientes serán recaedores frecuentes y el 14%-30% corticodependientes<sup>4,20-21</sup>. Muchos estudios observacionales reportan remisión completa de 71-74% de los pacientes tratados con ciclofosfamida ó Ciclosporina.<sup>23</sup> Ponticelli randomizó 73 paciente adultos y niños CD/RF con síndrome nefrótico (31LGM) ciclofosfamida (2.5mg/kg/d) por 8 semana vs ciclosporina (5 mg/kg/d) 9 meses, seguidos de 3 meses en descenso. No hubo diferencias en la remisión

alcanzada a los 9 meses en ambos grupos 64% (CF) y 74% (Cya). Sin embargo la evaluación a los 2 años mostró mayor porcentaje de pacientes en remisión en el grupo con CF (63% vs 25%)<sup>24</sup>. Mak utilizó CF v/o 2-2.5mg/kg/día por 8 semanas en pacientes CR, CD y RF con LGM en su primera recaída luego de remitir con corticoides. Los cinco pacientes RF tuvieron remisión más prolongada (80% a 9.1 años media) comparado con los CD (56% tuvieron recaídas)<sup>20</sup>. La probabilidad de dependencia a un fármaco se relaciona con la suspensión abrupta del mismo, principalmente con corticoides é ICN. La dosis, el nivel valle, y la duración del tratamiento con ICN es incierto aún, las recomendaciones actuales se basan en los trabajos de Meyrier et al <sup>25</sup>. Se considera que 5.5mg/kg/día sería el punto de corte máximo para el uso de ciclosporina. En lo que respecta a los ICN la tasa acumulada de remisión alcanza su meseta a los 6 meses de tratamiento<sup>26,27</sup>. Dada su elevada toxicidad (diabetes, vascular, renal) vinculada a niveles plasmáticos superiores al deseado y tiempo de exposición se recomienda iniciar descenso progresivo de ICN a los 3 meses de alcanzada la remisión, manteniendo la mínima dosis necesaria para permanecer en remisión al menos 1-2 años. Tacrolimus administrado 6 meses v/o mostró niveles de remisión similares a la Cya lográndose la suspensión total de CE<sup>28</sup>. Remisión reportada es de hasta el 91% a los 6 meses hasta 62% a los 2 años en pacientes CD/CR. De la misma manera que se observa con Cya, la recaída luego de discontinuar Tacrolimus comparado con CF muestra la necesidad de un descenso lento y progresivo <sup>30,31</sup>. El uso de Micofenolato en adultos se remite al reporte de casos con remisión de 60% a 80% reportada<sup>32,33</sup>.

Varias publicaciones <sup>35-39</sup>, tanto en niños como en adultos, reportan remisiones del síndrome nefrótico luego de una serie de Rituximab (RTX). King y col<sup>40</sup> analizaron 13 pacientes recaedores frecuentes (10 corticodependientes) que respondieron a 2 dosis de 1 g cada 15 días, con un seguimiento de 20 meses, permitiendo suspender otros inmunosupresores, sin efectos adversos con disminución del número de recaídas. Se administró una segunda serie de RTX a quienes recayeron, con buena respuesta y se observó que sólo 2 permanecieron corticodependientes. Guitard y col<sup>39</sup>, en un estudio multicéntrico de 41 pacientes, que recibieron RTX 1 g cada 15 días (2 dosis) lograron remisión total o parcial en 78% de los casos, 18 recayeron en la evolución y recibieron una segunda serie. Se observaron remisiones persistentes, aún luego de recuperación de las células B. Ruggenti y col<sup>38</sup>, en un ensayo clínico en niños y adultos, con LGM o HFS recaedores frecuentes, observaron remisión luego de 1 o 2 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, con posterior suspensión de otros inmunosupresores, con menor tasa de recaídas en el año siguiente, disminución de la dosis media acumulada de esteroides para alcanzar la remisión de 19.5 mg/kg (IQR, 13.0–29.2) a 0.5 mg/kg (IQR, 0–9.4)

( $P < 0.001$ ). (Ver Anexo para condiciones de administración de Rituximab). Se ha reportado disminución de la vida media de rituximab en casos de administración en el curso de proteinuria nefrótica.<sup>39</sup> El descenso/suspensión de los otros inmunosupresores que estuvieran recibiendo, se sugiere realizar paulatinamente, de un fármaco a la vez, con control semanal estricto clínico-paraclínico, siendo los corticoides los últimos en suspenderse, según pauta habitual de descenso progresivo, ya referida.

- **Comentario.** Se observó que 4 dosis de 375 mg/kg/dosis ó 2 dosis de 1 gr durante 15 días tienen un impacto mayor en la disminución de recaídas, lo que sugiere que altas dosis tienen efectos sobre células B no circulantes o memoria en las zonas afectadas. Las perfusiones de rituximab se deben administrar en un entorno hospitalario. Antes de cada perfusión se deberá siempre administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina. Aunque en el ámbito hematológico no se contempla la premedicación con corticosteroides de forma estándar, datos recientes en pacientes con AR sugieren que la administración de 100 mg de metilprednisolona o equivalente por vía intravenosa reduciría hasta un 30% tanto la frecuencia como la gravedad de reacciones adversas relacionadas con la infusión, un hecho especialmente importante en la primera infusión del fármaco.<sup>16</sup>

**Ver esquema de administración y monitoreo propuesto de Rituximab y Consentimiento en Anexos.**

## **1.5. Tratamiento No inmunomodulador en LGM**

**1.5.1: Se sugiere no indicar estatinas para tratar la hiperlipidemia en el episodio inicial del síndrome nefrótico ni usar IECA o ARAII en pacientes normotensos o hipotensos en esta situación (2D).**

### **Comentarios:**

La dislipemia que aparece en el contexto de pérdidas urinarias de proteínas durante el síndrome nefrótico asociado a lesión glomerular mínima, revertirá de forma eficaz con la remisión del síndrome nefrótico. Por lo anterior, no será necesario la introducción de hipolipemiantes si existe una respuesta rápida a los cortico esteroides. En caso de CD, CR ó RF se analizará la situación clínica pudiendo ser beneficiosa la introducción de dichos fármacos para minimizar el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha demostrado mayor incidencia de patología cardiovascular a corto y largo plazo en niños con dislipemia asociada a recaídas del Síndrome nefrótico <sup>41</sup>.

La proteinuria en la LGM remite habitualmente de forma rápida con el tratamiento corticoide en pacientes cortico sensibles en su primer episodio. Por lo anterior, en estos casos no será necesario iniciar IECA/ARA<sub>2</sub>.

El uso de estos fármacos podría precipitar una IRA hemodinámica en los síndromes nefróticos severos dado el status intravascular de estos pacientes. Se evaluará cada caso particular siendo ponderando su beneficio en función del riesgo de desencadenar una IRA hemodinámica en los períodos de mayor hipoalbuminemia.<sup>42</sup>

**1.5.3: Se sugiere que los pacientes que presenten IRA sean tratados con diálisis si se requiere, simultáneamente con los corticoides. (2D)**

### **Bibliografía**

1. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, Gadola L, Petraglia A, Noboa O; Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínicas de Glomerulopatías en Uruguay. *Nefrologia*. 2005;25(2):113-20.
2. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe referente a los años 2019-2021. [https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/Informe\\_del\\_Registro\\_Uruguayo\\_de\\_Glomerulopat%C3%ADas\\_2021\\_1.pdf](https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/Informe_del_Registro_Uruguayo_de_Glomerulopat%C3%ADas_2021_1.pdf)
3. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, Gonzalez Martinez F, Acosta N, Aunchayna MH, Gadola L, Noboa O. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One*. 2018 Oct 29;13(10):e0206637.
4. Glenn Chertow, Valerie Luyckx, Philip Marsden, Karl Skorecki, Maarten Taal, Alan Yu. Primary Glomerular disease. In Brenner, BM. Editor. *The Kidney*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
5. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):445-53.
6. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97: 18–26.
7. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 28–34.
8. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A et al. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 135–142.
9. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 314–317.

10. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117: 224–230.
11. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of Minimal Change Disease in Adults. *J Am Soc Nephrol* 2013. 24: 702-711.
12. Black DA, Rose G, Brewer DB: Controlled trial with Prednisona in adults patients with the nephrotic síndrome. *BJM* 1970;3:421-426.
13. Coggins CH: Adult Minimal Change Nephropaty: Experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97:18-26.
14. Hodson EM, Willis NS, Carig JC, Corticosteroid therapy for nephrotic síndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001533, 2007
15. Gipson DS, Massengil SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachman H, Greenbaum LA: Managment of childhood onset nephrotic síndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-757.
16. KDIGO: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2: 183.
17. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niimonu Y. Intermittent vs long-term tapering prednisolone for initial therapy children with idiopatihc nephrotic síndrome. *J Pediatr* 1998;112:122-126.
18. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: Clinical features, therapeutic response and prognosis. *Am J Nephrol* 2001;21:28-34.
19. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult onset minimal change nephrotic síndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986;29:1215-1223.
20. Uldall PR, Feest TG, Morley AR, Tomlinson BE, Ker DN: Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic síndrome. *Lancet* 1972;1:1250-1253.
21. Mak SK, Lo KY, Wong CY, Tong GM, Wong PN: Treatment with cyclophosphamide in elderly-onset nephrotic síndrome. *Nephrol Clin Pract* 2005;101: c25-c32.
22. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lay KN, Chan TM: Idiopathic minimal change nephrotic síndrome in older adults: Steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1316-1320.
23. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Landais P, Chauveau D, Knebelman B, Broyer M, Grunfeld JP, Niaudet P: Steroid-sensitive nephrotic síndrome: From childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;41:550-557.
24. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 [Suppl 6]:vi79-vi86.

25. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326–1332.
26. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P, Collaborative Group of the Société de Néphrologie: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994;45:1446-1456.
27. Meyrier A, Niaudet P, Brodehl J. Optimal use of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Springer: Berlin, Germany, 1993.
28. Meyrier A, Noel LH, Auriche P et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446–1456.
29. Li X, Li H, Chen J et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1919–1925.
30. Li H, Shi X, Shen H, Li X, Wang H, Chen J, Tacrolimus vs Cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy: A multicenter, open label, non randomized cohort trial. *Clin Ther* 2012;34:1112-1120.
31. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098–1114. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>146.
32. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D et al. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 2009; 72: 268–273.
33. Manrique J, Cravedi P. Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrologia* 2014; 34(3): 388-97.
34. Marasà M, Cravedi P, Ruggiero B, Ruggenti P. Refractory focal segmental glomerulosclerosis in the adult: complete and sustained remissions of two episodes of nephrotic syndrome after a single dose of rituximab. *BMJ Case Rep*. 2014 Aug 25;2014.
35. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M et al (NEMO study group). Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):850-63
36. Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(11):2084-91.

37. King C, Logan S, Smith S, Hewins P. The efficacy of rituximab in adults frequently relapsing minimal change disease. *Clinical Kidney Journal* 2017; 10:16-19.
38. Counsilman C, Jol-van der Zijde, C, Stevens J, et al. Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with therapy-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:1367-70.
39. Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, Ginsberg JP. Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jul;30(7):1099-106
40. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 744–748.
41. Yalavarthy R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 529–531.