

# Tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática: opciones en caso de resistencia a corticosteroides y anticalcineurínicos

Alfonso Segarra-Medrano<sup>1</sup>, Elias Jatem-Escalante<sup>1</sup>, Irene Agraz-Pamplona<sup>1</sup>, Clara Carnicer-Cáceres<sup>2</sup>, Natalia Ramos-Terrades<sup>1</sup>, Elena Ostos-Roldán<sup>1</sup>, M. Teresa Quiles-Pérez<sup>3</sup>, M. Antonia Arbós-Via<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>3</sup> Unidad de Investigación y Cirugía. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Nefrología 2013;33(4):448-61

doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Jan.11871

## RESUMEN

La mitad de los enfermos con síndrome nefrótico causado por glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) primaria presentan resistencia al tratamiento con esteroides. En caso de corticorresistencia, la mejor opción basada en la evidencia ha sido clásicamente el tratamiento con inhibidores de calcineurina, aunque estudios recientes indican que micofenolato podría tener una eficacia similar. En los enfermos con resistencia a anticalcineurínicos, no existe ninguna opción capaz de modificar el curso clínico de la enfermedad, avalada por ensayos clínicos de diseño apropiado, aunque en estudios observacionales se ha sugerido la posible utilidad de micofenolato, sirolimus, rituximab, aféresis o altas dosis de galactosa como opciones terapéuticas. En las GFS de origen idiopático, resistentes a esteroides y anticalcineurínicos, antes de tomar la decisión de ensayar o no otros fármacos inmunosupresores, podría ser apropiado realizar un análisis sistemático que contemple: 1) considerar si la dosis y el tiempo de tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos fueron adecuados; 2) analizar el nivel de expresión de la glicoproteína P en los linfocitos; 3) considerar realizar una nueva biopsia renal en caso de que en la primera no se disponga de estudio de microscopía electrónica; 4) en enfermos jóvenes, considerar un estudio genético para descartar la presencia de la variante p.R229Q de la podocina en combinación con mutaciones heterocigotas en NPHS2, y 4) considerar la gravedad y dificultad de manejo del síndrome nefrótico y la probabilidad de pérdida progresiva de la función renal. En la actualidad, hay múltiples vías de estudio para intentar identificar los mecanismos patogénicos causantes de la le-

sión podocitaria y hay también en curso varios estudios para analizar la eficacia de fármacos como adalimumab, fresolimumab, rosiglitazona, ACTH (corticotropina) o galactosa a altas dosis, cuyos resultados preliminares han generado expectativas que requieren ser confirmadas en estudios clínicos a mayor escala. En un futuro, es posible que el mejor conocimiento de la vía o vías patogénicas causantes de GFS permita diferenciar entre las formas inmunomodulables y las que no lo son, pero, hoy por hoy, este desafío continúa plenamente vigente.

**Palabras clave:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática. Resistencia a corticosteroides. Resistencia a anticalcineurínicos.

**Treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: options in the event of resistance to corticosteroids and calcineurin inhibitors**

## ABSTRACT

Half of patients with nephrotic syndrome caused by primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) have resistance to treatment with steroids. In the case of corticosteroid resistance, the best evidence-based option has classically been treatment with calcineurin inhibitors, although recent studies indicate that mycophenolate may have similar efficacy. In patients with resistance to calcineurin inhibitors, there is no option that allows the clinical course of the disease to be modified, and this is supported by appropriately designed clinical trials, although observational studies have suggested the potential usefulness of mycophenolate, sirolimus, rituximab, apheresis or high galactose doses as treatment options. In FSGS of idiopathic origin, resistant to steroids and calcineurin inhibitors, before taking the decision whether or not to test other immunosuppressive drugs, it

**Correspondencia:** Alfonso Segarra Medrano  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.  
alsegarr@gmail.com

might be appropriate to conduct a systematic analysis that considers: 1) evaluating whether the dose and duration of treatment with steroids and calcineurin inhibitors were suitable, 2) analysing the level of P-glycoprotein expression in lymphocytes, 3) performing a new renal biopsy if there is no electron microscopic study available for the first, 4) in young patients, considering a genetic study to rule out the presence of the podocin variant p.R229Q in combination with heterozygous mutations in NPHS2, and 5) evaluating the seriousness and difficulty of managing the nephrotic syndrome and the likelihood of progressive loss of renal function. Currently, there are multiple study avenues that attempt to identify the pathogenic mechanisms that cause podocyte injury and there are also several studies underway to analyse the efficacy of drugs such as adalimumab, fresolimumab, rosiglitazone, ACTH (corticotropin) or galactose at high doses, whose preliminary results have generated expectations that require confirmation in larger-scale clinical studies. In the future, it is possible that a better understanding of the pathogenic pathway or pathways that cause FSGS may allow differentiation between immunomodulable and non-immunomodulable forms, however, this continues to be a challenge for today.

**Keywords:** Idiopathic focal glomerulosclerosis. Steroid resistance. Resistance to calcineurin inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

El término glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) define una entidad clínica que tiene un patrón de lesión anatomopatológico característico en la microscopía óptica, pero con múltiples etiologías posibles<sup>1</sup>. En términos prácticos, la GFS se clasifica en primaria o secundaria en función de si se identifica o no una etiología responsable de esta<sup>1,2</sup>. No obstante, como el criterio utilizado en distintas clasificaciones al referirse a formas primarias y secundarias no es el mismo, es preciso definir con detalle a qué concepto se hace referencia cuando se habla de una forma primaria. En algunas clasificaciones (tabla 1), se reserva el término para los casos idiopáticos, lo que excluye las formas debidas a mutaciones en proteínas podocitarias y las debidas a infecciones víricas o toxicidad por fármacos. En otras, por el contrario (tabla 2), el concepto de forma primaria se identifica con lesión primaria del podocito independientemente de si esta es de etiología desconocida, vírica, genética o farmacológica. En términos de indicación de tratamiento inmunosupresor, es útil la clasificación expuesta en la tabla 1, ya que difícilmente se puede justificar el uso de dichos fármacos en enfermos con evidencia de mutaciones podocitarias y, en los casos en los que se demuestra infección vírica o toxicidad farmacológica, el enfoque más adecuado es el tratamiento de la infección o la su-

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria

### Idiopática o primaria

#### Secundaria

##### 1. Mutaciones

Nefrina  
Podocina  
Actinina 4  
WT-1  
C2AP  
TRCP6...

##### 2. Infecciones víricas

VIH-1  
Parvovirus B19  
CMV  
VHC  
SV-40

##### 3. Tóxicos/fármacos/drogas

Heroína  
Interferón  
Litio  
Pamidronato  
Sirolimus  
Esteroides anabolizantes

##### 4. Respuestas renales adaptativas

###### A. Reducción de masa renal

Oligomeganefronia  
Agenesia renal  
Displasia renal  
Nefropatía por reflujo  
Secuela de lesiones segmentarias proliferativas o necróticas  
Nefrectomía parcial  
Reducción del número de nefronas

###### B. Masa renal normal

Hipertensión  
Nefroangiosclerosis  
Obesidad  
Apneas obstructivas del sueño  
Cardiopatías congénitas  
Anemia falciforme

CMV: citomegalovirus; SV-40: simian virus 40; VHC: virus de la hepatitis C; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana 1.

Modificada de la referencia bibliográfica 1.

presión del agente responsable. No obstante, aun aceptando como formas primarias únicamente las que actualmente son idiopáticas, no puede excluirse por completo que algunos de los enfermos seleccionados para tratamiento inmunosupresor sufran formas que, a medida que progrese el conocimiento en

**Tabla 2.** Clasificación etiológica de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria**Lesión primaria de la célula epitelial**

- Primaria (idiopática)
- Enfermedades virales (nefropatía asociada al VIH, parvovirus B19, hepatitis C)
- Fármacos/drogas (heroína, pamidronato, litio, esteroides anabolizantes)
- Trastornos genéticos (podocina, actinina-4, TRPC...)
  - Familiar
  - Esporádico

**Lesión podocitaria secundaria a alteraciones hemodinámicas o pérdida de masa renal**

- Nefropatía por reflujo
- Displasia renal
- Oligomeganefronia
- Obesidad
- Anemia falciforme
- Asociada a enfermedades glomerulares primarias
- Secundaria a glomerulonefritis proliferativa focal
- Secundaria a nefropatías hereditarias (síndrome de Alport)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Modificada de la referencia bibliográfica 2.*

la patogenia de la GFS, sean clasificadas más adelante como secundarias o no sensibles a los inmunosupresores. Con estas salvedades, y a pesar de las dudas acerca de que exista una única vía patogénica común e inmunomodulable para todas las formas de GFS idiopática, en la actualidad, con la evidencia disponible<sup>3-6</sup>, hay acuerdo en que, en los enfermos con formas de GFS idiopáticas que presentan síndrome nefrótico persistente, los esteroides son el tratamiento de primera elección y, en ausencia de respuesta a estos, la mejor opción es el tratamiento con inhibidores de la calcineurina<sup>4,6</sup>. Sin embargo, aproximadamente el 40 % de los pacientes presentan resistencia tras el tratamiento inicial con estos fármacos o la desarrollan tras una o varias recidivas. La resistencia al tratamiento supone un problema de difícil solución y tiene consecuencias graves, ya que es el predictor independiente más importante del desarrollo de enfermedad renal crónica progresiva<sup>7-10</sup>.

En la presente revisión, se exponen las normas consensuadas y los resultados esperables tras el tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos en la GFS idiopática, se consideran las diferentes opciones terapéuticas disponibles para los enfermos resistentes a estos fármacos y se analizan las variables clínicas que podrían orientar ante el dilema de decidir entre realizar un tratamiento sintomático o proseguir con tratamiento inmunosupresor. Finalmente, se analiza hacia dónde se dirige la investigación en el momento actual.

## DIMENSIÓN DEL PROBLEMA. PAUTAS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES E INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA EN LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

### Corticosteroides

La probabilidad de respuesta a esteroides depende de la función renal inicial, del grado de pérdida podocitaria, del tiempo de evolución de la enfermedad y de la extensión de las lesiones de fibrosis intersticial<sup>7-9</sup>. La recomendación del tratamiento con esteroides se fundamenta en los resultados de estudios observacionales de series de casos (tabla 3)<sup>10-17</sup>. La duración del tratamiento y la dosis de esteroides son dos aspectos sobre los que no es posible realizar recomendaciones basadas en altos grados de evidencia; por ello, resulta muy difícil definir un criterio claro e indiscutible de corticorresistencia. Con pautas de duración inferior a 12 semanas, los porcentajes de remisión no superan el 30 %, mientras que las máximas frecuencias de remisión se han descrito con tratamientos de 6 a 12 meses<sup>2-6,17</sup>. Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de 1 mg/kg/día y realizar controles mensuales de la excreción urinaria de proteínas. Dado que la exposición a dosis tan elevadas de esteroides durante largos períodos de tiempo puede inducir efectos tóxicos graves, y que la mayor parte de los enfermos que van a responder presentan algún grado de reducción en la proteinuria en el plazo de 14 a 16 semanas, se considera que el criterio de corticorresistencia puede aceptarse si en el plazo de 14-16 semanas no se ha apreciado ningún cambio en la excreción urinaria de proteínas o bien si, en caso de haberla presentado, el enfermo persiste con síndrome nefrótico tras haber finalizado un ciclo de 6 meses de tratamiento. Con este criterio, se han descrito remisiones en un 60-70 % de los pacientes con función renal normal en la evaluación inicial<sup>4,6,17</sup>. Un 25 % de los enfermos mantienen remisiones estables tras tratamiento con esteroides y aproximadamente el 50 % presentan corticorresistencia tras el tratamiento inicial o la desarrollan tras una o varias recidivas<sup>2,10-17</sup>.

### Inhibidores de la calcineurina

La indicación de anticalcineurínicos en el tratamiento de la GFS se ha basado en la hipótesis de que la lesión del podocito se produce como consecuencia de la activación de la respuesta inmunológica<sup>18,19</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que, además, estos fármacos tienen efectos directos sobre vías de señalización intracelular y la arquitectura del citoesqueleto podocitario<sup>20</sup>. La eficacia de la ciclosporina A (CsA) para el tratamiento de la corticorresistencia ha sido descrita en distintos estudios observacionales y está avalada por los resultados de ensayos clínicos aleatorios (tabla 4)<sup>21-26</sup>. Se aconseja iniciar el tratamiento a una dosis de 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis, administradas cada 12 horas, para mantener unos

**Tabla 3.** Resultados de los principales estudios observacionales en los que se analiza la eficacia del tratamiento con glucocorticoides en enfermos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática

Referencia	N.º de enfermos	Remisión total o parcial
10	32	18 (56 %)
11	38	22 (57,8 %)
12	18	7 (39 %)
13	59	36 (61 %)
14	30	17 (56,6 %)
17	32 > 16 semanas	24 (75 %)
	39 < 16 semanas	18 (46 %)
Total	248	142 (57 %)

niveles valle de entre 150 y 200 ng/ml. El tratamiento debe durar un mínimo de 6 meses y, si al final de este período no se ha conseguido la remisión del síndrome nefrótico, debe considerarse que el paciente presenta resistencia a la CsA. Con esta pauta, suele inducirse remisión completa o parcial aproximadamente en un 60-70 % de los casos<sup>2-7</sup>. En caso de que haya remisión, se aconseja mantener el tratamiento al menos 12 meses y después disminuir progresivamente un 25 % cada 2-3 meses hasta la supresión de este o la evidencia de recidiva. En los casos recidivantes, se aconseja realizar tratamientos más prolongados, pero no hay evidencia que

permita aconsejar un período de tratamiento concreto<sup>2,3,5,6</sup>. Un 15-20 % de los casos desarrollan dependencia y requieren tratamiento continuo con dosis bajas de CsA para mantener la remisión. Alrededor del 40 % de los enfermos corticorresistentes son también inicialmente resistentes a la CsA, y la mitad de los casos que responden se hacen resistentes a la CsA. Los datos con tacrolimus en adultos con GFS corticorresistente se limitan a estudios observacionales<sup>27-30</sup> que sugieren que este fármaco tiene una eficacia y un perfil de toxicidad renal similar a CsA. En niños con GFS corticorresistente, se ha publicado un ensayo clínico<sup>31</sup> en el

**Tabla 4.** Resultados de los principales estudios en los que se analiza la eficacia de ciclosporina A en enfermos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática resistente a esteroides

Autor	Ref.	Tipo de estudio	Duración tratamiento previo con esteroides (semanas)	n	Dosis de CsA mg/kg/día y duración (meses)	Remisión total/completa %	Recidivas %
Cattran	25	ECA	14	26	3-4 mg/kg 6 m	69/12	60
Heering	26	ECA	8	34	5 mg/kg 23 m	60	40
Ponticelli	21	ECA	6	22	5 mg/kg 6-12 m	13/2	45
Meyrier	22	OBS	nd	27	5 mg/kg > 6 m	30/nd	nd
Niaudet	23	OBS	nd	20	150/200 mg/m <sup>2</sup> Prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> 6 m	30	-
Lieberman	24	ECA	4	15	6 mg/kg 6 m	66,6	nd

CsA: ciclosporina A; ECA: ensayo clínico aleatorio; nd: no disponible; OBS: observacional; Ref.: referencia bibliográfica.

que se compara la eficacia de CsA frente a tacrolimus, en ambos casos asociado a bajas dosis de esteroides, y se concluye que ambos fármacos tienen una eficacia similar pero con un perfil de efectos adversos extrarrenales distinto y una tendencia a un menor número de rebotes con tacrolimus. Por ello, en función de estos criterios, tacrolimus podría ser una opción a CsA en determinados pacientes. En adultos es aconsejable iniciar el tratamiento a dosis de 0,06 mg/kg, que posteriormente deben ser ajustadas para mantener unos niveles valle entre 7 y 9 ng/ml, ya que dosis superiores (0,15 mg/kg) se asocian a alta incidencia de nefrotoxicidad<sup>28</sup>. En niños<sup>31</sup>, se han utilizado dosis algo superiores (0,1-0,2 mg/kg) sin aparente riesgo de nefrotoxicidad. No hay datos en cuanto a la duración del tratamiento ni a la conducta a seguir en caso de obtener remisión total o parcial de la proteinuria, pero, probablemente, las recomendaciones realizadas para el tratamiento con CsA pueden ser válidas también para el tratamiento con tacrolimus.

La utilización de inhibidores de calcineurina debe considerarse contraindicada en enfermos con alteración de la función renal. Parece razonable aconsejar la realización de controles muy frecuentes (mensuales) de función renal en enfermos que presentan reducciones incluso leves de filtrado glomerular (< 80 ml/min) y no aconsejar su uso en los casos en los que los valores de filtrado glomerular son inferiores a 60 ml/min<sup>2-5</sup>.

Si bien para indicar anticalcineurínicos suele aconsejarse esperar a que el enfermo cumpla criterios de corticorresistencia bien definidos, en los casos en los que el tratamiento con esteroides se asocia a efectos adversos relevantes o sea mal tolerado, es aconsejable acortar el período de exposición a estos fármacos y/o reducir su dosis, asociando anticalcineurínicos de forma precoz. Si tras 6 meses de tratamiento con estos fármacos, asociados o no a bajas dosis de esteroides, no se obtiene respuesta, debe considerarse que el enfermo es también resistente a ellos. En esta situación, que ocurre en un 45-50 % de los enfermos afectados de GFS de adulto, hasta la fecha, no hay ningún tratamiento cuya eficacia haya sido contrastada en ensayos clínicos aleatorios que haya sido capaz de modificar el curso clínico de la enfermedad.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA ENFERMOS CON RESISTENCIA A ESTEROIDES Y ANTICALCINEURÍNICOS

### Micofenolato

La eficacia de micofenolato (MMF) en enfermos resistentes a corticoesteroides y anticalcineurínicos no ha sido contrastada en estudios de calidad alta. En diversos estudios observacionales, en los que se incluyeron enfermos con distintos criterios de corticorresistencia, tratados con MMF a diversas dosis y durante períodos de tiempo también distintos, se ha

descrito una reducción significativa de la proteinuria en un porcentaje de enfermos que oscila entre el 30 y el 50 %, pero muy escaso número de remisiones totales o parciales (tabla 5)<sup>32-41</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico reciente<sup>42</sup>, se analizó la eficacia de la asociación de MMF y dexametasona (Dx) frente a CsA en enfermos con GFS corticorresistente, sin hallar diferencias entre ambos grupos ni a corto ni a largo plazo. El porcentaje de remisiones obtenidas en ambos brazos fue similar (30 % en el grupo MMF + Dx frente a 45 % en el grupo CsA) e inferior al observado en los ensayos clínicos previos realizados con CsA frente a placebo (60-70 %). El estudio sugiere que MMF podría ser una opción a CsA en caso de corticorresistencia. Sin embargo, adolece de defectos de diseño que dificultan el análisis de los resultados, ya que incluyó enfermos con proteinuria no nefrótica, no se descartaron adecuadamente las formas secundarias y el concepto de corticorresistencia se definió con un criterio distinto al considerado en la mayor parte de las guías. Por estas razones, los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a los enfermos con formas primarias que cursan con síndrome nefrótico que cumple criterios formales de corticorresistencia.

### Inhibidores de mTOR

Los estudios realizados con sirolimus en enfermos con GFS corticorresistente son muy escasos. Dos estudios observacionales<sup>43,44</sup> han descrito resultados favorables con reducciones significativas de la proteinuria e incluso remisiones totales o parciales del síndrome nefrótico, mientras que un ensayo fase II, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de sirolimus en enfermos con GFS resistente a otros inmunosupresores, incluyendo esteroides, debió ser finalizado prematuramente ante la evidencia de incremento en la proteinuria y deterioro de la función renal en 5 de los 6 enfermos incluidos<sup>45</sup>.

### Fármacos alquilantes y citotóxicos

Los estudios observacionales en enfermos corticorresistentes describen una probabilidad de respuesta del 25 %, claramente inferior a la observada con anticalcineurínicos<sup>26,46,47</sup>. Por ello, estos fármacos no se consideran una buena opción terapéutica en caso de corticorresistencia. Su única posible indicación, aunque discutible por no estar avalada por ningún tipo de evidencia, sería el tratamiento de enfermos con síndrome nefrótico en los que se considere que el tratamiento con inhibidores de calcineurina o MMF no es aconsejable por riesgo de toxicidad renal o extrarrenal.

### Rituximab

Se han comunicado casos aislados y estudios observacionales que incluyen pocos enfermos<sup>48-51</sup> sobre la eficacia del tra-

**Tabla 5.** Resultados de los principales estudios en los que se analiza la eficacia de micofenolato en el tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria resistente a esteroides y a anticalcineurínicos

Autor	Ref.	n	Indicación	Resultado
Radhakrishna	32	11	Resistencia a CsA y a esteroides	No respuesta
Al-Lehbi	33	6	Resistencia a esteroides (12 semanas) y a CsA	No respuesta
Choi	34	18	Resistencia a esteroides y a CsA	RP (30 %) Supresión de esteroides
Cattran	38	18	Resistencia a esteroides y, en la mitad de los casos, resistencia a CsA, ciclofosfamida o clorambucilo	Ninguna RC RP: 44 % RP a los 12 meses 4/18 (22,2 %) Progresión a IRC (16,6 %)
Nikibakhsh	36	23	Resistencia a esteroides y a CsA. El micofenolato se asoció a CsA durante 6 meses	RC: 47,8 % RP: 8,7% tras 6 meses de tratamiento combinado con CsA y micofenolato
Segarra	39	22	Resistencia a esteroides y a CsA y, en algunos casos, a clorambucilo o ciclofosfamida	RC: 9 % RP: 18 %
Gargah	41	4	Resistencia a esteroides y CsA	No respuesta

CsA: ciclosporina A; IRC: insuficiencia renal crónica; RC: remisión completa; Ref.: referencia bibliográfica; RP: remisión parcial.

tamiento con rituximab en enfermos con GFS corticorresistente. Los resultados son discordantes tanto en lo que respecta al efecto sobre la proteinuria como en cuanto al efecto sobre la función renal y los estudios muestran heterogeneidad en la definición de resistencia a tratamientos inmunosupresores previos. Con la evidencia disponible en la actualidad no puede hacerse una recomendación razonable sobre si debe o no indicarse rituximab en enfermos con GFS corticorresistente, pero los escasos datos referentes a enfermos adultos no sugieren una expectativa de éxito alta<sup>51,52</sup>. Puede resultar aparentemente paradójico que, aunque los resultados son también discordantes, el tratamiento con rituximab, habitualmente asociado a plasmaféresis, se haya asociado a mayor éxito en el tratamiento de la recidiva de la GFS postrasplante<sup>53,61</sup> que en la GFS de riñón nativo. Sin embargo, los datos observados en las recidivas postrasplante no pueden ser extrapolables a la GFS primaria de riñón nativo por varias razones. En primer lugar, dado que el porcentaje de enfermos con GFS que presenta recidiva postrasplante es de un 30 % aproximadamente<sup>59</sup>, es muy probable que la recidiva se asocie a un mecanismo patogénico concreto, que no tiene por qué ser el mismo que el que causa las formas no recidivantes. En segundo lugar, en los enfermos trasplantados, la recidiva se evidencia en un contexto de inmunosupresión intensa y combinada, por lo que los mecanismos responsables de esta parecen poco sensibles a la inmunomodulación. Por último, la recidiva postrasplante suele diagnosticarse por la evidencia de reaparición

de proteinuria que en algunos casos puede incluso no llegar a rango nefrótico<sup>61</sup>. Por ello, es muy posible que el tratamiento en las formas recidivantes se inicie en fases menos avanzadas de lesión podocitaria y, en consecuencia, con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. La utilización de rituximab en el tratamiento de la GFS corticorresistente se basa en la hipótesis de que la lesión podocitaria es causada por un mecanismo patogénico inmunomodulable. Sin embargo, evidencias recientes indican que rituximab podría reducir la proteinuria actuando directamente sobre el podocito<sup>62</sup>.

### Aféresis

El fundamento para la utilización de estas técnicas en el tratamiento de la GFS se basa en la hipótesis de la existencia de un factor circulante capaz de alterar la permeabilidad de la barrera de filtración y de lesionar el podocito de forma irreversible<sup>19</sup>. Esta hipótesis se ha desarrollado a partir de la evidencia de recidivas tras el trasplante renal<sup>53,61</sup> y de la evidencia de transmisión del síndrome nefrótico de madre con GFS al recién nacido<sup>63</sup>. Los resultados descritos con plasmaféresis e inmunoadsorción en pacientes con GFS corticorresistente de riñón nativo se basan en pequeñas series de casos en las que los criterios de corticorresistencia y las pautas de tratamiento utilizadas difieren significativamente<sup>64-68</sup>. En algunos estudios, se han descrito resultados favorables en enfermos

con múltiple resistencia a fármacos, mientras que en otros no se ha descrito un efecto favorable. Se ha descrito una prueba *in vitro* para demostrar la presencia del supuesto factor circulante y se ha asociado la respuesta a la inmunoadsorción con la presencia de dicho factor<sup>19,69,70</sup>, pero estos datos carecen de validación externa. Más recientemente, se ha identificado el receptor soluble de la urokinasa como uno de los posibles mediadores circulantes de la lesión podocitaria y se ha descrito que, en la recidiva de la GFS en el riñón trasplantado, la plasmaféresis reduce los niveles de este y puede inducir remisión<sup>71</sup>. Estos datos no han sido demostrados en la GFS de riñón nativo. Se han descrito resultados favorables también mediante técnicas de LDL-aféresis selectiva<sup>72-74</sup> pero se desconoce la base patogénica que justificaría su efecto beneficioso y la experiencia clínica es muy limitada.

### Tratamientos inmunosupresores combinados

En los adultos con resistencia demostrada a esteroides y anticalcineurínicos, no se ha descrito ningún tratamiento que pueda modificar el curso clínico de la enfermedad. En un estudio observacional reciente<sup>75</sup>, se evaluó la eficacia y seguridad de la asociación de CsA y MMF durante 12 meses en 27 enfermos adultos con GFS y criterios bien definidos de resistencia a esteroides y a CsA. El tratamiento no indujo remisiones del síndrome nefrótico en ningún caso ni tampoco modificó la pendiente de pérdida del filtrado glomerular. En pacientes en edad pediátrica, los resultados parecen más optimistas, ya que se ha descrito que la asociación de CsA y MMF en enfermos con resistencia previa a esteroides y CsA puede inducir remisión en más del 50% de los casos (total 48%. Parcial 8,7%)<sup>36</sup>.

### ¿CUÁL ES LA ACTITUD ADECUADA EN CASO DE RESISTENCIA A ESTEROIDES Y A INHIBIDORES DE CALCINEURINA?

El uso de los fármacos y técnicas anteriormente mencionados tiene en común un bajo nivel de evidencia que avala su eficacia, la ausencia de indicadores fiables que permitan predecir el resultado y una probabilidad de respuesta baja, pero no nula. Este último punto es de gran importancia, ya que genera la expectativa de que un enfermo concreto e identificado pueda beneficiarse de ellos. Este escenario, en el que la toma de decisiones no es fácil y las dudas son la norma, enfrenta al profesional a la disyuntiva de decidir entre indicar un tratamiento conservador para controlar las complicaciones relacionadas con el síndrome nefrótico, y así minimizar la exposición a los posibles efectos adversos de los fármacos inmunosupresores, o proseguir con una cadena de inmunosupresión, con resultados inciertos y riesgos potenciales a largo plazo, en la confianza de que alguno de los tratamientos indicados consiga inducir la remisión del proceso. En caso de inclinarse por esta segunda opción, con frecuencia se plantean también dudas acerca de cuándo debe renunciarse a ensayar

nuevos fármacos en caso de que no haya respuesta a los previos. Las guías clínicas<sup>3,6</sup> habitualmente proporcionan información sobre las evidencias disponibles y dejan abierto al criterio médico la utilización o no de estos fármacos. Ello indica que, en el momento actual, el problema está lejos de ser resuelto. Sin embargo, hay algunas consideraciones que, aunque con importantes limitaciones, podrían ser consideradas en la toma de decisiones.

### Analizar las posibles causas y el tipo de corticorresistencia

Aunque ciertamente parezca obvio, la revisión detallada de la pauta de tratamiento resulta útil en algunos casos para asegurar que el enfermo cumple criterios formales de resistencia y que esta no se debe, en realidad, a infraexposición a aquel. Una vez valorada esta posibilidad, las razones por las cuales algunos enfermos responden a esteroides y otros no son tan desconocidas como la propia patogenia de la GFS. Es lógico suponer que la ausencia de respuesta a esteroides puede estar directamente relacionada con la patogenia o con un determinado dintel de lesión podocitaria irreversible. Sin embargo, también hay evidencias que indican que podría tener razones farmacodinámicas, relacionadas con el nivel de expresión celular de glicoproteína P<sup>76</sup>. La glicoproteína P es una proteína transmembrana que actúa como un transportador responsable del eflujo celular de fármacos y tóxicos con peso molecular comprendido entre 300 y 2000 Da, entre los que se encuentran xenobióticos o fármacos tales como alcaloides de la vinca, verapamilo o corticosteroides entre otros<sup>77-78</sup>. La sobreexpresión de glicoproteína P se considera como uno de los mecanismos que motivan resistencia a quimioterápicos en enfermedades neoplásicas<sup>79</sup> y en la resistencia a esteroides en enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide<sup>80-82</sup>. Recientemente, se ha demostrado que la interleucina (IL) 2 puede inducir un incremento en la expresión de glicoproteína P en los linfocitos<sup>83-85</sup>. A través de este mecanismo, la activación linfocitaria podría contribuir no solo en la patogenia del síndrome nefrótico, sino también en el desarrollo de resistencia a esteroides, sobre todo en enfermos que se hallan expuestos de forma repetida y durante largos períodos de tiempo a estos<sup>76</sup>. Estos datos tienen gran interés potencial en la medida en que podrían ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento con esteroides, el riesgo de recidivas posteriores o corticorresistencia y/o aconsejar la introducción precoz de anticalcineurínicos en función de los niveles de expresión y funcionalidad de glicoproteína P en el momento del diagnóstico o de la evolución de estos durante el seguimiento. La respuesta inicial al tratamiento con esteroides puede orientar en alguna medida sobre el tipo de resistencia. En los enfermos que desarrollan corticorresistencia tras una o varias recaídas después de una buena respuesta inicial, probablemente tendría mayor sentido investigar causas farmacodinámicas de resistencia que en los enfermos que nunca han respondido a los esteroides.

## Reanálisis del diagnóstico: consideraciones sobre rebiopsia y estudios genéticos

Si ya es importante de por sí intentar asegurar que el enfermo presenta una GFS idiopática antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, cuando este fracasa en inducir la remisión, parece razonable y prudente plantear la necesidad de reanalizar con detalle los datos clínicos e histológicos disponibles para asegurar que se trata de una forma de GFS primaria –en la medida en la que los recursos actualmente disponibles lo permiten– y plantear si debe o no realizarse un estudio para descartar formas genéticas esporádicas, partiendo de la base de que la probabilidad esperable de estas es muy baja si el cuadro se inicia en edad adulta y en ausencia de antecedentes familiares. La diferenciación entre las formas de GFS primarias y secundarias se basa en el perfil clínico y el examen ultraestructural renal mediante microscopía electrónica<sup>1,2</sup>. Aunque no es criterio incuestionable, como norma se considera que las formas idiopáticas se caracterizan por presentar síndrome nefrótico y borramiento generalizado de los pies podocitarios en la microscopía electrónica. En las formas secundarias a reducción de parénquima renal, hiperfiltración y obesidad puede observarse proteinuria de rango nefrótico, pero es inhabitual la presencia de síndrome nefrótico y el examen de microscopía electrónica permite demostrar que el borramiento de los pies podocitarios tiene una distribución focal y segmentaria más que difusa<sup>86</sup>. A pesar de que esta diferenciación entre casos extremos parece clara, cuando no se dispone de estudios de microscopía electrónica la diferenciación puede ofrecer dificultades. Por otra parte, las formas secundarias a infecciones víricas, toxicidad farmacológica o mutaciones podocitarias pueden tener un perfil clínico y microscópico indistinguible de las formas idiopáticas y, por ello, solo son identificables si se realiza una investigación activa de estas, bien de forma sistemática, bien en función del contexto clínico en el que se presenta el síndrome nefrótico.

En los enfermos que en la biopsia inicial presentan datos inequívocos de GFS con un patrón bien definido en la microscopía óptica y electrónica, la utilidad de la rebiopsia en caso de resistencia es cuestionable y tal vez solo justificable para valorar la evolución de la fibrosis intersticial. La práctica de una segunda biopsia podría ser útil en los casos que se comportan como resistentes de forma primaria o secundaria, en los que las lesiones observadas en la primera biopsia fueron poco expresivas (sinequias, sospecha de variante celular) y no se dispone de un estudio de microscopía electrónica que permita valorar el estado de los podocitos en los glomérulos cuyo aspecto está preservado en la microscopía óptica. En estos casos, la rebiopsia debería incluir un estudio con microscopía electrónica y permitiría valorar si las lesiones han evolucionado hacia un patrón mejor definido o no.

En lo que respecta al estudio genético, la indicación y las posibles mutaciones a estudiar dependen de la edad de inicio, de la presencia o no de síndromes extrarrenales asociados, de

la presencia de antecedentes familiares y, en este último caso, del patrón de herencia observado. Habitualmente, se aconseja realizar un estudio genético en todos los casos congénitos y en los niños con formas corticorresistentes. En los adultos jóvenes con corticorresistencia, la frecuencia de mutaciones descritas es muy baja, no hay un acuerdo en cuanto al tipo de estudio genético a realizar y suele desaconsejarse la investigación sistemática de mutaciones. Recientemente, sin embargo, se han realizado algunas propuestas basadas en datos de estudios epidemiológicos<sup>87,88</sup>. En un estudio en el que se incluyeron enfermos de diferentes etnias y procedencias geográficas<sup>87</sup>, se ha descrito que hasta un 10 % de los enfermos de origen europeo, o sudamericano con ascendente hispano, que debutan en la edad adulta/joven –con edad promedio de 19 años– pueden presentar la coincidencia de una mutación heterocigótica patogénica en NPHS2, asociada a la variante p.R229Q de la podocina. Sin embargo, estos datos no han sido confirmados en otros estudios que incluyeron enfermos de otros ámbitos geográficos en los que la coincidencia de p.R229Q con mutaciones en NPHS2 observada fue significativamente inferior (0-2 %)<sup>88,90</sup>. Otros autores<sup>91</sup> han descrito mutaciones en NPHS2 o TRCP6 en el 43 % de los pacientes con formas familiares y en 4 de 41 casos (14 %) (1 NPHS1, 2 NPHS2 y 1 TRCP6), con formas esporádicas de síndrome nefrótico corticorresistente de inicio en edad superior a 18 años. Estas evidencias, aunque muy limitadas, no deberían ignorarse antes de someter a un paciente al efecto prolongado del tratamiento inmunosupresor. Por ello, a falta de más datos, una aproximación razonable para los casos esporádicos de inicio antes de la tercera década, que presentan resistencia demostrada tanto a esteroides como a anticalcineurínicos, podría ser realizar un estudio genético para identificar la presencia de la variante p.R229Q asociada a mutaciones patogénicas en NPHS2<sup>92</sup>. La demostración de la presencia de esta asociación tiene implicaciones prácticas evidentes, ya que es un argumento útil para no proseguir con la inmunosupresión<sup>93</sup>, permite asesorar a los pacientes en caso de que se planteen tener descendencia y, si se plantea realizar un trasplante renal, es útil para seleccionar posibles donantes familiares.

## Análisis adecuado del riesgo. Importancia de las variables pronósticas

Si bien es cierto que la corticorresistencia ha sido identificada como el principal factor de mal pronóstico, ya que implica un mayor riesgo de deterioro progresivo de la función renal<sup>9,10</sup>, esto no significa que todos los enfermos con corticorresistencia evolucionen de forma inexorable hacia estadios avanzados de enfermedad renal crónica. Un porcentaje variable –aunque minoritario– de los enfermos, tras seguimientos prolongados, mantienen la función renal inalterada a pesar de la persistencia de síndrome nefrótico. Por ello, es aconsejable ponderar el riesgo de incrementar la exposición a fármacos inmunosupresores, en función de la expectativa en cuanto a la evolución clínica. Para ello, hay dos aspectos

de gran importancia: 1) analizar con detalle el tipo y extensión de la lesión observada en la biopsia renal y 2) disponer de un seguimiento evolutivo mínimo, para determinar si la ausencia de respuesta implica un riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica o se limita al riesgo de aparición de complicaciones relacionadas con el síndrome nefrótico. En este último caso, sería aconsejable también tener en cuenta si el síndrome nefrótico es de manejo fácil o complejo en función de cuál es la dificultad para el control de los edemas y cuáles son las consecuencias de la persistencia de la proteinuria (malnutrición, dislipemia, infecciones, episodios de trombosis, necesidad de tratamiento anticoagulante a largo plazo). En lo que respecta a las lesiones observadas en la biopsia renal, es incuestionable que la presencia de una fibrosis intersticial extensa y de lesiones de esclerosis segmentaria evolucionadas implican un peor pronóstico y reducen la probabilidad de respuesta a inmunosupresores. Los datos en cuanto al valor pronóstico de las diferentes variantes de GFS descritas en la microscopía óptica<sup>1,7</sup> indican que las formas colapsantes –cuya adscripción a la categoría de GFS es motivo de controversia– tienen un pronóstico peor que las demás variantes, y que las formas perihiliares se asocian con mayor frecuencia a GFS secundarias/adaptativas. Aunque se ha descrito que la variante *tip lesion* se asocia a una mayor probabilidad de respuesta a corticoesteroides y mejor pronóstico, las diferencias pronósticas entre *tip lesion*, formas clásicas (NOS) y formas celulares no han sido adecuadamente validadas y, por ello, la variante histológica se considera, por el momento, de escasa utilidad para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento.

### PERSPECTIVAS DE FUTURO. ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

La evidencia de la escasa respuesta que se obtiene en enfermos resistentes con los tratamientos inmunosupresores actualmente disponibles ha orientado investigaciones en dos líneas paralelas: 1) el estudio de nuevos fármacos capaces de modular aspectos diferentes de la respuesta inflamatoria o el proceso de fibrosis y 2) el estudio de nuevas vías patogénicas y/o biomarcadores que permitan identificar a los pacientes en función de cuál va a ser su respuesta al tratamiento.

### Nuevos tratamientos en fase de evaluación

En este aspecto, destacan los estudios realizados con adalimumab –un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )–, fresolimumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento transformante beta (TGF  $\beta$ ), rosiglitazona, ACTH y galactosa a altas dosis.

Se han publicado resultados preliminares de estudios fase I en los que se analiza la eficacia de adalimumab y rosiglitazo-

na en GFS corticorresistente. Los resultados tras 16 semanas de tratamiento indican que aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 71 % de los tratados con rosiglitazona pueden estabilizar la función renal y presentar reducción en la proteinuria. Ambos fármacos están sometidos a evaluación de eficacia y seguridad en estudios fase III<sup>94,96</sup>. También está en fase de desarrollo un estudio para analizar la potencial eficacia de fresolimumab<sup>97</sup> y la de ACTH<sup>98</sup>. La idea de analizar la eficacia del tratamiento con galactosa a dosis elevadas parte de la evidencia de que uno de los factores solubles recientemente identificados como posible mediador de la lesión podocitaria (cardiotrofina *like* citokina 1) tiene una gran afinidad por la galactosa<sup>99</sup>. Hasta la fecha se han comunicado resultados positivos del tratamiento con galactosa en recidiva de GFS tras el trasplante renal<sup>100,101</sup>. No obstante, los resultados descritos son difíciles de atribuir a la galactosa debido a que los enfermos, concomitantemente, recibieron otros tratamientos, incluida la plasmaféresis. También se ha descrito remisión del síndrome nefrótico tras el tratamiento con galactosa en GFS de riñón nativo<sup>102</sup>.

### Biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento

En la actualidad, todavía no se ha identificado ningún parámetro clínico, histológico o bioquímico que permita diferenciar a los enfermos en función de su respuesta a esteroides o anticalcineurínicos. A nivel histológico, se ha descrito que el aumento en la expresión podocitaria de CD80<sup>103,104</sup> y la reducción en la expresión de alfa-distroglicanos<sup>105,106</sup> permitiría diferenciar la nefropatía por cambios mínimos de la GFS y, por ello, en casos con lesiones dudosas en microscopía óptica, podría ser útil en predecir la respuesta, dada la mayor corticosenibilidad de la primera de las dos entidades. Los niveles urinarios de CD80<sup>99</sup> y de TGF $\beta$ <sup>107</sup> han sido también propuestos como candidatos para diferenciar entre ambos procesos, pero no se ha analizado todavía su asociación con la respuesta al tratamiento. Además de la relación entre expresión de ABCB1/glicoproteína P y corticorresistencia<sup>76,81</sup>, se ha descrito una posible relación entre determinados polimorfismos en los genes que codifican la síntesis de IL-6, IL-4 y TNF $\alpha$  y la respuesta a esteroides en niños con síndrome nefrótico idiopático<sup>108</sup>. Se han descrito, asimismo, perfiles proteómicos urinarios que serían distintos en función de la respuesta a esteroides, pero estos todavía no se han evaluado en estudios clínicos<sup>109,111</sup>. Por último, en fecha muy reciente se ha descrito que los niveles circulantes del receptor soluble de la uroquinasa (suPAR) se encuentran elevados en enfermos con GSF primaria, pero no en pacientes con otras enfermedades glomerulares<sup>71</sup>. El análisis de la relación entre niveles de suPAR y las características clínicas de los enfermos, la respuesta al tratamiento o el pronóstico se fundamenta todavía en datos muy escasos que indican que la relación puede ser compleja. En un estudio reciente<sup>112</sup>, se midieron los niveles de suPAR en dos cohortes de enfermos. La primera cohorte incluyó a los enfermos reclu-

tados en el ensayo clínico realizado en EE. UU. para analizar la eficacia de la asociación de MMF y Dx frente a CsA en enfermos con GFS corticorresistente<sup>42</sup>. La segunda cohorte incluyó enfermos de edad inferior a 18 años reclutados en el consorcio europeo PodoNet para el estudio del síndrome nefrótico corticorresistente. En ambas cohortes, se apreció que los niveles basales de suPAR fueron significativamente superiores a los de los controles sanos, pero con una distribución heterogénea de valores. En la primera cohorte, se confirmó que un 84,3 % de los enfermos presentó niveles basales de suPAR superiores al punto de corte de 3000 pg/ml –seleccionado por los mismos autores en el estudio previo<sup>71</sup> como óptimo para diferenciar a los enfermos con GFS primarias de otras formas de síndrome nefrótico–. Los niveles basales de suPAR tuvieron relación con el filtrado glomerular y fueron superiores en enfermos de raza negra. Tras completar 26 semanas de tratamiento, a pesar de que no hubo diferencias en el número de remisiones entre ambos grupos, los niveles de suPAR aumentaron en los enfermos tratados con CsA y se redujeron en los tratados con MMF, con diferencias significativas entre ambos grupos en el análisis multivariado, tras ajustar por posibles factores de confusión. Los niveles de suPAR fueron independientes de la proteinuria y de la proteína C reactiva tanto antes como después del tratamiento. Los niveles de suPAR basales, el filtrado glomerular y el tratamiento con MMF fueron los únicos predictores independientes de los cambios absolutos en los niveles de suPAR tras el tratamiento, pero ni los niveles basales de suPAR ni su evolución tras el tratamiento fueron predictores del resultado. Por el contra-

rio, los cambios relativos en los niveles de suPAR fueron predictores independientes de la probabilidad de obtener una remisión completa tras el tratamiento, tras ajustar por edad, sexo, etnia, filtrado glomerular y niveles de suPAR basal. En los enfermos que entraron en remisión, el aumento en los niveles de suPAR tras la remisión se asoció a reaparición de la proteinuria a las 52 semanas, mientras que en ninguno de los enfermos en los que suPAR se redujo tras la remisión se apreció recidiva de la proteinuria. Al clasificar a los enfermos en función de los niveles de suPAR tras el tratamiento, se apreció que en los enfermos en los que estos disminuyeron a valores < 3000 pg/ml, la reducción en la excreción ruinaría de proteínas fue significativamente superior a la observada en los enfermos que presentaron niveles de suPAR superiores a 3000 pg/ml tanto a corto como a largo plazo (78 meses). En conjunto, estos datos sugieren que, aunque ni los valores basales ni los cambios absolutos en los niveles de suPAR tras el tratamiento se relacionan con la repuesta, los cambios relativos y/o la evidencia de una reducción en los niveles de suPAR a valores inferiores a 3000 pg/ml podrían ser predictores de respuesta. Además, la persistencia de niveles altos o el aumento de niveles tras la remisión podría relacionarse con la aparición de recidivas. Los niveles basales de los enfermos de la cohorte europea Podonet fueron significativamente inferiores a los de la cohorte americana. Sin embargo, ambas cohortes no son comparables por haber, entre ellas, diferencias significativas en edad, distribución étnica y, sobre todo, diferencias muy importantes en el número de enfermos con GFS de causa genética. En la cohorte europea, los niveles de

## CONCEPTOS CLAVE

1. Aproximadamente el 40 % de los enfermos con GFS idiopática del adulto presentan resistencia al tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos bien de forma inicial o bien tras una o varias recidivas. La resistencia al tratamiento es el predictor independiente más importante del desarrollo de enfermedad renal crónica progresiva.
2. En los enfermos con resistencia a esteroides y anticalcineurínicos, no existe ningún tratamiento capaz de modificar el curso clínico de la enfermedad, cuya indicación esté avalada por ensayos clínicos de diseño apropiado.
3. La indicación de tratamiento con MMF, sirolimus, rituximab, aféresis o altas dosis de galactosa, está avalada por niveles muy bajos de evidencia y debe individualizarse tras un adecuado análisis del riesgo asociado a la persistencia de actividad del síndrome nefrótico.
4. En los enfermos que desarrollan corticorresistencia tras una o varias recaídas después de una buena respuesta inicial, probablemente tendría sentido investigar causas farmacodinámicas de resistencia ligadas a sobreexpresión de glicoproteína P.
5. Aunque la prevalencia esperable es muy baja, en enfermos adultos jóvenes con resistencia a esteroides y a anticalcineurínicos, la identificación de la asociación de la variante p.R229Q de la podocina y una mutación heterocigótica patogénica en NPHS2 puede ser útil para no proseguir con la inmunosupresión, para asesorar a los pacientes en caso de que se planteen tener descendencia y para seleccionar posibles donantes familiares en caso de trasplante renal.

suPAR fueron significativamente más altos en los enfermos con GFS de causa genética, pero también lo fue la proteinuria y la creatinina sérica. Además, la media de proteinuria y de los niveles de albúmina en los enfermos con GFS de causa no genética indica que la mayor parte de los casos no presentaban síndrome nefrótico en el momento en el que fueron estudiados, lo que dificulta poder relacionar niveles de suPAR con actividad.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:117-34.
- Korbet SM. Treatment of Primary FSGS in Adults. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1769-76.
- Quereda C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal segmentaria del adulto. *Nefrología* 2007;27 Suppl 2:56-69.
- Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Molony DA, Craig JC (eds.). *Evidence-based nephrology* (4th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 149-57.
- Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:615-28.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Idiopathic focal glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int Suppl* 2012;2:181-5.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77.
- Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005;98:443-9.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-8.
- Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1986; 44:115-20.
- Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993;63:168-71.
- Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 1987;82:938-44.
- Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991;36:53-9.
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
- Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999;34:618-25.
- Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:72-9.
- Pokhriyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Singh U, Gupta RK, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003;16:691-6.
- Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:138-42.
- McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115-21.
- Schönenberger E, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:18-24.
- Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43:1377-84.
- Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994;45:1446-56.
- Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994;125:981-6.
- Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:56-63.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;56:2220-6.
- Heering P, Braun N, Mülleijans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, et al.; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:10-8.
- Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbós A, Quiles T, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:655-62.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281-7.
- Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic

- syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009;54:51-8.
30. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3062-7.
  31. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:760-9.
  32. Radhakrishnan J, Wang MM, Matalon A, Cattran DC, Appel GB. Mycophenolate mofetil treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1999;114A:A584.
  33. Al-Lezbi AM, Al-Mutairi MA, Al-Meshari KA, Alfurayh OI. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1999;94A:A483.
  34. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinthan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.
  35. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2011-3.
  36. Nibaksh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Hejazi S, Noroozi M, Macooie AA. Treatment of steroid and cyclosporine-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *Int J Nephrol* 2011;2011:930965.
  37. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:285-8.
  38. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62:405-11.
  39. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pons S, Praga M, Garcia EI, et al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis—a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1351-60.
  40. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003;18:772-7.
  41. Gargah TT, Lakhous MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2011;24:203-7.
  42. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80:868-78.
  43. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:109-16.
  44. Liern M, Dereyes V, Fayad A, Vallejo G. Use of sirolimus in patients with primary steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nefrologia* 2012;32:321-8.
  45. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007;49:310-7.
  46. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 1984;22:109-13.
  47. Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986;146:737-41.
  48. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012;51:759-62.
  49. Zachwieja J, Silska M, Ostalska-Nowicka D, Soltysiak J, Lipkowska K, Blumczynski A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2012;25(6):1060-6.
  50. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:733-7.
  51. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, et al; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1317-23.
  52. Hirano D, Fujinaga S, Nishizaki N. The uncertainty of rituximab and steroid dosing in refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2012;77:510-2.
  53. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, Buhler L, Villard J, Morel P, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007;20:102-5.
  54. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007;20:1066-71.
  55. El-Firjani A, Hoar S, Karpinski J, Bell R, Deschenes MJ, Knoll GA. Post-transplant focal segmental glomerulosclerosis refractory to plasmapheresis and rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:425.
  56. Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, Karakayali H, Haberal M. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2009;13:240-3.
  57. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009;87:1232-9.
  58. Damodar A, Mustafa R, Bhatnagar J, Panesar M, Gundroo A, Zachariah M, et al. Use of anti-CD20 antibody in the treatment of post-transplant glomerulonephritis. *Clin Transplant* 2011;25:375-9.
  59. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010;14:314-25.
  60. Sakai K, Takasu J, Nihei H, Yonekura T, Aoki Y, Kawamura T, et al. Protocol biopsies for focal segmental glomerulosclerosis treated with plasma exchange and rituximab in a renal transplant patient. *Clin Transplant* 2010;24 Suppl 22:60-5.
  61. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segment glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011;35:420-5.

62. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3:85ra46.
63. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* 2001;344:386-7.
64. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997;48:282-7.
65. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1524-28.
66. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998;32:230-7.
67. Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF, Heslan JM, Soullillou JP. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int* 1996;50:1352-7.
68. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H, et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2013-6.
69. Cattran D, Neogi T, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:448-53.
70. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V, et al. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail* 2001;23:533-41.
71. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
72. Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest* 2000;30:866-70.
73. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1121-30.
74. Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007;67:341-4.
75. Segarra Medrano A, Vila Presas J, Pou Clavé L, Majó Masferrer J, Camps Doménech J. Efficacy and safety of combined cyclosporin A and mycophenolate mofetil therapy in patients with cyclosporin-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia* 2011;31:286-91.
76. Youssef DM, Elbehidy RM, Abdelhalim HS, Amr GE. Soluble interleukine-2 receptor and MDR1 gene expression levels as inflammatory biomarkers for prediction of steroid response in children with nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:154-61.
77. Bradley G, Juranka PF, Ling V. Mechanism of multidrug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1988;948:87-128.
78. Meijer OC, de Lange EC, Breimer DD, de Boer AG, Workel JO, de Kloet ER. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in mdr1A P-glycoprotein knockout mice. *Endocrinology* 1998;139:1789-93.
79. Masters JR. Biochemical basis of resistance to chemotherapy. *Radiother Oncol* 1990;19:297-305.
80. Webster JI, Carlstedt-Duke J. Involvement of multidrug resistance proteins (MDR) in the modulation of glucocorticoid response. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;82:277-88.
81. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of the expression of P-glycoprotein on peripheral blood lymphocytes to steroid resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1676-83.
82. Maillefert JF, Maynadie M, Tebib JG, Aho S, Walker P, Chatard C, et al. Expression of the multidrug resistance glycoprotein 170 in the peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. The percentage of lymphocytes expressing glycoprotein 170 is increased in patients treated with prednisolone. *Br J Rheumatol* 1996;35:430-5.
83. Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM, Pietruczuk M. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes of children with nephrotic syndrome treated with glucocorticoids. *Eur J Pediatr* 2006;165:839-44.
84. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein on lymphocytes from nephrotic children treated with cyclosporine A and ACE-inhibitor. *Eur J Pediatr* 2007;166:447-52.
85. Funaki S, Takahashi S, Wada N, Murakami H, Harada K. Multiple drug-resistant gene 1 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2008;50:159-61.
86. Praga M. Tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. *Nefrologia* 2005;25:612-21.
87. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martinez F, Al-Sabban E, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int* 2009;75:727-35.
88. McKenzie LM, Hendrickson SL, Briggs WA, Dart RA, Korbet SM, Mokrzycki MH, et al. NPHS2 variation in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2987-95.
89. He N, Zahirieh A, Mei Y, Lee B, Senthilnathan S, Wong B, et al. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:31-7.
90. Tonna SJ, Needham A, Polu K, Uscinski A, Appel GB, Falk RJ, et al. NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 2008;9:13.
91. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1139-48.
92. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:882-90.
93. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al.; Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722-32.

94. Peyser A, Machardy N, Tarapore F, Machardy J, Powell L, Gipson DS, et al. Follow-up of phase I trial of adalimumab and rosiglitazone in FSGS: III. Report of the FONT study group. *BMC Nephrol* 2010;29:2.
95. Joy MS, Gipson DS, Powell L, MacHardy J, Jennette JC, Vento S, et al. Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group. *Am J Kidney Dis* 2010;55:50-60.
96. Trachtman H, Vento S, Gipson D, Wickman L, Gassman J, Joy M, et al. Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis (FONT) phase II clinical trial: study design. *BMC Nephrol* 2011;12:8.
97. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, Heering P, Jayne DR, Peters H. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- $\beta$  antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011;79:1236-43.
98. Bomback AS, Tumlin JA, Baranski J, Bourdeau JE, Besarab A, Appel AS, et al. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotropic hormone (ACTH) gel. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:147-53.
99. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008;151:288-92.
100. De Smet E, Rioux JP, Ammann H, Déziel C, Quézin S. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2938-40.
101. Jhaveri KD, Naber TH, Wang X, Molmenti E, Bhaskaran M, Boctor FN, et al. Treatment of recurrent focal segmental glomerular sclerosis posttransplant with a multimodal approach including high-galactose diet and oral galactose supplementation. *Transplantation* 2011;91:e35-6.
102. Kopač M, Meglič A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial* 2011;15:269-72.
103. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:260-6.
104. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010;78:296-302.
105. Regele HM, Fillipovic E, Langer B, Poczewski H, Kraxberger I, Bittner RE, et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:403-12.
106. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1747-53.
107. Woroniecki RP, Shatat IF, Supe K, Du Z, Kaskel FJ. Urinary cytokines and steroid responsiveness in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am J Nephrol* 2008;28:83-90.
108. Tripathi G, Jafar T, Mandal K, Mahdi AA, Awasthi S, Sharma RK, et al. Does cytokine gene polymorphism affect steroid responses in idiopathic nephrotic syndrome? *Indian J Med Sci* 2008;62:383-91.
109. Woroniecki RP, Orlova TN, Mendeleev N, Shatat IF, Hailpern SM, Kaskel FJ, et al. Urinary proteome of steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am J Nephrol* 2006;26:258-67.
110. Traum AZ. Urine proteomic profiling to identify biomarkers of steroid resistance in pediatric nephrotic syndrome. *Expert Rev Proteomics* 2008;5:715-19.
111. Piyaphanee N, Ma Q, Kremen O, Czech K, Greis K, Mitsnefes M, et al. Discovery and initial validation of  $\alpha$  1-B glycoprotein fragmentation as a differential urinary biomarker in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Proteomics Clin Appl* 2011;5:334-42.
112. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al., for the PodoNet and FSGS CT Study Consortia. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2051-9.