



# Pediatría

http://www.revistapediatria.org/  
DOI: https://doi.org/10.14295/p.v52i3.137



## Originales

### Síndrome Nefrótico: “De la teoría al manejo”

Gustavo Carvajal-Barríos<sup>a</sup>, Natalia Mejía Gaviria MD PhD<sup>b</sup>, Luz Esthella González Ch<sup>c</sup>, Adriana Florez<sup>d</sup>, Carlos M. Restrepo PhD<sup>e</sup>, Ricardo Gastelbondo<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Pediatra, Universidad el Bosque. Pediatra, Subred Integrada de Servicios de Salud Norte, E.S.E., Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C y de Caja Colombiana de Subsidio Familiar

<sup>b</sup> Nefróloga pediatra, Profesora Asociada Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

<sup>c</sup> Nefróloga pediatra. Docente de cátedra, Universidad el Bosque; profesor titular Universidad del Rosario; profesor clínico adjunto Universidad de la Sabana. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

<sup>d</sup> Patóloga institucional, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

<sup>e</sup> CIGGUR. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Nefrólogo pediatra, Jefe de Post grado de Nefrología pediátrica, Universidad el Bosque. Jefe Departamento de Nefrología Pediátrica, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 abril 2019

Aceptado el 11 febrero 2020

Palabras clave:

edema  
glomerulopatía  
glucocorticoide  
hiperlipidemia  
hipoalbuminemia  
podocitos  
proteinuria

#### RESUMEN

**Objetivo:** ampliar el conocimiento de la enfermedad, así como de los avances genéticos que han caracterizado el pronóstico y unificar las nuevas opciones terapéuticas en el manejo de pacientes difíciles. El abordar al niño nefrótico con un enfoque actualizado disminuirá la mortalidad aguda, sus complicaciones, la progresión a la enfermedad renal crónica y la terapia de reemplazo renal.

**Métodos:** se trata de una revisión narrativa con herramientas de revisión sistemática. La búsqueda se realizó en las bases de datos Pubmed, Embase, Proquest, The Cochrane Library y LILACS, con los términos MeSH en inglés: edema, glomerulopathy, glucocorticoids, hyperlipidemia, hypoalbuminemia, podocytes, proteinuria y según Decs en español: edema, glomerulopatía, glucocorticoide, hiperlipidemia, hipoalbuminemia, podocitos y proteinuria sin límite de tiempo de publicación. Esta se hizo entre los años de 2016 a 2018 e incluyó guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y revisiones de tema que evaluaron la definición, causas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo del síndrome nefrótico (SN) en niños. La metodología para evaluar la calidad fue el método Delphi, sustentado en la experiencia de los autores, para unificar el tratamiento e implementación del manejo inicial del SN en Colombia por pediatras y nefrólogos pediatras.

**Resultados:** El SN es la manifestación más frecuente de las glomerulopatías primarias no inflamatorias en niños y se caracteriza por la presencia de proteinuria masiva con hipoalbuminemia profunda, hiperlipidemia y edema secundarios. El SN de etiología primaria

\*Autor para correspondencia. Gustavo Carvajal-Barríos  
Correo electrónico: gcarvajalb@unbosque.edu.co

representa entre 15 al 30 % de causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el periodo entre 1960 y 2010 en Colombia; su pico de aparición se da en la etapa escolar, con una proporción hombre-mujer de 2:1. Existen nuevas alternativas terapéuticas biológicas, además, el manejo integral e interdisciplinario es la clave para mejorar los resultados finales en el niño.

### Nephrotic syndrome: “Of theory to treatment”

#### A B S T R A C T

Nephrotic syndrome (ns) is the most frequent manifestation in noninflammatory primary glomerulopathies in children, its main characteristics are massive proteinuria with deep hypoalbuminemia, hyperlipidemia and secondary edema. The ns of primary etiology is 15-30% of end renal state failure in Colombia. The differences in treatment between pediatricians and pediatric nephrologist in dose and duration of first treatment, the presence of adverse effects associated with immunosuppression, as final result, accounted for the medical center and human resources, have been reviewed in an attempt to extend knowing this disease, unifying the genetic advances that characterize the prognosis as well as therapeutic options in the treatment of difficult patients.

#### Keywords:

edema  
glomerulopathy  
glucocorticoids  
hyperlipidemia  
hypoalbuminemia  
podocytes  
proteinuria

## Introducción

El síndrome nefrótico (SN), caracterizado por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edemas generalizados e hipercolesterolemia, es la manifestación clínica más frecuente de las glomerulopatías primarias no inflamatorias. En este grupo de patologías también se encuentran la enfermedad de cambios mínimos (ECM), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y la glomerulopatía membranosa (GM) (1-7); glomerulopatías que aportaron en Colombia del 15 al 30 % de la etiología de enfermedad renal crónica en fase terminal (ERCT) en pediatría entre 1960 y 2010 (8, 9).

La incidencia de SN es variable en Holanda, Libia, Francia, Inglaterra, Nueva Zelanda, Australia, Estados Unidos y Japón (10, 11) y ha incrementado en Inglaterra (12). Para el año 2015 se estimó de dos a siete casos por cada cien mil niños con una prevalencia en 16 por cada cien mil niños; siendo más frecuente en afroamericanos, árabes y asiáticos con una proporción 2:1 a favor de los hombres (10, 13). El pico de aparición se da en la etapa preescolar, seguida de la etapa escolar (10, 12), similar a lo observado en Medellín, Colombia, a los cuatro años entre 1960 a 2010 (14). Dadas las diferencias en el tratamiento instaurado entre pediatras y nefrólogos pediatras, en las dosis y la duración del primer tratamiento, la presencia de efectos adversos asociados a la inmunosupresión (15), así como los resultados finales, según el centro médico y el recurso humano disponible (16), se ha realizado esta revisión como un intento por ampliar el conocimiento de la enfermedad, unificando los avances genéticos que han delimitado el pro-

nóstico, así como las nuevas opciones terapéuticas en el manejo de los pacientes difíciles.

#### Etiología y clasificación

El SN se clasifica según la edad de presentación en congénito (menor a tres meses), infantil (cuatro a doce meses), de la niñez (>12 meses); según la etiología se clasifica en primario o genético, idiopático vs. secundario y según la respuesta al manejo es sensible o resistente a esteroides (17). Debido a que existen pacientes que no mejoran a pesar del manejo con esteroides, inmunosupresores y biológicos, o son difíciles de tratar, a estos se indican evaluación genética, tales como: SN congénito; edad de aparición menor a 12 meses de edad; historia familiar de SN; diagnóstico prenatal; función renal disminuida/insuficiencia renal por SN; resultados de la biopsia renal de esclerosis mesangial difusa o GEFS; asociación con otros síndromes como Denys-Drash, Frasier, Pierson, uña-rótula, Alport, asociación con enfermedades sistémicas como microangiopatía trombótica, Fabry, Von Gierke, del ojo de pez, Norum-Gjone, mitocondriales, displasia inmuno-ósea de Schimke así como predecir el riesgo de proteinuria postrasplante (18-22). Los genes que se deben evaluar en el panel genético son: ACTN4, ARHGDI, CD2AP, COQ8B, DGKE, EMP2, INF2, LAMB2, NPHS1, NPHS2, NUP93, NUP107, NUP205, PLCE1, PTPRO, TRPC6 y WT1. Las pruebas genéticas disponibles se pueden consultar en línea (23).

La tabla 1 describe los genes implicados hasta la fecha como causa de SN primario por alteración de proteínas estructurales (tomado de OMIN).

### Fisiopatología

La barrera de filtración glomerular está compuesta por el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular (MBG) y el diafragma de filtración entre los pies de los podocitos y las

**Tabla 1. Genes implicados en la etiología de SN**

Causas genéticas de síndrome nefrótico						
Gen	Localización	Proteína	Herencia	Patología	Clínica	Fenotipo
NPHS1	19q13.12	Nefrina	AR	ECM, GEFS, PMD.	Proteinuria masiva prenatal	SN finlandés
NPHS2	1q25-q31	Podocina	AR	ECM, GEFS, PMD.	Proteinuria, hiperlipidemia, edema e hipoproteinemia infantil que progresa ERCT en la primera a segunda década de la vida	SNCR
PLCE1	10q23.33	Fosfolipasa C	AR	EMD, GEFS	Progresión rápida a ERCT	SN tipo 3
WT1	11p13	Proteína de unión ADN-dedos de zinc	AD	EMD, GEFS	ERT temprana, algunos trastornos de pubertad/diferenciación sexual	SN tipo 4
			AD, MS.	EMD	Trastorno de la diferenciación sexual, tumor de Wilms y ERCT en temprana infancia	Denys Drash
			AD, MS.	GEFS	Trastorno de la diferenciación sexual y ERT en temprana infancia	Frasier
LAMB2	3p21.31	Laminina	AR	GEFS EMD	Aparición muy temprana ERT, inicio de edema en útero y miopía, nistagmus y estrabismo) SNC, microcoria, hipoplasia músculos ciliares y pupilares	SN tipo 5 Síndrome de Pierson
PTPRO	12p12.3	Proteína glomerular epitelial 1	AR	Fusión de pedicelos	Proteinuria masiva requieren trasplante renal	SN tipo 6
DGKE	17q22	Cinasa épsilon de diacilglicerol	AR	GMP	Proteinuria en primera década y ERCT	SN tipo 7
ARHGDI1A	17q25.3	Inhibidor de la disociación Rho-GDP	AR	Fusión de pedicelos	Proteinuria masiva con falla renal progresiva	SN tipo 8
COQ8B	19q13.2	Ubiquinona	AR	GEFS, GEFS colapsante	Proteinuria entre 10-20 años de edad, derrame pericárdico	SN tipo 9
EMP2	16p13.13	Proteína de membrana epitelial tipo 2	AR	Fusión de pedicelos	Proteinuria	SN tipo 10
NUP107	12q15	Nucleoporina	AR	GEFS ECM	ERCT en la primera década de la vida, trasplante renal	SN tipo 11
NUP93	16q13	Nucleoporina	AR	GEFS	ERCT en los primeros años de vida	SN tipo 12
NUP205	7q33	Nucleoporina	AR	GEFS	ERCT	SN tipo 13
CD2AP	6p12.3	Unión intercelular, reguladora de Actina		GEFS	Proteinuria	GEFS
ACTN4	19q13.2	Citoesqueleto	AD	GEFS	Proteinuria y disminución de la función renal	GEFS
INF2	14q32.33	Proteína de polimerización de actina		GEFS	Proteinuria moderada con progresión a ERCT en adolescentes, hematuria microscópica e HTA	GEFS
TRPC6	11q22.1	Canal iónico calcio	AD	GEFS	Proteinuria	GEFS

Siglas: AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; ECM: enfermedad de cambios mínimos; EMD: esclerosis mesangial difusa; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; HTA: hipertensión arterial; MS: mutación somática; PMD: proliferación mesangial difusa; SN: síndrome nefrótico; SNC: síndrome nefrótico congénito; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente.

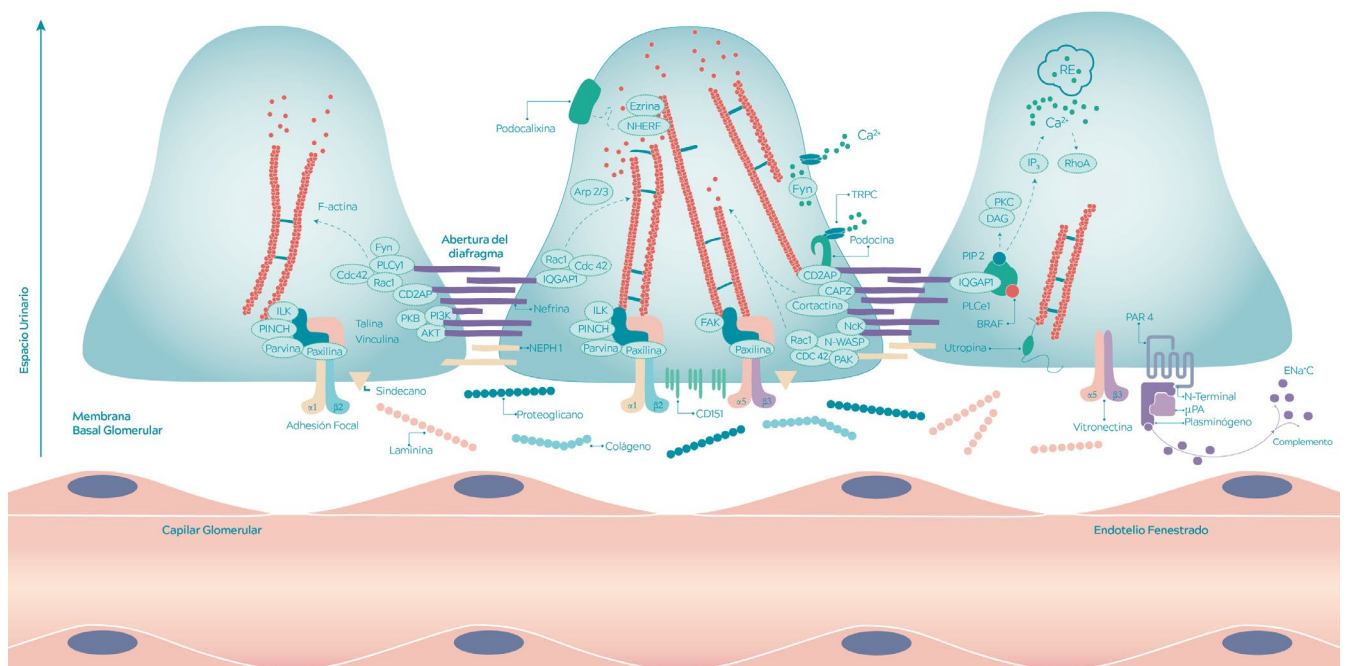
células epiteliales viscerales que cubren la superficie externa de la membrana basal de las asas capilares glomerulares. En

esta barrera de filtración hay moléculas que comunican al citoesqueleto con la matriz extracelular, sus alteraciones generan proteinuria (30-33).

**Tabla 2. Causas de SN secundario (4, 17, 24-29)**

Causas secundarias de SN en pediatría	
A.	Enfermedades sistémicas
I.	Cardiopatía congénita cianótica
II.	Estenosis de la arteria renal
III.	Enfermedad renal hipertensiva
IV.	Vasculitis: LES, Púrpura de Henoch Schönlein, poliarteritis nodosa, AR, SHU, Poliangeítis con Granulomatosis
V.	Amiloidosis
VI.	Diabetes Mellitus
VII.	Embolismo de colesterol
B.	Enfermedades infecciosas
I.	Infecciones de shunt ventrículo-atrial o ventrículo-peritoneal
II.	Viral: HIV, VHB, VHC, Parvovirus B19,
III.	Tuberculosis
IV.	Parasitosis: Malaria, Erliquiosis, Esquistomiasis
V.	Episodios infecciosos respiratorios, diarreicos y/o urinarios.
C.	SN secundarios a neoplasias
I.	Leucemia linfoblástica
II.	Leucemia mieloide aguda
III.	Tumor de Wilms
IV.	Linfoma Hodgkin
V.	Timoma
D.	Trasplantes
I.	Enfermedad de injerto contra huésped
II.	Trasplante de médula ósea
E.	Alergias
I.	Atopia
II.	Picaduras de abeja o avispas
F.	SN secundarios a Medicamentos
I.	Antibióticos
II.	Antiinflamatorios no esteroideos
III.	Inmunosupresores: Sales de oro, D-penicilamina, metotrexate, ifosfamida, sulfasalazina, Interferón $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ,
IV.	Inhibidores de la calcineurina
V.	Litio
VI.	Captopril
VII.	Vacunas
VIII.	Bifosfanatos
IX.	Antineoplásicos: arabinosidos, antraciclinas, alkilantes, agentes antiangiogénesis, inhibidores de tirosin-kinasa.
X.	FSC-GM
X.	Medio de contraste yodado
G.	SN secundario a exposición a tóxicos
I.	Mercurio
II.	Plomo
III.	Cadmio
IV.	Arsénico
V.	Heroína
VI.	Cocaína

Siglas: AR: artritis reumatoide; FSC-GM: factor estimulante de colonia granulocítica monocítica; LES: lupus eritematoso sistémico; SN: síndrome nefrótico; SHU: síndrome hemolítico úremico; STORCH: sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes I y II; VEB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



**Figura 1.** Estructura de la membrana basal glomerular y las vías de señalización integradoras e interacciones entre los podocitos, el diafragma y el citoesqueleto. Fuente: tomada y adaptada de (33).

**Siglas:** quinasa unida a la integrina (ILK); quinasa de adhesión focal (FAK);  $\alpha$ -actinina-4; proteína tipo 1 de nefrina (NEPH1); canal seis de potencial receptor transitorio corto (TRPC6); proteína asociada a CD2 (CD2AP); proteína transformante RhoA (RhoA); C3 relacionado con ras, el sustrato 1 de toxina botulínica (Rac1); homólogo de la proteína 42 de control de la división celular (Cdc42); integrina  $\alpha$ 3 ( $\alpha$ 3); proteína relacionada con actina 2/3 (Arp2/3); integrina  $\beta$ 1 ( $\beta$ 1); serina / treonina-proteína quinasa B-raf (BRAF); calcio (Ca<sup>2+</sup>); F - actina proteína capuchina (CAPZ); diacilglicerol (DAG); retículo endoplásmico (RE); actina filamentosa (Actina F); tirosina-proteína quinasa Fyn (Fyn); inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3); motif Iq que contiene la proteína activadora de GTPasa 1 (IQGAP1); intercambiador Na + / H + cofactor regulador (NHERF); proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich neural (N-WASP); p21-quinazas activadas (PAK); particularmente interesante nueva proteína Cys-His 1 (PINCH); fosfatidilinositol bisfosfato (PIP2); fosfoinositido 3-quinasa (PI3K); proteína quinasa C (PKC); fosfolipasa C $\epsilon$ 1 (PLC $\epsilon$ 1); fosfolipasa C $\gamma$ 1 (PLC $\gamma$ 1); receptor activador del plasminógeno 4 (PAR-4); receptor urokinasa del factor activador del plasminógeno (PA); canal epitelial de sodio del ducto colector (ENa+C).

### Histopatología

Los cuatro tipos de glomerulopatías primarias no inflamatorias manifiestas con SN son los siguientes.

**Enfermedad de cambios mínimos:** es la principal causa de SN en un 70-90 % de los niños mayores de un año, sin cambios histológicos glomerulares en microscopía de luz e inmunofluorescencia usualmente negativa (34, 35).

**Glomerulosclerosis focal y segmentaria:** esclerosis segmentaria o global y compromiso cortical, tubular, intersticial y vascular con necrosis podocitaria (36, 37).

**Glomerulopatía membranosa:** menos frecuente en niños (38), descrita con engrosamiento de la MBG por depósitos subepiteliales de IgG, usualmente IgG4 y C3 (39, 40).

**Glomerulonefritis membrano proliferativa:** es infrecuente, presenta proliferación mesangial, cambios en vasos glomerulares, hipocomplementemia y depósitos subendoteliales o intramembranosos de inmunocomplejos o C3 (41).

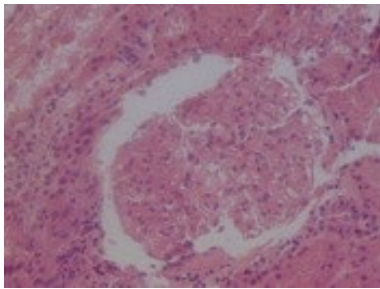


Figura 2A

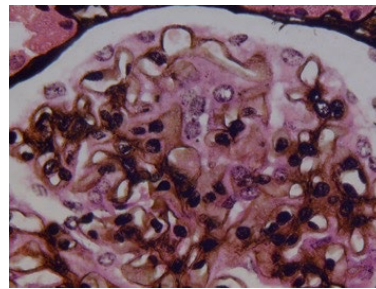


Figura 2B

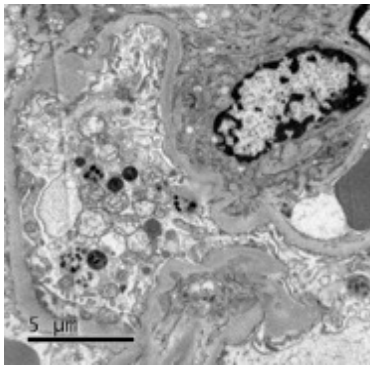


Figura 2C

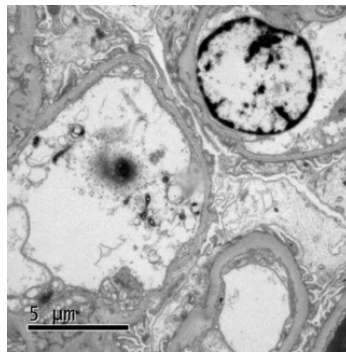


Figura 2D

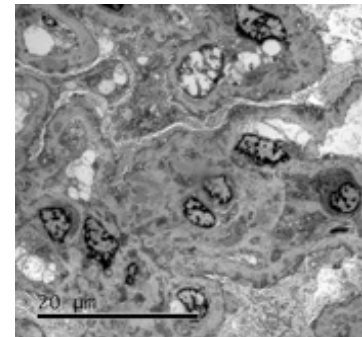


Figura 2E

**Figura 2A.** Hematoxilina y Eosina 40 x. Glomérulo con engrosamiento de membrana basal capilar en forma uniforme y expansión mesangial; **2B.** Oloración de plata metenamina 100x. Nótese las irregularidades de las membranas en su mayoría en forma de "cráteres", lo que indica la presencia de depósitos subepiteliales e intramembranosos (flecha amarilla). Estos defectos son característicos de las glomerulopatías con patrón membranoso; **2C.** Microscopía electrónica de transmisión: los cambios observados muestran irregularidad en los pedicelos y fusión segmentaria (flechas azules). En este caso se acompaña de irregularidad en el grosor de las membranas, en las que pueden compararse las líneas amarillas (algo delgadas) con las verdes. Es posible que el daño podocitario sea crónico y que la insuficiencia podocitaria culmine en el adelgazamiento de algunos segmentos mientras que no en otros; **2D.** Microscopía electrónica de transmisión: se observan los pedicelos fusionados en la mayoría de asas representadas, la expansión de la matriz mesangial y la presencia de depósitos electro densos correspondientes a IgA (flechas azules); **2E.** Microscopía electrónica de transmisión: la imagen muestra en flechas azules las áreas mesangiales en donde se identifican depósitos electrónicos correspondientes a complejos inmunes. Se aprecia también expansión mesangial. Las flechas amarillas demuestran la presencia de los depósitos subepiteliales e intramembranosos correspondientes a las imágenes en forma de cráteres observadas con la coloración de plata metenamina. Fuente: Departamento de anatomía patológica, Fundación Santa fe de Bogotá. Imágenes originales propiedad y tomadas por la Dra. Adriana Flórez, patóloga institucional de FSFB.



Existen dos teorías en la fisiopatología del SN: 1. Underfill y Overfill.

El Underfill es la aparición del edema nefrótico con retención de sodio por proteinuria e hipoproteinemia con disminución de la presión oncótica intravascular, paso de agua del plasma al intersticio y retención de sodio compensatoria a la depleción de volumen intravascular con aumento de renina y aldosterona.

El Overfill es un defecto primario en la excreción de sodio, posiblemente en los túbulos contorneados distales por resistencia del péptido natriurético auricular, inflamación intersticial, vaso-constricción, reabsorción de sodio aumentada y edema.

Estos dos mecanismos no son excluyentes entre sí, dependen del estado del SN, grado de hipoproteinemia y la presión oncótica (42). Otro mecanismo asociado es la retención de sodio por canales epiteliales (ENaC), en el ducto colector regulado al alta por plasminógeno, plasmína tubular y por el receptor urokinasa del factor activador del plasminógeno, este último responsable con la integrina  $\alpha v \beta 3$  del anclaje podocitario y se manifiesta con podocituria (43, 44).

Existen dos teorías en la fisiopatología del SN: 1. Underfill y Overfill.

El Underfill es la aparición del edema nefrótico con retención de sodio por proteinuria e hipoproteinemia con disminución de la presión oncótica intravascular, paso de agua del plasma al intersticio y retención de sodio compensatoria a la depleción de volumen intravascular con aumento de renina y aldosterona.

El Overfill es un defecto primario en la excreción de sodio, posiblemente en los túbulos contorneados distales por resistencia del péptido natriurético auricular, inflamación intersticial, vaso-constricción, reabsorción de sodio aumentada y edema.

Estos dos mecanismos no son excluyentes entre sí, dependen del estado del SN, grado de hipoproteinemia y la presión oncótica (42). Otro mecanismo asociado es la retención de sodio por canales epiteliales (ENaC), en el ducto colector regulado al alta por plasminógeno, plasmína tubular y por el receptor urokinasa del factor activador del plasminógeno, este último responsable con la integrina  $\alpha v \beta 3$  del anclaje podocitario y se manifiesta con podocituria (43, 44).

### Manifestaciones clínicas

En la fase aguda o de recaída de la enfermedad aparecen ascitis, hepatomegalia, dolor abdominal y diarrea, causadas por edema intestinal. El examen físico debe considerar la fisiopatología y las manifestaciones clínicas individuales en cada niño, enfatizando la valoración inicial en: signos vitales, grados de edema, estado de la volemia y búsqueda de infección (2, 45). Se debe descartar peritonitis primaria, celulitis subcutánea, neumonía, meningitis y sepsis, dada la pérdida urinaria de properdina, que aumenta infecciones por encapsulados (especialmente *Streptococcus pneumoniae*) (46), sin olvidar complicaciones por hipercoagulabilidad secundaria a disminución de antitrombina III, proteínas C y S, así como por trombocitosis e hiperactividad plaquetaria (47).

Se debe realizar estudio inicial con hemograma, BUN, creatinina, electrolitos, perfil lipídico, proteínas totales y diferencial, uroanálisis, C3, C4, ANAS, antiDNA, antígeno de superficie para la hepatitis B, anticuerpos Ig M para hepatitis C y VIH, serología para sífilis, proteína C, S y antitrombina III, inmunoglobulinas, proteinuria de 24 horas o cociente proteinuria/creatinuria en muestra aislada. Sin olvidar marcadores autoinmunes e infecciosos, según corresponda (44). Previo al inicio de esteroides es necesario realizar la prueba de tuberculina por riesgo de diseminación tuberculosa en paciente positivo para esta micobacteria, así como administrar albendazol por tres días para desparasitar y prevenir infestación.

### Criterios diagnósticos (2)

1. Edema.
2. Proteinuria nefrótica:  $>40$  mg/m<sup>2</sup>SC/hora;  $>300$  mg/dl, 3+ en una tira reactiva. En niños sin control de esfínteres: cociente proteinuria/creatinuria:  $>2$  mg/mg [ $>200$  mg/mmol] en muestra aislada. También podría realizar una aproximación a 24 horas con la siguiente fórmula:  $\text{PrU/CrU (aisladas)} * 0.63 = \text{gr/m}^2\text{SC/día}$ .
3. Hipoalbuminemia:  $\leq 2.5$  gr/dl.
4. Hiperlipidemia: Colesterol total  $> 200$  mg/dl y triglicéridos  $> 200$  mg/dl.

### Indicaciones de biopsia renal (2, 48)

La biopsia renal debe ser del tamaño y la cantidad adecuada, que permita visualizar todos los componentes del túbulo urinario, mínimo debe contener 20 glomérulos para evaluar la actividad o cronicidad de la afectación renal.

#### • En SNCS:

- Falla tardía para responder al esteroide.
- Alto índice de sospecha de patología de base.
- Disminución de la función renal en pacientes que reciben inhibidor de la calcineurina.
- Injuria renal, hematuria macroscópica y/o hipertensión arterial.
- Edad menor de 1 año (o mayor de 10).
- Síndrome nefrótico familiar.
- SN cortico resistente.
- Hipocomplementemia de C3.

#### • En la evolución:

- Respuesta a tratamiento desfavorable, cortico resistencia tardía.
- Previa a la indicación de anti-calcineurínicos o tratamiento prolongado ( $>24$  meses) con anticalcineurínicos que obligue descartar evolución natural de la enfermedad renal vs. toxicidad del medicamento.
- En SN con recaídas frecuentes o corticodependencia, la indicación de biopsia renal ha de ser valorada individualmente.

- Después de seis semanas de tratamiento en SNCR o nefritis en su lanzamiento, dado que es un predictor de SN por GEFS y máxima el diagnóstico de esta etiología, minimizando su realización en caso de ECM.

#### Tratamiento específico

Los corticosteroides están indicados en la primera manifestación en todos los pacientes. Entre el 80 al 90 % de los niños con SN son corticosensibles (SNCS), así como hay alguna evidencia de la utilidad del esteroide en ciclo cortos, para prevenir recaídas, durante episodios de infección respiratoria alta (1, 2, 3, 49). Las recomendaciones, según *Kidney Disease Improving Global Outcomes (Kdigo)*, para SNCS es prednisolona o prednisona oral al menos por 12 semanas. Se recomienda dar prednisolona oral en una sola dosis diaria. Iniciar a 60 mg m<sup>2</sup> día o 2 mg kg día, máximo 60 mg día. Se recomienda que la dosis diaria se administre al menos por cuatro a seis semanas, seguido de dosis interdiarias a 40 mg m<sup>2</sup> o 1.5 mg kg (máximo 40 mg interdiarios), continuar por dos a cinco meses con el descenso escalonado de los esteroides (2, 3).

En SNCS con recaídas infrecuentes se sugiere dar prednisolona oral en una sola dosis diaria a 60 mg m<sup>2</sup> día o 2 mg kg día, máximo 60 mg día, hasta remisión completa por al menos tres días; después de alcanzar la remisión se sugiere dosis diarias únicas o interdiarias de 40 mg m<sup>2</sup> dosis o 1.5 mg kg por dosis, máximo 40 mg o en días alternados por al menos 4 semanas (3). Mientras la terapia en síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (SNRF) y en síndrome nefrótico cortico dependiente (SNCD) se sugiere después de lograr la remisión durante tres días, continuar los esteroides interdiarios por al menos tres meses; si los esteroides interdiarios no logran remisión se sugiere administración diaria monitorizando efectos adversos de la terapia con esteroides, como la disminución en la mineralización ósea vertebral (50, 51, 52). Se sugiere medición de la absorción con rayos X de doble energía. La vitamina D y sus proteínas transportadoras séricas se pierden en la orina, sobre todo si además se usan esteroides, ya que estas drogas dañan la estructura ósea y producen osteopenia, osteoporosis y riesgo de fracturas, entre otras cosas. Se recomienda suplencia individualizada de vitamina D y calcio con vigilancia de niveles séricos dado riesgo de hipercalciuria y urolitiasis (53).

Se sugiere administración de esteroides diarios o interdiarios en niños con SNCD o en SNRF durante episodios de infecciones del tracto respiratorio u otras infecciones para disminuir el riesgo de recaídas (3, 49). En caso de efectos adversos de los esteroides se recomienda agentes ahorradores de corticoides como los descritos en la tabla 3.

#### Tratamiento sintomático

**Dieta:** Las recomendaciones de ingesta para sodio y proteína vigentes según El comité científico de la Sociedad Japonesa de Nefrología Pediátrica son:

#### • Diuréticos:

La administración de diuréticos de asa se indican cuando el volumen de distribución esté aumentado y exista oliguria asociada a fuga capilar por hipoalbuminemia (73). Su uso está indicado exclusivamente en edema incapacitante y previa corrección de la hipovolemia, ya que favorecen la injuria renal aguda y las complicaciones tromboembólicas, como se muestra en la tabla 5.

La infusión de albúmina en el síndrome nefrótico no tiene indicación, salvo en los casos de síndromes nefróticos severos con underfilling severo (algunos casos de Cambios Mínimos o de FSGS primarios) en cuyo caso por la muy baja presión oncótica hay insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. En ese escenario, se indica transitoriamente la infusión de albúmina con furosemida para disminuir los edemas y mejorar la oxigenación tisular, conjuntamente con la inmunosupresión concomitante. Algunas indicaciones disponibles en la literatura son (74-77):

- Disminución del volumen intravascular efectivo
- Derrame pleural
- Edema genital
- Ascitis
- Anasarca
- Síndrome hepatorenal
- Peritonitis bacteriana espontánea
- Hiponatremia hipovolémica
- Cirrosis hepática
- Edema refractario a diuréticos

La presentación de la albúmina está entre el 5 % y el 25 %, ambas contienen 130-160 mEq/L; la dosis en niños es 0.5-1 gr kg dosis IV en infusión de 24 horas por estabilidad del paciente y repetir cada 24 a 48 ho según necesidad. Se contraindica en falla cardíaca o anemia severa, su infusión rápida puede ocasionar sobrecarga hídrica; las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir; puede causar incremento rápido de sodio plasmático. La presentación al 25 % se contraindica en prematuros debido al riesgo de hemorragia intraventricular. En caso de requerirse dilución se usa dextrosa en agua destilada al 5 % o solución salina, debe evitarse el agua estéril como diluyente (78).

#### Agentes anticoagulantes:

Para prevenir complicaciones tromboembólicas es recomendable evitar el reposo, corregir la hipovolemia, contraindicar punciones arteriales o venosas profundas, catéteres centrales y perfusiones IV innecesarias. Los objetivos terapéuticos son: mejorar sintomatología, detener la progresión y estabilizar el coágulo para prevenir la expansión longitudinal que involucre segmentos venosos adicionales o expansión del diámetro circunferencial, prevenir TEP, recanalización del vaso ocluido, disminuir secuelas posttrombóticas y evitar el paro cardíaco (79, 80), en pacientes de alto riesgo trombótico (anasarca, tromboembolismo previo, cortico resistencia, corticoterapia prolongada y GN membranosa), especialmente si coexiste hipovolemia o inmovilización prolongada. La presencia de alguna de

**Tabla 3. Ventajas y desventajas de medicamentos inmunosupresores**

Agente	Dosis	Mecanismo de acción	Monitoreo e indicación
Ciclofosfamida	DI 2.0-2.5 mg kg (máx 100 mg kg dosis), cada día por 8-12 semanas Dosis máx acumulativa Kdigo 168 mg/kg y por Japón: 300 mg/m2.	Alquilante	Hematológico, disfunción gonadal. SNCD (54)
Clorambucilo	0.1-0.2 mg kg D. por ocho semanas.  Dosis máxima: 11.2 mg/Kg.	Alquilante	Hematológico  SNCD
Levamisol	2-2.5 mg, durante 6 a 12 meses, máximo 24 meses (55).	Estimula Th1 con disminución Th2, inducción transcripción de Il-18 (56)	Infecciones y hematológico  SNCD
Ciclosporina	2.5-5 mg kg día, dividido en dos dosis ajustadas según niveles séricos de acuerdo a KDIGO.	Inhibe Il-2, Th1 y Th2, CPA y producción de Ac por Linfocitos B (57).	Nefrotóxico: Niveles séricos a las 2 horas post administración (niveles C2) (57). Efectos secundarios cosméticos; Riesgo de hialinosis arteriolar (58). SNCR
Tacrolimus	0.1 – 0,25 mg/kg/día dividido en dos dosis, de acuerdo a niveles séricos.	Inhibe la calcineurina (11, 59)	Nefrotóxico  Riesgo de diabetes mellitus  SNCR
Micofenolato mofetil	600 -1200 mg/m2/día o 24-36 mg kg día (dosis máxima 2 gr/día).	Inhibe inosina monofosfato deshidrogenasa (60).	Hematológico; Gota SNCR
Rituximab	DI SNCD y SNRF: 375 mg/m2 (11).	Anti CD20 y disminuye expresión CD80 (61, 62, 63).	Citopenias, fibrosis pulmonar, hipoproteïnemia, leucoencefalopatía multifocal, neumonía por neumocitis, colitis ulcerativa, reacciones alérgicas, hepatitis y miocarditis fulminante (61, 62, 63).  SN refractario y más SNCD, menos en SNCR.
Abatacept	10 mg/kg.	Inhibe B7-1 (CD80) y CD86 (64, 65, 66).	Infecciones. SN refractario.
Adalimumab	24mg/m2 subcutánea cada 14 días. (Dosis máxima: 40mg).	Anticuerpo Ig G monoclonal anti TNF alfa.	Edema, fatiga, infección, cefalea, tos, síntomas digestivos (67).  SN refractario.
Ofatumumab	300mg/1.73 m2.  Dosis máxima 2000 mg/1.73 m2, diluido en 1 bolsa de Salina.	Anticuerpo monoclonal humanizado anti CD20 (68).	Hipersensibilidad, dolor de garganta, tos, broncoespasmo y disnea (69, 70, 71).  SN refractario.

Abreviaturas: CE: corticoesteroides; DI: dosis inicial; ECM: enfermedad de cambios mínimos; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; SN: síndrome nefrótico; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; SNCS: síndrome nefrótico corticosensible; SNCS DE: síndrome nefrótico corticosensible dependiente de esteroides; SNCSRf: síndrome nefrótico corticosensible con recaídas frecuentes; SNRF: síndrome nefrótico de recaídas frecuentes.

**Tabla 4. Recomendaciones dietarias en Síndrome nefrótico**

Edad (años)	Niños		Niñas	
	Sodio gr/día	Proteína gr/día	Sodio gr/día	Proteína
1-2	<4.0	15	<4.0	15
3-5	<5.0	20	<5.0	20
6-7	<6.0	25	<6.0	25
8-9	<7.0	30	<7.0	30
10-11	<8.0	36	<7.5	35
12-14	<9.0	40	<7.5	40
15-17	<9.0	45	<7.5	45

Fuente: adaptada y traducida de (72).



**Tabla 5. Diuréticos disponibles**

Agente diurético	Dosis	Intervalo(horas)	Vía
Furosemida	Neonatos: 1 mg kg día	12-24	IV/VO
	Lactante: 1-4 mg kg día	6-12	VO
	Niño: 1-2 mg kg día	6-12	IV
	Después de la admón. IV 1-2 mg kg dosis		IV
	Máximo 0.1-0.4 mg kg hora		
Hidroclorotiazida			
Espironolactona	Lactantes: 1-2 mg kg día	12-24	VO
	Prematuro (<32 sem): 1 mg kg día	24	VO
	A término: 1-2 mg kg día	12	VO
	Lactantes/niños: 1-3 mg kg día	6-12	VO

Fuente: adaptada y traducida de (73). Siglas: IV: Intravenosa; VO: Vía oral.

las siguientes alteraciones justifica tratamiento anticoagulante: hipoalbuminemia <2 g/dl, fibrinógeno >6 g/l, antitrombina III <70 %, D-dímeros >1000 ng/ml. Objetivo: INR entre 2 y 3 hasta alcanzar albúmina >2 g/dl (2, 34).

La heparina de bajo peso molecular es la elección para trombosis venosa profunda (TVP) y TEP, dado su actividad dirigida sobre el factor X activado vs. menor actividad sobre el factor II (trombina) a comparación de la heparina no fraccionada. Las otras ventajas de la heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada son: biodisponibilidad más predecible debido a dosis independiente de la excreción, efecto de mayor duración que permite menor frecuencia de administración con menor necesidad de monitorización, lo cual es importante en niños con pobre acceso venoso y menor tasa de trombocitopenia asociada a heparina y osteoporosis (79, 80). Existen dos: Enoxaparina y Dalteparina. La mayoría de estudios pediátricos han sido realizados en Enoxaparina, cuya única desventaja es la administración vía subcutánea (SC), que podría ser problemática en algunos niños (79, 80); además, hay evidencia pediátrica insuficiente que evalúe el uso de anticoagulantes alternativos como inhibidores directos de la trombina (Lepirudina, Asgatroban y Bivalidurina) e inhibidores selectivos anti Xa (Fondaparinux e Idraparinux) (79). La dosis inicial de Enoxaparina es en < 3 meses 1.7 mg/kg/SC cada 12 horas; de 3 meses a 2 años 1.2 mg/kg/SC cada 12 h, en > 2 años 1 mg/kg/SC cada 12 h y en niños obesos 0.8mg/kg/SC cada 12 h, dosis máxima 170 mg y el objetivo terapéutico es anti Xa entre 0.5-1U/ml a las 4-6 horas post administración (81, 82) y se revierte su efecto de anticoagulación con protamina (79, 80, 81). El manejo posterior es con antagonistas de vitamina K durante 3 meses o hasta resolver la causa de base en TEP secundario a causa conocida, mientras que en TEP idiopático de 6 a 12 meses (81, 82). La dosis de la Warfarina es 0.2 mg/kg/día (máximo 10mg). Cuando se alcanza un cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) dos por dos días consecutivos se retira la heparina, siempre y cuando haya continuado por cinco días la heparina y la warfarina manteniendo el INR terapéutico, dado efecto farmacológico de solapamiento entre los dos medicamentos (79, 80, 81, 82), sin desconocer que en niños con válvulas mecánicas se requiere INR en 2,5-3,5 (79).

Las indicaciones de trombosis son: trombosis arterial obstructiva, peligro de pérdida de órgano o extremidad, síndrome de vena cava superior debido a trombosis, trombosis venosa

renal bilateral, TEP masivo o resistente a la heparina e inestabilidad del niño, trombosis del seno venoso con deterioro neurológico progresivo, gran trombo atrial, cardiopatía congénita con cortocircuito obstruido. Mientras que las indicaciones relativas son: trombosis vena cava inferior o trombosis ileofemoral obstructiva aguda, así como síndrome anatómicos compresivos: síndrome de May-Thurner y síndrome de Paget-Schroetter (79, 83). Las contraindicaciones son sangrado activo, cirugía general 10 días previos, procedimientos invasivos tres días antes, convulsiones 48 horas antes, hipertensión, riesgo de sangrado en zonas críticas y neurocirugía, isquemia, sangrado, o neurotrauma en los últimos 30 días, inhabilidad de conteo plaquetario >75.000 e inhabilidad de mantener fibrinógeno >100mg/dl. La dosis del factor activador tisular del plasminógeno activado (rt-PA) es 0.1-0.5 mg kg hora, durante 6 a 48 horas con vigilancia del dímero D y fibrinógeno, en caso de hemorragia se administra crioprecipitado 1U/5kg (79, 80, 82, 84, 85). Las indicaciones de trombectomía o embolectomía son TEP, cuando la trombólisis está contraindicada y hay tiempo insuficiente para anticoagulación efectiva; sus riesgos son perforación del vaso sanguíneo, migración tromboembólica o hipertensión pulmonar tromboembólica (84). La dosis de antiagregantes como el ácido acetil salicílico es entre 1 y 5 mg kg día en la prevención de la trombosis.

#### Agentes hipolipemiantes

En niños y adolescentes con SN, estados proteinúricos y enfermedad renal crónica con diálisis o postransplante renal existe aterosclerosis acelerada por metabolismo lipídico anormal y factores de riesgo aterogénicos (86). Existen dos tipos de enfermedad vascular: la enfermedad aterosclerótica normal que se desarrolla en la íntima; y la enfermedad aterosclerótica con calcificaciones en la media, usualmente llamada enfermedad de Möncheberg (87). Esta aterosclerosis acelerada también afecta el sistema vascular renal y puede contribuir al deterioro de la función renal (88). En niños con ERCT independiente de la causa con diálisis se ha observado desarrollo de calcificaciones coronarias a edades tempranas, localizadas en la media, causadas por alteraciones en el metabolismo del calcio y fosforo, inflamación, toxinas urémicas y sobrecarga de volumen (87). El compromiso de la función renal es un factor de riesgo cardiovascular; este riesgo cardiovascular y de muerte prematura

incrementa con disminución de la TFG menor a 60 ml/min/1.73. En estos pacientes se recomiendan cambios individualizados en estilos de vida, incluyendo dieta baja en grasas saturadas y ejercicio (87).

De acuerdo con el National Blood, Heart and Lung Institute (NBHLI), existen condiciones y factores de riesgo para considerar tratamiento hipolipemiente: historia familiar positiva de infarto agudo de miocardio, angina, bypass arterial coronario, muerte súbita en padre, abuelo, tío o tía (hombre <55 años y mujer <65 años), HTA con manejo antihipertensivo, obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica, enfermedad renal en estadio terminal, postrasplante renal, trasplante cardíaco ortotópico, enfermedad de Kawasaki con aneurismas, hipercolesterolemia heterocigota familiar, enfermedades inflamatorias crónicas (LES y artritis reumatoidea juvenil), SN y VIH (89). Para considerar la necesidad de inicio de medicamentos se debe realizar dos mediciones de perfil lipídico en ayuno, obtenidas en dos semanas de intervalo pero no más de 3 meses de diferencia entre las mediciones (90). Se resalta el efecto pleiotrópico de las estatinas: antiinflamatorio, inmunomodulador y antiproliferativo celular endotelial y muscular liso que disminuye el riesgo cardiovascular en niños y los datos de estudios obtenidos en adultos no se pueden extrapolar a niños (91, 92).

#### **Inhibidor de la HMG-CoA (hidroxiglutaril coenzima A) reductasa**

Inhibe la síntesis de colesterol hepático y aumento de expresión de receptores hepáticos de LDL y niveles séricos de HDL (por sus siglas en inglés; lipoproteína de alta densidad); con disminución de LDL (por su sigla en inglés; lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos. Sus efectos adversos son miopatía, hepatotoxicidad y rabdomiólisis. Las dosis pediátricas son: Simvastatina 10-40 mg/día; Lovastatina 10-40 mg /día; Atorvastatina 10-20mg/día y Pravastatina 20-40mg/día.

El exceso de peso durante la remisión del SN está relacionado con la duración y dosis de los corticosteroides, con comorbilidades como hiperlipidemia e hipertensión arterial (93, 94). A mayor proteinuria más difícil control de presión arterial (95). La hipertensión arterial (HTA) por hipervolemia, así como la hiperlipidemia confieren riesgo cardiovascular, sumado a la disfunción endotelial/aterogénesis precoz (96), por lo cual es necesario control antihipertensivo. Los agentes antihipertensivos disponibles son (97):

#### **Vacunación:**

A. Las vacunas vivas deben administrarse en un periodo mayor o igual a cuatro semanas previas al inicio de la inmunosupresión y evitar su aplicación dentro de las dos semanas del inicio de la inmunosupresión; mientras la vivas atenuadas deben ser aplicadas en un tiempo mayor o igual a dos semanas previas al inicio de tratamiento inmunosupresor (98).

B. Kdigo considera que las vacunas vivas (sarampión, rubéola, paperas, varicela, rotavirus y polio oral) están contraindicadas en los niños con inmunosupresión o terapia citotóxica: diferir vacunas vivas hasta que la prednisolona esté < 1 mg/kg/día (< 20 mg/día) o < 2mg/kg/dosis en días alternos (< 40 mg/dosis); > 3meses después de la última dosis de ciclofosfa-

mida o clorambucilo y > 4 semanas después de la última dosis de inhibidor de calcineurina o micofenolato (2).

C. La inmunosupresión reduce la respuesta de las vacunas (99, 100); sin embargo, no es una contraindicación para vacunas inactivas (muertas) (100). Se recomienda que en niños con inmunosupresión se realicen niveles de anticuerpos a las 4-6 semanas de la vacunación para evaluar la respuesta inmunitaria y programar nuevas inmunizaciones (100).

D. La vacuna contra la hepatitis B debe administrarse a todos los no vacunados o no inmunizados.

E. Inmunización contra bacterias encapsuladas, incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, debe realizarse, en especial si no han sido aplicadas.

F. Vacuna neumocócica:

- No vacunados de hasta dos años de edad: 2-4 dosis del conjugado 13-valente (o al menos el 7-valente).

- No vacunados de dos a cinco años de edad, dos dosis del conjugado disponible con cuatro a ocho semanas de intervalo entre cada dosis, seguido a las ocho semanas posteriores de una dosis de la vacuna polisacárida 23-valente.

- Los niños mayores de cinco años reciben unidosis polisacárido 23-valente. Se debe considerar la revacunación cada cinco años para niños con SN activo.

G. Se administran vacunas de influenza estacionales al paciente y a su familia para reducir las recaídas y morbilidad.

H. La vacuna contra la varicela se administra en dos dosis, con una separación de uno a tres meses.

I. Deferir la vacuna contra la poliomielitis (OPV) a los pacientes y a los hermanos a menos que se encuentre en remisión estable, sin inmunosupresores o se pueden aislar de los miembros de la familia vacunados.

#### **Conclusiones**

1. El niño con SN requiere manejo interdisciplinario, dirigido a disminuir la progresión de la enfermedad renal que requiera terapia de reemplazo renal, complicaciones agudas y secuelas.

2. En pacientes que no respondan al tratamiento con corticoesteroides, inmunosupresores o biológicos se sugiere descartar etiología genética.

3. El diagnóstico y seguimiento de los niños con SN contribuye a la prevención secundaria de las complicaciones de la enfermedad y del manejo, como son: osteoporosis, dislipidemia, hipertensión arterial, tromboembolismo, progresión a falla renal crónica en estadio terminal con diálisis, disfunción orgánica múltiple y muerte. Sin desconocer todas las opciones terapéuticas disponibles de antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes, anticoagulación y trombólisis.

4. Los corticoesteroides son la primera línea del manejo del SN, debe realizarse seguimiento de los niños con este tratamiento y vigilarse sus efectos secundarios como osteoporosis con su respectiva suplencia de calcio y vitamina D.

5. La vacunación de los niños con SN es fundamental en prevenir las infecciones propias de la enfermedad y secundarias al efecto inmunosupresor del tratamiento.

**Tabla 6. Medicamentos antihipertensivos**

Antihipertensivo	Dosis	Intervalo(horas)	Vía de administración
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</b>			
Captopril	Lactantes: 0.3 mg-2.5mg/kg/día	8-12	Oral
	Niños y adolescentes: 0.3-6 mg/kg/día	8-12	Oral
Enalapril	0.1-0.5 mg/kg/día	12	Oral
	5-10µg/kg/dosis	8-24	Intravenoso
Lisinopril	Niños: DI: 0.07-0.1 mg/kg/día	24	Oral
	<0.5-0.6 mg/kg/día		
<b>Bloqueadores de receptores de angiotensina</b>			
Losartan	DI: 0.5 mg/kg/día. No exceder 12.5-25 mg/día.	24	Oral
	Hasta: 1.4 mg/kg/día no exceder 150mg/día		
Valsartan	Niños 1-5 años de edad: 0.4-3.4 mg kg/día	24	Oral
	6-16 años: DI: 1.3 mg/kg/día. < 2.7 mg/kg/día		Oral
<b>Beta bloqueadores</b>			
Metoprolol	Niños: DI: 0.1-0.25 mg/kg dosis, cada 12 horas. No exceder 12.5-25 mg hasta dosis máxima 1-2 mg/kg/dosis cada 12 horas. No exceder 100 mg.		Oral
Carvedilol	Niños: DI: 0.1 mg/kg/día cada 12 horas, no exceder 3.125 mg, hasta dosis diaria máxima de 0.8-1 mg/kg/día. No exceder 25 mg		Oral

**Agradecimientos:**

Al profesor Giuseppe Remuzzi por su permiso para adaptación de la figura 1 y al profesor Hernán Trimarchi por el aporte realizado en este trabajo

**REFERENCIAS**

- Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(3):342-370.
- Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012;2(2):139-274. doi:10.1038/kisup.2012.9.
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415-426.
- Chopra B, Tomas L. Nephrotic Syndrome. *Hosp Med Clin.* 2014;3(2):e245-e254.
- Jiang M, Xiao Z, Rong L, Xu Y, Chen L, Mo Y, et al. Twenty-eight-year review of childhood renal diseases from renal biopsy data: a single centre in China. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(12):1003-1009.
- Prasad Yadav S, Shankar Shah G, Prakash Mishra O, Baral N. Pattern of Renal Diseases in Children: A Developing Country Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(2):371-376.
- Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):965-974.

8. Piedrahita Echeverry VM, Prada Meza MC, Vanegas Ruiz JJ, Echeverry CV, Serna Higueta LM, Serrano Gayub AK. Causas de enfermedad renal crónica en niños atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, entre 1960 y 2010. *Iatreia*. 2011;24(4):347-352.
9. Gastelbondo Amaya R, Pombo L, Bejarano R, Diago J. Etiología y estado actual de la insuficiencia renal crónica (IRC) en pediatría. *Rev Col Ped*. 1998;33(1):9-13.
10. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JCF, Van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literatura. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1241-1246.
11. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):6-33.
12. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1040-1044.
13. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(3): CD001533. doi:10.1002/14651858.CD001533.pub5.
14. Atehortúa Baena PS, Piedrahíta Echeverry V, Vanegas Ruiz JJ, Vélez Echeverri C, Serna Higueta LM, Serrano Gayubo AK, et al. Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, entre enero de 1960 y diciembre de 2009. *Iatreia*. 2013;26(2):127-135.
15. Pasini A, Aceto G, Ammenti A, Ardissino G, Azzolina V, Bettinelli A, et al. Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):91-101.
16. Samuel S, Scott S, Morgan C, Dart A, Mammen C, Parekh R. The Canadian Childhood Nephrotic Syndrome (CHILDNEPH) project: overview of design and methods. *Can J Kid H Dis*. 2014;1:1.
17. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2019 febr.;66(1):73-85.
18. Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutations spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):844-56.
19. Greenbaum L; Benndorf R; Smoyer W. Childhood nephrotic syndrome--current and future therapies. *Nat. Rev. Nephrol*. 2012;8(8):445-458.
20. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int*. 2014;85(5):1030-8. doi:10.1038/ki.2014.48.
21. Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013;84(1):206-13. doi:10.1038/ki.2013.93.
22. Rheault MN. Nephrotic and Nephritic Syndrome in the Newborn. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):605-18. doi:10.1016/j.clp.2014.05.009.
23. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Genetic Testing Registry (GTR) [citado 2017 nov.]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>.
24. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int*. 2013;84(1):34-44.
25. Ruebner RL, Copelovitch L, Evageliou NF, Denburg MR, Belasco JB, Kaplan BS. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):863-869.
26. Ganguli A, Sawinski D, Berns JS. Kidney diseases associated with haematological cancers. *Nat. Rev Nephrol*. 2015;11(8):478-490.
27. Woodrick R, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011;7(11):639-652.
28. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Biologic Age. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):751-66. doi:10.1016/j.rdc.2013.05.004.
29. Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat. Rev. Nephrol. Nat Rev Nephrol*. 2015;11(10):610-25.
30. Grahammer F, Benzing T, Huber TB. New insights into mechanisms of glomerular injury and repair from the 10th International Podocyte Conference 2014. *Kidney Int*. 2015;87(5):885-93. doi: 10.1038/ki.2015.5..
31. Welsh G, Saleem M. The podocyte cytoskeleton—key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):14-21. doi:10.1038/nrneph.2011.151.
32. Grahammer F, Schell C, Huber TB. The podocyte slit diaphragm—from a thin grey line to a complex signalling hub. *Nat. Rev. Nephrol*. 2013;9(10):587-598.
33. Perico L, Conti S, Benigni A, Remuzzi G. Podocyte-actyne dynamics in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(11):692-710.
34. Vivarelli M, Masella L, Rugiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):332-345.
35. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol*. 2016 ;183(2):166-74.
36. D'Agati VD., Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of Histologic Variants in FSGS Clinical Trial with Presenting Features and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):399-406. doi:10.2215/CJN.06100612.
37. Li F, Zheng C, Zhong Y, Zeng C, Xu F, Yin R, et al. Relationship between Serum Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Level and Steroid Responsiveness in FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1903-1911.
38. Couser W. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):1-15.
39. Ayalon R, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):31-9.
40. Ruggenenti P, Fervenza F, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):563-579.
41. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(8):1409-1418.
42. González LE, Gastelbondo AR, Meza AL. Síndrome Nefrótico en: *Pediatría práctica*. Bogotá: Universidad El Bosque; 2014.
43. Trimarchi H, Duboscq C. Proteinuria: A Cross Road Where the Complement and the Plasminogen-plasmin Systems Meet. *J Integ Nephrol Androl*. 2016;3(2):37-47.
44. Trimarchi H. Plasmin, urokinase plasminogen activator receptor and amiloride in the nephrotic syndrome. *Argentina: Hospital Británico de Buenos Aires*; 2015.
45. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode

- and the first relapse. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x.
46. Wei CC, Yu IW, Lin HW, Tsai AC. Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(8):681-8.
  47. Eneman B, Levtchenko E, Heuvel VBD, Van Geet C, Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(8):1267-79.
  48. Alshami A, Roshan A, Catapang M, Jöbbsis JJ, Kwok T, Polderman N, et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(10):1897-1905.
  49. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404-8. doi:10.1136/archdischild-2015-308924.
  50. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):47-54.
  51. Tsampalieros A, Gupta P, Denburg ML, Shults J, Zemel BS, Mostoufi-Moab S, et al. Glucocorticoid Effects on Changes in Bone Mineral Density and Cortical Structure in Childhood Nephrotic Syndrome. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):480-488.
  52. El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM. Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(2):142-147.
  53. Banerjee S, Basu S, Sen A, Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(11):2063-2070.
  54. Fu HD, Qian GL, Jiang ZG. Comparison of second-line immunosuppressants for childhood refractory nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Investig Med.* 2016;65(1):1-7.
  55. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalagahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1363-1367.
  56. Taner Elmas A, Imaz Tabel Y, Nalbantoglu Elmas Ö. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(4):1047-1055.
  57. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72(12):1429-47.
  58. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1383-1390.
  59. Jahan A, Prabha R, Chaturvedi S, Mathew B, Fleming D, Agarwal I. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):1961-7.
  60. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(12):2253-2265.
  61. Tullus K, Marks SD. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(7):1001-1009.
  62. Takei T, Nitta K. Rituximab and minimal change nephrotic syndrome: a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15(5):641-647.
  63. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):193-202.
  64. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maignel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2416-2423.
  65. Trachtman H, Gipson DS, Somers M, Spino C, Adler S, Holzman L. Randomized Clinical Trial Design to Assess Abatacept in Resistant Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017;3(1):115-121. doi:10.1016/j.ekir.2017.08.013.
  66. Trimarchi H. Abatacept and Glomerular Diseases: The Open Road for the Second Signal as a New Target is Settled Down. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2015;9(1):2-14.
  67. Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, Radeva M, Gassman J, Stein DT. Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the Font clinical trial group. *BMC Nephrology.* 2015;16:111.
  68. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):835-841.
  69. Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri GM. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroiddependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013319.
  70. Basu B. Ofatumumab for Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1268-70.
  71. Bonanni A, Bertelli E, Moscatelli A, Lampugnani E, Bodria M, Ravani P, et al. Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(4):1146-1148.
  72. Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(1):34-53.
  73. Geier P, Strojil J, Kutrova K, Potomkova J, Feber J. Diuretics for treating oedema in nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;9: CD008665. doi:10.1002/14651858.CD008665.
  74. Kister de Toledo LA, Beisl Noblat AC, Do Nascimento HFI, Araújo L, Noblat CB. Economic evaluation of human albumin use in patients with nephrotic syndrome in four Brazilian public hospitals: pharmaco-economic study. *Sao Paulo Med J.* 2017; 135(2):92-9.
  75. Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;1;60(13):1330-5.
  76. Pradel V, Tardieu S, Micallef J, Signoret A, Villano P, Gauthier L, et al. Use of albumin in three French university hospitals: is prescription monitoring still useful in 2004?. *Pharmacoeconomic Drug Saf.* 2007;16(1):79-85.
  77. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1281-92.
  78. Hughes HK, Kahl L. *Manual Harriet Lane de pediatría.* 20.a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
  79. Silvey M, Brandão LR. Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients. *Front. Pediatr.* 2017;5:146.
  80. Dasi Carpio M. Trastornos trombóticos de la coagulación: trombosis y tratamiento antitrombótico en niños. *An Pediatr Contin.* 2007;5(4):189-96 189.
  81. Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Anticoagulation and Thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(3 Suppl 1):S77-88.

82. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.
83. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, Martinez D, Williams S, Van Ommen CH, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1199-1207.
84. Ramiz S, Rajpurkar M. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2018;65(3),495-507.
85. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):9-14.
86. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-9. doi:10.1038/ki.2014.31. .
87. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):357-362.
88. Fan J, Li Z, Wu T, Chen H. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;3:CD005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.
89. Chauhan A, Paunekar P. Update on pediatric hyperlipidemia. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(2):252-258.
90. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statins in children. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):857-62.
91. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C, PharmD BS. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. *Pediatrics*. 2007;119(2):370-80.
92. Braamskamp MJ, Wijburg FA, Wiegman A. Drug Therapy of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Drugs*. 2012;72(6):759-72.
93. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(5):457-462.
94. Saland J, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78(11):1154-63. doi:10.1038/ki.2010.311.
95. Kogon AJ, Pierce CB, Cox C, Brady TM, Mitsnefes MM, Warady BA. Nephrotic-range proteinuria is strongly associated with poor blood pressure control in pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85(4):938-44. doi:10.1038/ki.2013.352.
96. Sharma B, Saha A, Dubey NK, Kapoor K, Anubhuti, Batra VV. Endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):704-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.
97. Soto-Rivera CL, Agus MS, Sawyer JE, Macrae DJ. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Chronic Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3 Suppl 1):S59-68.
98. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. doi:10.1093/cid/cit816.
99. Chi C, Patel P, Pilishvili T, Moore M, Murphy T, Strikas R. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease. U.S: Department of Health & Human Services; 2012.
100. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo T, Navarro Gómez ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *Anales de Pediatría(Barc)*. 2012;75(6):413.e1-413.e22.