

Síndrome Nefrótico en Pediatría

MARIO H. ENCINAS ARANA*

INTRODUCCION

El término síndrome nefrótico (SN) es aplicable a cualquier condición clínica con proteinuria masiva, hipoproteinemia, hiperlipidemia y edema (1). Consiste en un desorden de permeabilidad selectiva que puede ser primario (85-90%) o secundario (10-15%) en el contexto de una enfermedad sistémica. En niños la variedad de SN más frecuente es aquella caracterizada por cambios histológicos mínimos en el glomérulo con el microscopio de luz: síndrome nefrótico a cambios mínimos (SNCM) y con respuesta a la corticoterapia o corticosensible (2,3). Los niños con SN resistente a los esteroides pueden tener diferentes patrones histológicos que incluyen a la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) y la mayor diferencia se observa en la progresión de la GEFS a la enfermedad renal terminal, lo cual raramente ocurre en el SNCM. Sin embargo, existe consenso en englobar ambas patologías dentro del síndrome nefrótico idiopático (SNI) y a clasificar a los pacientes según la respuesta a los esteroides y al patrón histológico (4,5).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del SN en pediatría es de 2 a 7 x 100 000 en la población general, y la prevalencia en niños menores de 16 años de edad es de 15 x 100 000 habitantes con una prevalencia acumulativa de 15,7 por 100 000 niños. Un niño en seis mil desarrolla SN (5). La Asocia-

ción Internacional para el Estudio de las Enfermedades Renales (AIER), reportó 471 niños en los cuales el 78,1% con SN primario respondió a la corticoterapia y de estos el 91,8% tuvieron histología de cambios mínimos. El SN suele aparecer principalmente en niños de 2 a 8 años con una máxima incidencia de los 3 a los 5 años de edad (1). El 80% son menores 6 años al momento de la presentación con una media de 2,5 años para el SNCM y de 6 años para la GEFS (2). Los varones son afectados más frecuentemente que las niñas, en una proporción de 1.8:1 aunque en adultos la proporción es igual. La incidencia familiar es del orden del 3,35% y existe una predisposición genética y factores ambientales determinantes en la distribución racial de esta enfermedad (6). Hay reportes de proteinuria estacional con sensibilidad al polen en pacientes previamente sanos (7). Además numerosos investigadores han encontrado que la atopía ocurre de 34 a 60% de los niños con SNCM con concentraciones muy altas de IgE (más de 1500 UI/l) asociado a frecuentes recaídas (7,8).

HISTOLOGÍA

Microscopio de luz: Es imperativo realizar varios cortes de cada biopsia y prepararlas adecuadamente ya que de no ser así las lesiones focales podrían perderse. Los podocitos citoplasmáticos aparecen edematosos o vacuolados. No se observa proliferación celular ni cambio de la matriz mesangial ni en asas vasculares. Striker sostiene que en su experiencia no ha observado que sus pacientes hayan progresado de cambios mínimos a cualquier enfermedad esclerosante o proliferativa (4). Hay datos recientes donde el incremento del tamaño glomerular sugiere la presencia de lesiones focales (9).

* Pediatra-Nefrólogo
Médico Asistente del Servicio de Nefrología, ISN.

Inmunofluorescencia: El hallazgo característico de esta enfermedad es la ausencia completa de complejos inmunes, fibrina y otros materiales extraños. Algunos autores han descrito la presencia de IgM y C3 en cantidades mínimas. Lo esencial en las lesiones por cambios mínimos es la falta de depósitos en la membrana basal glomerular (MBG) determinando un patrón de inmunofluorescencia negativo ⁽¹⁰⁾.

Microscopio Electrónico: Los cambios a la microscopía electrónica están restringidos a las células epiteliales viscerales del glomérulo y por ello se denominó en algún momento "enfermedad de las células epiteliales" ^(9,11). La anomalía característica del podocito es la completa fusión de los pedicelos, con una homogénea capa de citoplasma de células epiteliales sin interdigitaciones, con citoplasma vacuolado y abundantes organelas describiéndose una transformación microvellosa en la superficie urinaria de dichas células ^(13,15). La lámina rara externa, la lámina densa y la lámina rara interna aparecen normales así como la matriz y las células mesangiales ^(10,12).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico del SN involucra fundamentalmente una base genética predisponente además de presencia de células T anómalas con formación muy aumentada de IL-2 y de sus receptores y finalmente una disminución de la carga polianiónica de la membrana glomerular y aparición de proteinuria masiva ^(13,14).

1. Antígenos del Complejo de Mayor Histocompatibilidad (CMH)

Se han descrito marcadores genéticos del CMH en el cromosoma 6, para el SNCM tanto corticosensible como corticoresistente, con un aumento en la frecuencia de ciertos antígenos como HLA-B12, HLA-B8 y HLA-B27 aunque ninguno de estos tiene un valor predictivo sobre la remisión o recaídas. Se señala una asociación significativa entre el SN corticosensible y el HLA-

DR7. En los pacientes corticoresistentes, la única asociación significativa fue la combinación DR3/DR7. Otros alelos aparecen como protectores, así la presencia de DR2 y el DR4 reduciría riesgo de desarrollar la enfermedad en los portadores DR7+ ⁽¹⁵⁾.

2. Inmunofisiopatología

Se sugiere un mecanismo inmune relacionado a atopía (asma y eczema), variación estacional de las recaídas, susceptibilidad al neumococo, respuesta a los corticoides, a la ciclofosfamida y ciclosporina A, enfermedad de Hodgkin, y sarampión. Sobre estos conceptos, Shaloub ⁽¹⁴⁾ sugirió que el SNCM estaba causado por una linfoquina glomerulotóxica circulante producida por reservorios de células T aberrantes que activadas en el intersticio glomerular elaboran citoquinas (IL-1, IL-2), las que causarían aumento de la permeabilidad glomerular dando origen a la proteinuria. En la fase de recaída, hay un descenso de la IgG e IgA con elevación de la IgM y de la IgE ^(16,17).

3. Alteración de la barrera glomerular de filtración

El defecto funcional de la barrera glomerular causante de la proteinuria en el síndrome nefrótico corticosensible está mediado por linfoquinas, producidas por los linfocitos T activados a lo largo del desarrollo de la recaída (IL-2 y su receptor) las que elaboradas por células mononucleares activadas digerirían el proteinglucano heparansulfato, ocasionando una eliminación aumentada de glucosa-aminoglucano y de heparansulfato, que se normaliza con la remisión del cuadro. Se describe además una reducción de la carga normal de la barrera aniónica que puede ser neutralizada por sustancias de alta carga catiónica. El radio y la densidad de los poros moleculares están disminuidos ^(18,19).

4. Fisiopatología del edema:

Se involucran simultáneamente los mecanismos de underfill y de overflow. Su aparición en

el SNCM se objetiva cuando la albúmina sérica es inferior a 2 g/dl, y tanto la ascitis como el derrame pleural aparecen cuando la albuminemia es inferior a 1,5 g/dl (^{20,24,26}).

- a. Hipótesis underfill o alteración del Equilibrio de Starling: Hay un aumento de las pérdidas urinarias de albúmina y el porcentaje del catabolismo renal de esta misma está muy elevado. Si bien en circunstancias normales el hígado es capaz de aumentar la síntesis de albúmina en un 300%, en el SNCM la recaída no logra contrarrestarlo. La hipoalbuminemia produce una disminución de la presión oncótica plasmática, favoreciendo el paso de líquido al espacio intersticial dando lugar a una situación de hipovolemia, lo que aumentaría la reabsorción renal de sodio y agua (cuando la presión oncótica es inferior a 8 mmHg siendo lo normal 25 mmHg), originando una reducción de la presión hidráulica intraglomerular, con la subsiguiente vasoconstricción de la arteriola eferente (^{19,21}).
- b. Hipótesis overflow, retención renal primaria de sodio: Algunos síndromes nefróticos tienen aumentada la volemia, sugiriendo que la retención de sodio/agua no es secundaria a la depleción intravascular, sino más bien a una alteración renal primaria, que daría lugar a una reabsorción inadecuada por alteraciones intrarrenales, factores hormonales circulantes o por efectos nerviosos; aunque los mecanismos y zonas tubulares afectadas aún están por determinar (²²).

DIAGNÓSTICO

Clínica.-

El inicio está determinado por el desarrollo de edema progresivo y proteinuria selectiva. Ocasionalmente hipertensión arterial (HTA) y retención nitrogenada. Los eventos precipitantes son desconocidos salvo la asociación con reacciones alérgicas (^{23,24}).

Signos vitales:

- A. Presión arterial normal o incrementada: Se describe un 20% de pacientes con HTA leve y transitoria en el SN. También se reporta hipotensión ortostática (^{24,25}).
- B. Temperatura: Normal, a menos que coexista una infección.
- C. Frecuencia cardíaca: Taquicardia secundaria a disminución del volumen intravascular por disminución de la presión oncótica o por insuficiencia cardíaca congestiva.
- D. Frecuencia respiratoria: Incrementada si hay edema masivo con efusión pleural, embolia pulmonar, ascitis, gasto cardíaco disminuido o insuficiencia cardíaca congestiva (^{26,27}).

Examen físico:

- E. Edema: El edema ocurre de dos a cuatro semanas del inicio de la proteinuria y es inicialmente blando y matutino con tendencia progresiva y generalizada (fascies abotagada) (²⁸).
- F. Clínica cardiovascular: Los ruidos cardíacos disminuidos de intensidad podrían significar derrame pericárdico y si están incrementados pueden relacionarse a edema pulmonar. Los pulsos periféricos pueden ser difíciles de localizar por el edema.
- G. Clínica respiratoria: La dificultad respiratoria si ocurre está asociada al edema severo o edema pulmonar. También puede indicar neumonía. El tromboembolismo ha sido reportado en el 30% de los pacientes con SN y un tercio de ellos desarrollan embolismo pulmonar.
- H. Clínica gastrointestinal: Puede observarse diarrea secundaria al edema de la mucosa intestinal o proceso infeccioso intercurrente. El dolor abdominal refleja edema de la pared intestinal o irritación del plexo mesentérico (²⁴). La rigidez de la pared abdominal podría significar peritonitis. Ackerman reportó hepatomegalia en el 50% aproximadamente de los niños hospitalizados por SN y esplenomegalia en cuatro de once pacientes en dicha serie (²⁸).

I. Clínica genitourinaria: Puede haber edema escrotal, vulvar y en algunos casos linfedema. Ocasionalmente se puede observar hidrocele ⁽²⁹⁾.

Laboratorio.-

A. Hematología: Puede ocurrir leucocitosis secundaria a infección y anemia por déficit de eritropoyetina. La prolongación del tiempo de sangría se ve en los estados de hipercoagulabilidad. El promedio de velocidad de sedimentación glomerular (VSG) está reportado en 67 mm/hr ⁽³⁰⁾.

B. Inmunoglobulinas: La concentración plasmática de IgG e IgA está disminuida y la IgM elevada. Hay un 25% de pacientes con niveles elevados de IgE ⁽³¹⁾.

C. Bioquímica: La hiponatremia es secundaria al incremento del agua corporal total por secreción de la hormona antidiurética (ADH) en respuesta a la disminución de la presión oncótica y del volumen intravascular. Un incremento de la urea y creatinina puede ser notado si hay hipovolemia. Hay disminución de las proteínas séricas con albúmina inferior a 2,5 g/dL con edema, hipovolemia, hipotensión ortostática, hiperlipidemia e incremento de la toxicidad de drogas ligada a albúmina. La hiperlipidemia parece ser el resultado de tanto sobreproducción como disminución del catabolismo de las b-lipoproteínas. Los valores para hipercolesterolemia son de 300 mg/dL. Las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos están precozmente elevados con incrementos variables en VLDL, LDL y fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia. Los valores de HDL son usualmente normales ⁽³²⁾. El calcio total plasmático está disminuido aunque el calcio ionizado es normal.

D. Examen de orina: La proteinuria en rango nefrótico es la presencia de más de 1g/l en una muestra de orina de 24 horas, la cual se correlaciona con una proteinuria mayor de 40 mg/m²SC/hora o relación proteína/creatinina en orina al azar > 2 (Tabla 1). Se describe la presencia casi exclusiva de albúmina (más del

85%) y débiles trazas de globulinas beta, alfa 1 y 2. La hematuria microscópica está presente en el 23% de los pacientes con SN no complicado pero puede ser indicativo de otras enfermedades glomerulares, junto con la presencia de cilindros hemáticos. Un nivel de 1384 nmol de creatinuria tiene una sensibilidad de 45% y una especificidad del 92% en el diagnóstico de SNCM ^(11,33).

Tabla 1. Grados de proteinuria.

Sujetos	proteína/creatinina (Orina al azar)
Normal < 2 años	< 0,5
Normal > 2 años	< 0,2
Proteinuria leve	0,2 a 0,5
Proteinuria moderada	0,5 a 2
Proteinuria severa	> 2

E. Serología: Debe descartarse secundarismo solicitando C3, células LE, ANA, ANCA, AgsHB, VDRL. Los niños con SNI tienen generalmente títulos de ASO < 100. Un título > 100 lleva a la consideración de otra enfermedad renal ⁽³⁴⁾.

Estudio por imágenes.-

Ecografía renal: Permite determinar la estructura y tamaño de los riñones y descartar obstrucción. Asimismo determina la presencia de dos riñones previo a la biopsia.

Radiografía de tórax: Debe solicitarse en pacientes con síntomas de edema pulmonar insuficiencia cardíaca congestiva o de infección como neumonía. Puede observarse cardiomegalia, infiltrados difusos o parahiliares o efusión pleural con insuficiencia cardíaca congestiva. Debe descartarse también TBC pulmonar.

Diagnóstico diferencial.-

Está dirigido al planteamiento de secundarismo como son colagenopatías (lupus

eritosomatoso sistémico (LES), etc.) vasculitis (púrpura de Henoch-Schönlein), enfermedad de Wegener, panarteritis nodosa, etc., amiloidosis, síndrome urémico hemolítico, nefropatía por VIH, diabetes mellitus, lúes congénita entre otros.

Complicaciones.-

El rango de mortalidad para SN es del 1 a 2%. Se señalan como complicaciones:

- A. Infecciones: El SN durante las recaídas tiene una susceptibilidad incrementada a las infecciones bacterianas severas en un 8%, debido al descenso de la inmunoglobulinas, la deficiencia proteica, la terapia inmunosupresora, la menor perfusión esplénica por hipovolemia y la pérdida de un componente del complemento (factor B-properdina) que opsoniza determinadas bacterias⁽³⁰⁾. La peritonitis primaria es la infección más frecuente sin dejar de lado las infecciones pulmonares, cutáneas, urinarias, meningoencefalitis y sepsis^(24,41). El *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal más frecuente pero también pueden encontrarse bacterias gram-negativas y *Haemophilus*^(35,36). Entre el 15 y 50 % de cultivos de líquido peritoneal son negativos. Los principales síntomas de esta complicación son dolor abdominal, fiebre, irritabilidad peritoneal, náuseas y vómitos. Los esquemas de tratamiento varían según los centros hospitalarios especializados recomendándose penicilina asociada a un aminoglucósido o cefalosporina de tercera generación. Goresek⁽³⁷⁾ reportó en una serie de 214 casos nefróticos, 62 episodios de peritonitis en 37 pacientes (17%) y en otra serie de 351 niños seguidos durante 10 años se hallaron 24 episodios de peritonitis en 19 pacientes (6% de los casos). En un tercer grupo de 399 niños se reportó un 5,5% de casos de peritonitis primaria. Un estudio retrospectivo en 34 pacientes en el ISN mostró como complicaciones más frecuentes celulitis, peritonitis, ITU, pansinusitis entre otros observándose que la desnutrición jugó un rol importante ya que las complicaciones eran llamativamente más frecuentes en aquellos con actividad sin tratamiento, que los activos con corticoterapia de quienes supuestamente su estado inmunológico estaría más comprometido⁽³⁸⁾.
- B. Trastornos tromboembólicos: Addis en 1948 describió a la asociación de hipercoagulabilidad y el síndrome nefrótico. Kendall y colaboradores encontraron niveles elevados de fibrinógeno, factores V, VII VIII y X, trombocitosis moderada y generación acelerada de tromboplastina en el adulto nefrótico. Almagro y otros, por su parte estudiaron 20 niños nefróticos en recaída y a excepción de un caso todos presentaron alteraciones de la coagulación y la función plaquetaria⁽³⁹⁾. La hiperfibrinogenemia fue el hallazgo más frecuente y en 22% mostró trombocitosis. La trombosis de la vena renal es la complicación tromboembólica más frecuente en el nefrótico. La trombosis de la arteria renal es muy rara aunque hay reportes de trombo pulmonar además de la femoral, mesentérica, axilar, oftálmica, carótida y cerebral. El 80% de los nefróticos tienen niveles bajos de antitrombina III asociado a la mayor frecuencia de tromboembolismo^(43,45). También se describe disminución de la alfa-2 antiplasmina y la proteína S libre en el 50% de los casos.
- C. Hipovolemia: Clásicamente se planteó que el SN se acompaña de hipovolemia, sin embargo un 50% de pacientes son euvolémicos, 35% hipovolémicos y un 15% hipervolémicos. Asimismo se puede clasificar a los pacientes nefróticos en dos grupos: uno vasoconstrictor con alta actividad de renina plasmática, hipovolemia y hematocrito elevado y el otro con hipervolemia, hematocrito bajo y supresión de la actividad de renina.
- D. Insuficiencia renal aguda idiopática reversible: Es consecuencia de una disminución importante de la volemia, trombosis bilateral de las venas renales, pielonefritis, HTA severa o disfunción inducida por drogas. Esta condición clínica de falla renal visto en

SNCM ha sido evidenciada en anasarca, proteinuria masiva, y oliguria (39,42,44).

TRATAMIENTO

Principios generales.-

Dieta: Se recomienda reposo, restricción hídrica y una dieta declorurada, normoproteica e hipercalórica. Hay reportes que sostienen que un aporte proteico adicional en la dieta no incrementa significativamente la concentración de albúmina plasmática (10) Las dietas bajas en proteínas disminuyen la albuminuria pero tienen un alto riesgo de desnutrición. En caso de hipocalcemia adicionar carbonato de calcio a dosis de 50-100 mg/Kg/d (46,47).

Antibióticos: Es necesario investigar cualquier foco infeccioso potencial o evidente. Considerar peritonitis, sepsis y las celulitis por infecciones estreptocócicas o estafilocócicas. Se recomienda la utilización profiláctica de penicilina oral en todo niño con ascitis severa. Debe considerarse además la posibilidad de problemas otorrinolaringológicos, dérmicos, caries dental, ITU y parasitosis intestinal (48,50).

Diuréticos: Pueden utilizarse diuréticos además de la restricción de sal (49). Se recomienda furosemida (1-5 mg/Kg/d) o hidroclorotiazida (2-5 mg/Kg/d) posiblemente combinado con un ahorrador de potasio como espironolactona (1-2 mg/Kg/d) o amiloride (0,3-0,5 mg/Kg/d). Hay experiencia del uso de manitol en el edema refractario (51,52).

Infusiones de albúmina: El manejo incluye albúmina humana 0,5 a 1 g/Kg o plasma 10 mL/Kg en 2 horas conjuntamente con furosemida a 3 mg/Kg/d. La precaución está relacionada a la sobrecarga de volumen y precipitar un edema agudo de pulmón.

Presión arterial: El niño con SN es usualmente normotenso. La hipertensión puede reflejar hipervolemia o excesiva respuesta vasoconstrictora en respuesta a hipovolemia. La HTA puede también ser sugestivo de glomerulonefritis.

Tratamiento Farmacológico (Protocolo Servicio Nefrología ISN).-

Está tipificado de acuerdo a la respuesta a esteroides y al patrón histológico (Tabla 2):

Tabla 2. Definiciones

Remisión: excreción urinaria de proteínas 4 mg/m²/h o ASS***(-) en tres días consecutivos.

Recaída: excreción urinaria de proteínas > 40 mg/m²/h o ASS = ++ o más en tres días consecutivos habiendo estado previamente en remisión.

Recaedor frecuente: dos o más recaídas en 6 meses tras la respuesta inicial o 4 o más recaídas en cualquier período de 12 meses.

Corticodependiente: recaída durante el tratamiento con esteroides o a los 14 días de suspenderlo.

Corticorresistente: no respuesta a pesar de 4 semanas con prednisona a dosis de 60 mg/m²/día.

Esquema estándar:

- Prednisona 60 mg/m²/día por 4 semanas, seguido de
- Prednisona 40 mg/m² interdiario por 4 semanas

Esquema Alargado:

- Prednisona 60 mg/m²/día por 6 semanas seguido de
- Prednisona 40 mg/m² interdiario por 6 semanas

Esquema Acortado:

- Prednisona 60 mg/m²/día hasta obtener en 3 muestras consecutivas de orina la negativización de proteinuria seguido de
- Prednisona 40 mg/m²/interdiario hasta la normalización de niveles de albúmina sérica

1. En el primer episodio se recomienda el esquema alargado.
2. En el recaedor infrecuente, la tendencia actual es el esquema acortado.
3. En el recaedor frecuente y en el corticodependiente se indica.

Prednisona 40 mg/m²/interdiario asociado a un inmunosupresor.

- Ciclofosfamida 2-3 mg/kg/d; dosis acumulativo entre 180-270 mg/Kg.
- Clorambucil 0,15-0,2 mg/Kg/d dosis acumulativa 9-18 mg/Kg.

- Ciclosporina 2-5 mg/Kg/d, luego de no haber respuesta a los anteriores.
4. En corticoresistente existen dos posibilidades:
- Pulsoterapia triple con metilprednisolona/ prednisona/agente alquilante
 - Ciclosporina A + Prednisona ^(48,50, 52, 54).

PRONÓSTICO

El seguimiento en niños con SN ha sido estudiado en forma extensa. Es recomendable al alta controles semanales que incluye peso, talla, PA y determinación de proteinuria en orina de 24 horas, relación proteína/ creatinina o el ácido sulfosalicílico -ASS- (Tabla 3), y puede realizarse cada 15 días. Debe completarse el seguimiento con parámetros bioquímicos como urea, creatinina, calcio, albúmina y colesterol. En el caso de uso de ciclofosfamida y clorambucil debe realizarse un recuento leucocitario periódico. Considerar toda intercurrentia infecciosa y tratarla. En muchos niños se observa la remisión completa después de la terapia esteroidea considerando además las múltiples exacerbaciones de la enfermedad. Más del 70% de los niños han tenido uno o más episodios de síndrome nefrótico. Los cambios de los podocitos rápidamente reversionen a una apariencia normal posterior a la corticoterapia coincidiendo con la desaparición de la proteinuria ^(15,53).

Tabla 3. Estimación semicuantitativa de la proteína urinaria por el test de precipitación de ácido sulfosalicílico.

Grado de turbidez	Interpretación
- No turbidez	(-)
- Leve turbidez	Trazas (20 mg/dL)
- Turbidez sin formación de gránulo	1+ (50 mg/dL)
- Turbidez con formación de gránulo	2+ (200 mg/dL)
- Turbidez con floculación y formación de gránulo	3+ (500 mg/dL)
- Proteína precipitada	4+ (1000 mg/dL) ó más

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrat T, Avner E, Harmon W. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams & Wilkins 4° ed 1999.
2. Sellarés V. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. Harcourt Brace España 1998.
3. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr 1981; 98: 561-4.
4. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P et al. Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. Textbook of Clinical Nephrology 2° ed Oxford University Press 1997.
5. Schlesinger P, Sultz H, Mosher W et al. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. Am J Child Dis 1968; 116: 623-32.
6. Sharples P, Poulton J, White R. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians community. Arch Dis Child 1985; 60: 1014-7.
7. Hardwicke J, Scootill J, Squire J et al. Nephrotic syndrome and pollen sensitivity. Lancet 1959; 1: 500-2.
8. Meadow S, Sarsfield J. Steroid responsive Nephrotic Syndrome and Allergy: Clinical Studies. Arch Dis Child 1981; 56: 509-16.
9. Striker G, Striker L, D'Gati V. The Renal Biopsy major problems in pathology 3rd. W.B. Saunders Company 1997.
10. Bordes W. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. Kidney Int 1988; 34: 419.
11. Gordillo G. Nefrología Pediátrica. Mosby Doyma Libros 1996.
12. Churg J, Aviv R, White H. Pathology of the Nephrotic Syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet 1970; 1: 129.
13. Ortiz A. Factores de permeabilidad vascular en el síndrome nefrótico idiopático. Rev Esp Pediatr 1999; 55: 4-8.
14. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int 1998; 159-65.
15. Tune B, Mendoza S. Treatment of the Idiopathic Syndrome: regimens and outcome in Children and Adults. J Am Soc Nephro 1977; 8(5).
16. Nash M, Edelmann C, Berstein J et al. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity, and focal glomerular sclerosis. Pediatric Kidney Disease. Little Brown and Co 1992.
17. Sibley R, Mahan J, Mauer M et al. A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. Kidney Int 1998; 27: 544-52.
18. Tune B, Lieberman E, Mendoza S. Steroid-resistant nephrotic: A treatable disease. Pediatr Nephrol 1996; 10: 772-8.
19. Alon, U. Pediatrics Nephrology. Pediatr Clin North Am 1995; 40(6).
20. Donckerwolke R, Vande Walle J. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int 1997; 51(Suppl58): S72-S74.

21. Kassirer J. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983; 24: 561-3.
22. Málaga S, Sánchez M, Santos Rodríguez F: Síndrome Nefrótico en la infancia: características clínicas, terapéuticas y evolutivas en 100 casos. *An Esp Pediatr* 1999; 31: 220-4.
23. Shaloub R. Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disease of T cells function. *Lancet* 1974; 2: 566-0.
24. Adhikari M, Coovadia H. Abdominal Complications in black and Indian children with nephritic syndrome. *S Afr Med J* 1993; 83: 253-6.
25. Yamamauch H & Hopner J Jr. Hypovolemic shock of hypertension as a complication in nephrotic syndrome. Report of ten cases. *Ann Intern Med* 1964; 60: 242.
26. Hoyer P, Gonda S, Barthels M et al. Thromboembolic complications in children con nephrotic syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1986;75: 804-10.
27. Ludmerer KM & Kissane JM. Nephrotic syndrome, nephromegaly, renal hyperfiltration and sudden death in diabetic woman (clinicopathologic conference) *Am J Med* 1995; 99: 563-72.
28. Ackerman Z. Ascites in nephrotic syndrome. Incidence, patient's characteristics and complications. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 31-4.
29. Welch T, Gianis J & Sheldon C. Perforation of the scrotum complications nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 113: 336-7.
30. Eustace S, Campbell E, Fenell J et al. Erythrocyte sedimentation in nephrotic syndrome. *Ir J Med Sci* 1988; 157: 380-2.
31. Vara M. Protocolo diagnóstico del síndrome nefrótico idiopático. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 99-13.
32. Appel G, Blum C, Chien S et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome; relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity. *N Engl J Med* 1985;312:1544-8.
33. Trachtman H, Cauthier B, Frank R et al. Increased urinary nitrate excretion in children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1996; 128: 173-6.
34. Heymann W, Boxerbaum B & Makker S. Value of antistreptolysin O titers for differential diagnosis of renal diseases. *Int J Pediatr Nephrol* 1980; 1: 4-9.
35. Markenson DS, Levine D & Schacht R. Primary peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 407-9.
36. Kassirer J. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983; 24: 561-3.
37. Gorenssek M, Lebel M, Nelson J. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988; 81: 849-56.
38. Sakihara G, Encinas M, Mendoza A et al. Complicaciones del Síndrome Nefrótico Idiopático-Servicio de Nefrología. Instituto de Salud del Niño. VI Congreso Peruano de Nefrología. Lima-Perú 1998.
39. Orth S, Ritz E. The nephrotic syndrome *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
40. Greenberg A et al. Primer on Kidney Disease. 2nd ed National Kidney Foundation 1998.
41. Gulati S, Kher V, Arora P et al. Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *P Inf Dis J* 1996; 15(3).
42. Lohman-Adham M, Siegler R, Pysher T. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 76-80.
43. Morales San José. Complicaciones del síndrome nefrótico idiopático. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 20-26.
44. Durán Alvarez S. Complicaciones Agudas del Síndrome Nefrótico. *Rev Cubana Pediatr* 1999; 71: 245-53.
45. Wheeker D, Bernard D. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome. Causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 331.
46. Peña Carrión A. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 14-9.
47. Kala V, Milner L, Javcobs D et al. Impact of tuberculosis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 393-402.
48. Hoson E, Knight J, Willis N et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83: 45-51.
49. Bargman, J. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence -based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S3-16.
50. Kasiasek J, Wyszynski T. Short versus long initial prednisolone therapy for initial episode of nephritic syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84: 8899-993.
51. Agarwal R, Gorski J, Sundblad K et al. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(6).
52. Lewis, Malcon A. Mannitol and furosemide in the treatment of diuretic resistant oedema in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80: 184-5.
53. Gregory M, Smoyer W, Sedman D. Long-term cyclosporine Therapy for Pediatric Nephrotic Syndrome. A clinical and histological analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(4).
54. Constantinescu A, Shah H, Edward F et al. Line Predicting first year relapses in Children with Nephrotic. *Pediatrics* 2000; 105: 492-5.
55. Hogg R, Portmann R, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children. Recommendations from a pediatric nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference of Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment Detection and Elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 5(5).