



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME
NEFRÓTICO Y SU MANEJO TERAPÉUTICO

VALAREZO REYES ERICK ALBERTO
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME
NEFRÓTICO Y SU MANEJO TERAPÉUTICO**

**VALAREZO REYES ERICK ALBERTO
MÉDICO**

**MACHALA
2019**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO Y SU
MANEJO TERAPÉUTICO

VALAREZO REYES ERICK ALBERTO
MÉDICO

JIMENEZ CASTILLO DICKSON FRANCISCO

MACHALA, 04 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA
04 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO Y SU MANEJO TERAPÉUTICO, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.

JIMENEZ CASTILLO DICKSON FRANCISCO
0101091098
TUTOR - ESPECIALISTA 1

CHU LEE ANGEL JOSE
1201780382
ESPECIALISTA 2

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO
0700915085
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 04 de febrero de 2019 - 08:41

Urkund Analysis Result

Analysed Document: UNKURD.docx (D47025354)
Submitted: 1/20/2019 3:07:00 PM
Submitted By: eavalarezo_est@utmachala.edu.ec
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, VALAREZO REYES ERICK ALBERTO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO Y SU MANEJO TERAPÉUTICO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 04 de febrero de 2019


VALAREZO REYES ERICK ALBERTO
0705975373

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria > 3,5 gramos, edema, hipoalbuminemia y dislipidemia. Su incidencia es 2-7 por cada 100.000 niños en todo el mundo. Producido por un defecto en los podocitos y la barrera de filtración glomerular, entre otros factores. Las principales complicaciones son el tromboembolismo, las infecciones y la lesión renal aguda. **OBJETIVO:** Describir la fisiopatología de las principales manifestaciones clínicas en el síndrome nefrótico, y su manejo terapéutico. **MÉTODOS:** Mediante una búsqueda a través de las bases de datos como BIBLIOTECA VIRTUAL EN SALUD, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, HINARI y PUBMED CENTRAL, posteriormente se hizo una revisión de títulos de interés, y finalmente selección de estudios, mediante los criterios de inclusión y exclusión, con un período de 11 años (2008-2019). **DESARROLLO:** La dieta es importante en el tratamiento del síndrome nefrótico, entre ellas la hiposódica, e incluso sin gluten, sin lácteos, y el consumo de los ácidos grasos omega-3 y en países como china el consumo del suero de *Monascus purpureus*. En lo farmacológico en la proteinuria los esteroides, inmunosupresores, la terapia hormonal e incluso los IECA, en el edema el uso de diuréticos, y en la dislipidemia el uso de estatinas, entre otras hipolipemiantes en estudio, actualmente la aféresis de LDL y los inhibidores de PCSK9. **CONCLUSIÓN:** Las principales manifestaciones del síndrome nefrótico son la proteinuria, edema, hipoalbuminemia y dislipidemia, conocer su tratamiento es importante para mejorar la calidad de vida del paciente y evitar recidivas. **PALABRAS CLAVES:** Proteinuria, edema, hipoalbuminemia, dislipidemia, tratamiento.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: The nephrotic syndrome is characterized by proteinuria > 3.5 grams, edema, hypoalbuminemia and dyslipidemia. Its incidence is 2-7 per 100,000 children worldwide. Produced by a defect in the podocytes and the glomerular filtration barrier, among other factors. The main complications are thromboembolism, infections and acute kidney injury. **OBJECTIVE:** To describe the pathophysiology of the main clinical manifestations in the nephrotic syndrome, and their therapeutic management. **METHODS:** Through a search through the databases such as the VIRTUAL HEALTH LIBRARY, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, HINARI and PUBMED CENTRAL, a review of titles of interest was subsequently made, and finally selection of studies, using the criteria of inclusion and exclusion, with a period of 11 years (2008-2019). **DEVELOPMENT:** Diet is important in the treatment of nephrotic syndrome, including low sodium, and even gluten-free, dairy-free, and consumption of omega-3 fatty acids and in countries such as China the consumption of *Monascus purpureus* serum. In the pharmacology of proteinuria, steroids, immunosuppressants, hormone therapy and even ACE inhibitors, in edema, the use of diuretics, and in dyslipidemia, the use of statins, among other hypolipidemic drugs under study, currently the apheresis of LDL and inhibitors of PCSK9. **CONCLUSION:** The main manifestations of the nephrotic syndrome are proteinuria, edema, hypoalbuminemia and dyslipidemia, knowing their treatment is important to improve the quality of life of the patient and prevent recurrence. **KEYWORDS:** Proteinuria, edema, hypoalbuminemia, dyslipidemia, treatment.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	5
DESARROLLO	7
DEFINICIÓN	7
DEFINICIONES EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO	7
CLASIFICACIÓN	8
ETIOLOGÍA	10
EPIDEMIOLOGÍA	11
FISIOPATOLOGÍA	12
PROTEINURIA	12
EDEMA	12
DISLIPIDEMIA	14
TRATAMIENTO PROTEINURIA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO	15
DIETA	16
CORTICOIDES	16
MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES Y BIOLÓGICOS	17
IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)	20
TERAPIA HORMONAL	20
TRATAMIENTO EDEMA	21
DIETA	21
DIURÉTICOS	21
TRATAMIENTO DISLIPIDEMIA	22
DIETA	22
ESTATINAS	23
AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD	23
OTRAS TERAPIAS FUTURAS EN ESTUDIO	25
DIAGNÓSTICO	26
Cuadro Clínico	26
Exámenes de laboratorio	27
Pruebas genéticas	28
COMPLICACIONES	28
Tromboembolismo	28
Infecciones	29
Lesión renal aguda	30

CONCLUSIÓN	30
ANEXOS	31
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	31
BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de proteinuria (adultos: > 3.5 gramos/24 horas en adultos y en niños: > 40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (adultos: < 30 mg/dL, y en niños: ≤ 25 mg/dL), edema, y dislipidemia. El síndrome nefrótico es una enfermedad glomerular común en niños, la incidencia promedio es de 2-7 por cada 100.000 niños en todo el mundo, esta varía según el origen étnico, los factores de riesgo genéticos y ambientales, más común en niños que en niñas, pero en la adolescencia no hay una diferencia significativa en la proporción casos por género. En Ecuador no hay cifras exactas sobre las nefropatías implicadas en el síndrome nefrótico, ya que muchas están relacionadas o son secundarias a otras patologías. Su etiología puede ser idiopática, por enfermedades sistémicas, infecciones (virales, parasitarias, bacteriana), enfermedades hematológicas, inducida por drogas. Su presentación clínica característica es el edema, y otros signos que son producidos por hipoalbuminemia (signo de Muehrcke) y por dislipidemia (xantelasma). Además se puede encontrar HTA, y el cuadro clínico correspondiente enfermedad subyacente al síndrome. En cuanto al diagnóstico, al cuadro clínico se suma la proteinuria, en el cual el gold estándar es la proteinuria en 24 horas, pero debido a la dificultad de la toma de muestra, en especial en los niños, la técnica que más se usa es la tirilla en orina, además existe la proporción proteína/creatinina en orina, que puede ser efectivo para calcular los niveles de proteinuria. Además se debe evaluar la hipoalbuminemia y los niveles de lípidos en sangre, incluyendo exámenes correspondientes a la patología de base. Actualmente también se implementado la realización de pruebas genéticas, las cuales tienen su indicación respectiva. En el tratamiento del síndrome nefrótico, el no farmacológico, la dieta es muy importante, como la restricción de sodio que ha demostrado disminuir los niveles de proteinuria, así como la dieta hipoproteica y nuevos estudios sobre la dieta sin gluten y sin lácteos, y el consumo de ácidos grasos omega-3 y el suero del monascus purpureus, y finalmente la restricción hídrica, en lo farmacológico el fármaco de primera elección son los corticosteroides, los pacientes no responden bien a esta terapia y los niveles de proteinuria no son los deseados, se emplean otros fármacos como los inmunosupresores, los IECA, y actuales como la aféresis e HDL, en el edema nefrótico

han sido útil los diuréticos, incluso asociados a la albúmina, en el manejo de las dislipidemias aunque no es tan frecuente y los estudios sobre la intervención farmacológica son muy limitados, los fármacos de elección son las estatinas, aunque se han realizado pequeñas investigaciones con otros hipolipemiantes. Las principales complicaciones implicadas en el síndrome nefrótico son el tromboembolismo, las infecciones y la lesión renal aguda.

2. DESARROLLO

2.1. DEFINICIÓN

El síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de proteinuria por encima de 3.5 gramos/24 horas en adultos y en niños el rango nefrótico es de $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ o $>1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ (uPCR $\geq 200 \text{ mg/mmol}$), hipoalbuminemia (adultos $< 30 \text{ g/dL}$, en niños $\leq 25 \text{ g/dL}$), edema, y dislipidemia que se asocia a alteraciones como cantidades variables de hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) (1)(2)(3).

Tabla 1: Principales características síndrome nefrótico en niños y adultos

	NIÑOS	ADULTOS
PROTEINURIA	$> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ o $>1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ (uPCR $\geq 200 \text{ mg/mmol}$)	$>3.5 \text{ gramos}/24 \text{ horas}$
HIPOALBUMINEMIA	$\leq 25 \text{ g/dL}$	$< 30 \text{ g/dL}$
EDEMA	SI	SI
hiperlipemia	VARIABLE	VARIABLE

Fuente: J Am Soc Nephrol. 2016. Síndrome nefrótico.
Autor: Erick Valarezo R.

2.2. DEFINICIONES EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

En el síndrome nefrótico hay algunas definiciones las cuales se especifican en la tabla 2.

Tabla 2: Definiciones en el síndrome nefrótico

	DEFINICIÓN
Síndrome nefrótico	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria: Adultos: $> 3.5 \text{ gramos}/24 \text{ horas}$, o uPCR $\geq 200 \text{ mg/mmol}$ o $\geq +++$ en la tira reactiva de orina Niños: $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ o $>1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ - Hipoalbuminemia: $< 30 \text{ g/dL}$ (Otros ($\leq 25 \text{ g/dL}$)) - Edema
Respuesta inicial	Logro de remisión completa dentro de 4 semanas iniciales de terapia con corticosteroides

Resistencia inicial	Ausencia de remisión completa luego de 8 semanas de terapia con corticosteroides
Remisión completa	Por 3 días o más de carácter consecutivo: uPCR: <20 mg/mmol Tira reactiva de orina: <1+
Recaída	Por 3 días consecutivos: uPCR: >200 mg/mmol Tira reactiva de orina: +++ o ++++
Recaída frecuente	> 2 recaídas dentro de los 6 meses posteriores a la recaída inicial, o ≥ 4 recaídas en cualquier período de 12 meses
Dependencia a esteroides	Dos recaídas consecutivas durante la terapia con corticosteroides o dentro de los 14 días después de cesar la terapia
sensible a esteroides	Respuesta al tratamiento administrado diariamente (prednisolona: niños) con una remisión en 4 semanas

Elaborado por Erick Valarezo R.

2.3. CLASIFICACIÓN

El síndrome nefrótico puede ser primario o secundario, de acuerdo a su origen (Ver tabla 3):

Tabla 3: Clasificación del síndrome nefrótico según su origen

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Según la causa	<ul style="list-style-type: none"> · Idiopática (primaria) · Secundaria
Según la edad	<ul style="list-style-type: none"> · Congénito (3 meses de vida) · Infantil (4-12 meses de vida) · Niñez (> 12 meses de vida)
Según origen	<ul style="list-style-type: none"> · Genético · Adquirido
Según tipo histológico	Por ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad de cambios mínimos · Glomerulonefritis focal o segmentaria
Según la respuesta a esteroides	<ul style="list-style-type: none"> · Sensible a esteroides

Elaborado por Erick Valarezo R.

El síndrome nefrótico primario afecta a individuos de todas las edades y se asocia con enfermedad renal en etapa terminal y muerte prematura, en las últimas décadas los estudios epidemiológicos han demostrado que existe un aumento en la incidencia de síndrome nefrótico primaria debido a la glomerulonefritis focal y segmentaria tanto en adultos como en niños, aunque en niños la etiología predominante sigue siendo la enfermedad de cambios mínimos (4).

Tabla 4: Clasificación del síndrome nefrótico según la respuesta al tratamiento

SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A LOS ESTEROIDES

Cuando la dosis suficiente de esteroides no logra una remisión completa o una remisión incompleta grado I en el primer mes después del inicio del tratamiento.

SÍNDROME NEFRÓTICO REFRACTARIO

Cuando el tratamiento con esteroides e inmunosupresores no logran una remisión completa o una remisión incompleta grado I a los 6 meses del inicio del tratamiento.

SÍNDROME NEFRÓTICO DEPENDIENTE DE ESTEROIDES

Dos recaídas consecutivas durante la terapia con corticosteroides o dentro de los 14 días después de cesar la terapia

SÍNDROME NEFRÓTICO DE RECAÍDA FRECUENTE

> 2 recaídas dentro de los 6 meses posteriores a la recaída inicial
 ≥ 4 recaídas en cualquier período de 12 meses

SÍNDROME NEFRÓTICO QUE REQUIERE TRATAMIENTO CRÓNICO

Cuando requiere de tratamiento con esteroides o agentes inmunosupresores durante 2 años

Elaborado por Erick Valarezo R.

2.4. ETIOLOGÍA

La etiología del síndrome nefrótico se puede clasificar de la siguiente manera (ver tabla 5):

Tabla 5: Etiología del síndrome nefrótico

IDIOPÁTICA

- Enfermedad de cambio mínimo
- Glomeruloesclerosis focal segmentaria
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Nefropatía membranosa
- Nefropatía por IgM
- Nefropatía C1q
- Enfermedad de la membrana basal delgada

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- Diabetes mellitus
- Lupus eritematoso sistémico
- Púrpura de Henoch - Schönlein
- Sarcoidosis

INFECCIONES

Virales:

- Hepatitis B y C
- VIH

Parasitarias:

- Malaria
- Esquistosomiasis
- Toxoplasmosis

Bacteriana:

- Sífilis

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

- Leucemia
- Linfoma
- Enfermedad falciforme

DROGAS

- Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos
- Sales de oro
- Penicilamina
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Pamidronato
- Interferón
- Mercurio
- Heroína
- Litio

Elaborado por Erick Valarezo R.

Un estudio de cohorte, prospectivo, en el cual reclutaron 441 pacientes con síndrome nefrótico en América del Norte desde abril de 2010 hasta junio de 2014, que incluía niños y adultos, presentó que las principales patologías implicadas en el síndrome nefrótico fueron la enfermedad de cambios mínimos 116 (27%) tenían, glomerulonefritis focal y segmentaria 142 (32%), nefropatía membranosa 66 (15%) y 117 (27%) tenían otras glomerulopatías (5).

2.5. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome nefrótico es una enfermedad glomerular común en niños, la incidencia promedio es de 2-7 por cada 100.000 niños en todo el mundo, esta varía según el origen étnico, los factores de riesgo genéticos y ambientales desempeñan un papel importante en la explicación (6). Siendo más común en niños que en niñas, pero en la adolescencia, no hay una diferencia significativa entre la frecuencia de casos por género (7).

En un estudio longitudinal realizado por un período de seguimiento de 10 años (2001-2011), en donde se incluyeron a 711 niños (24% eran europeos, 33% eran del sur de Asia, 10% eran del este / sudeste asiático y 33% eran de otros orígenes), demostró que la incidencia general aumentó de 1.99/100,000 a 4.71/100,000 entre los niños de 1 a 18 años de edad, en donde los asiáticos del sur tuvieron la tasa de incidencia más alta de 6.61, en comparación con los europeos, mientras que los asiáticos del este/sureste tuvieron una tasa de incidencia similar (0,76; intervalo de confianza del 95%, 0,13 a 2,94) a los europeos. Los asiáticos del sur, los niños del sudeste asiático presentan menos complicaciones en comparación con los europeos (8).

2.6. FISIOPATOLOGÍA

2.6.1. PROTEINURIA

Podocitos y defectos de la barrera de filtración glomerular.

Los podocitos son células altamente diferenciadas, que se encuentran adosada a las asas capilares con un citoesqueleto prominente (permite cambios en las presiones hidrostáticas en respuesta a diferentes movimientos moleculares a través de la membrana glomerular), retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi bien desarrollados y lisosomas frecuentes, su función es apoyar y mantener el mecanismo de filtración de la membrana basal glomerular del riñón. Estas células están compuestas por un cuerpo celular que se extiende a muchos procesos del pie (prolongaciones primarias) que envuelven los capilares glomerulares, y se interdigitan con uniones de célula a célula especiales llamadas diafragma de ranura que juntas forman el filtro glomerular. Los podocitos tienen una capacidad muy limitada para poder dividirse y regenerarse, por lo que son vulnerables presentar lesiones (9).

La destrucción de los podocitos $> 20\%$ que conduce al desarrollo de glomeruloesclerosis y pérdida progresiva de la función renal, lo cual lleva a un daño glomerular irreversible (10).

Desregulación inmune

A partir de observaciones clínicas del síndrome nefrótico, se dio la hipótesis de la desregulación inmune la cual desempeña un papel patógeno en el desarrollo de la enfermedad, que se produce posterior a exposición a alérgenos.

2.6.2. EDEMA

Es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, su inicio puede ser muy variable, es decir, puede ir de subagudo a agudo en muchos pacientes que presentan glomerulonefritis focal y segmentaria o nefropatía membranosa, o puede ser de inicio brusco (a menudo durante la noche) en pacientes con enfermedad de cambios mínimos, e incluso puede haber una ausencia completa en muchos pacientes con glomerulopatía colapsante relacionada con el VIH (2).

En la formación del edema nefrótico se implican 3 mecanismos (ver tabla 6), la retención urinaria de sodio es el principal implicado, esta puede ser primaria, producida directamente con la enfermedad renal (OVERFILL); y secundaria, debido a una disminución de la presión oncótica plasmática (hipoalbuminemia) que el paso del líquido desde el espacio vascular hacia el espacio intersticial (UNDERFILL) (11).

Tabla 6: Mecanismos implicados en el edema nefrótico

Mecanismos en el edema nefrótico

1	Hipoalbuminemia
2	Retención renal de sodio
3	Aumento de la permeabilidad capilar periférica

Elaborado por Erick Valarezo R.

Tabla 7: Mecanismos de la retención de sodio en el edema nefrótico

Mecanismos de la retención de sodio en el edema nefrótico

1	Aumento del tono arteriolar aferente y eferente independiente de la angiotensina II debido al aumento de la actividad del nervio simpático eferente
2	Resistencia tubular al péptido natriurético auricular (PNA).
3	Mayor número de canales epiteliales abiertos de sodio (ENaC) en el conducto colector cortical debido a la activación proteolítica de ENaC por la plasmina.
4	Mayor número y actividad de la colectina cortical.

Elaborado por Erick Valarezo R.

Por lo tanto existen dos teorías principales que rodean el desarrollo del edema en el síndrome nefrótico (SN), que son, las hipótesis de llenado insuficiente y excesivo (12).

En algunos individuos, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce a una retención excesiva de sodio con la expansión del volumen del líquido extracelular y el edema. Sin embargo, otros individuos exhiben retención de sodio a pesar de un sistema de renina-angiotensina-aldosterona suprimido (13).

2.6.3. DISLIPIDEMIA

En el síndrome nefrótico se produce un estado inflamatorio que afecta negativamente el equilibrio de los lípidos. La dislipidemia se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos y los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen y son disfuncionales. Esta disfuncional lipoproteína de alta densidad se vuelve pro inflamatoria y pierde su capacidad ateroprotectora para promover el flujo de salida del colesterol de las células, incluidos los macrófagos sobrecargados de lípidos en la pared arterial. Los niveles elevados de triglicéridos se deben principalmente a una depuración defectuosa (14).

En el síndrome nefrótico se producen hiperlipidemia y alteraciones profundas en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, además se produce un aumento de ciertos lípidos y fosfolípidos (Ver tabla 8), y cambios significativos en la composición de varias lipoproteínas (Ver tabla 9) (15).

Tabla 8: Alteraciones lipídicas y fosfolipídicas que aumentan en el síndrome nefrótico

1	Colesterol sérico
2	Triglicéridos
3	Lipoproteínas de baja densidad
4	Lipoproteínas de muy baja densidad
5	Lipoproteínas de densidad inmediata
6	Relación colesterol total/lipoproteínas de alta densidad

Fuente: Kidney Int. 2016; Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences.

Autor: Erick Valarezo R.

Tabla 9: Cambios en la composición de varias lipoproteínas en síndrome nefrótico

lipoproteínas	cambia a
colesterol	TRIGLICÉRIDOS
éster de colesterol	COLESTEROL LIBRE
fosfolípidos	PROTEÍNAS

Fuente: *Kidney Int.* 2016; Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences.
 Autor: Erick Valarezo R.

La presencia y la gravedad de la proteinuria y la insuficiencia renal, así como los regímenes dietéticos y de medicamentos, los trastornos genéticos preexistentes del metabolismo de los lípidos y las terapias de reemplazo renal (incluida la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, y trasplante renal) determinan la historia natural de los trastornos lipídicos en pacientes con enfermedad renal, por lo tanto la hiperlipidemia síndrome nefrótico, se debe como consecuencia del resultado de varios mecanismos subyacentes (16). (Ver tabla 10)

Tabla 10: Mecanismos para la hiperlipemia en el síndrome nefrótico

1	Aumento de la síntesis de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en el hígado
2	Hipoalbuminemia, ya que la albúmina transporta el colesterol en el torrente sanguíneo
3	Disminución de la actividad de la lipasa (lipoproteína) que normalmente facilita la maduración de las LDL a partir de VLDL
4	Deficiencia de la lecitina - colesterol - aciltransferasa (LCAT) a través de pérdidas urinarias que impiden el desarrollo normal de HDL

Fuente: *Nat Rev Nephrol.* 2016. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease.
 Autor: Erick Valarezo R.

2.7. TRATAMIENTO PROTEINURIA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

La proteinuria debe ser cuantificada durante el tratamiento, para así valorar la respuesta al fármaco (Ver tabla 11):

Tabla 11: Valoración de la proteinuria después de haber iniciado el tratamiento

Valoración de la proteinuria después de iniciar tratamiento

MEDIANTE	· Proteinuria en 24 horas · Proporción proteínas/creatinina en orina
¿CUÁNDO REALIZAR?	1° Al primer mes del tratamiento
	2° 6 meses después de iniciado el tratamiento

Fuente: Am. Jour. Nephrology. 2016. Respuesta al tratamiento en el síndrome nefrótico.
 Autor: Erick Valarezo R.

Tabla 12: Interpretación de la respuesta al tratamiento en el síndrome nefrótico

RESPUESTA	PROTEINURIA
REMISIÓN COMPLETA	< 3.0 g/día
REMISIÓN INCOMPLETA I	0,3 g/día ≤ proteinuria <1,0 g/día
REMISIÓN INCOMPLETA II	1.0 g/día ≤ proteinuria <3.5 g/día
SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Proteinuria ≥ 3.5 g/día

Elaborado por Erick Valarezo R.

2.7.1. DIETA

La reducción de la ingesta de sodio reduce notablemente la excreción de albúmina, más durante la terapia concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en pacientes con daño renal (17). Además se asocia con una proporción de albúmina/creatinina en orina significativamente menor a los 18 meses con la ingesta de sodio de 0.82 g de sal/día (18).

Estudios han demostrado que la dieta sin gluten y sin lácteos en el síndrome nefrótico infantil ha logrado una reducción hasta más del 50% en la proporción de proteína en orina (proteinuria), además se han observado otros efectos como un mejoramiento en la función renal y los niveles de albúmina sérica (19). Aunque actualmente aún se desconoce el mecanismo por el cual actúa esta dieta o el efecto (20).

2.7.2. CORTICOIDES

Los corticoides son el grupo de fármacos más usados en la terapia inicial del síndrome nefrótico. Aunque se conocen varios mecanismos de acción de los corticoides, su efecto principal en el síndrome nefrótico es regular la expresión del gen de las citoquinas a través del receptor de glucocorticoides, que induce a los genes que codifican a las citoquinas antiinflamatorias y suprime los genes de las citoquinas pro inflamatoria. Los últimos estudios han reportado que los corticosteroides suprimen la función de las células T, y además estabilizan el citoesqueleto del podocito (21).

Extender el tratamiento inicial con prednisolona de 3 a 6 meses sin aumentar la dosis acumulada no reduce las recaídas en el síndrome nefrótico infantil (22) (23).

Un estudio publicado en la revista *kidney international*, indica que 2 meses de tratamiento inicial con prednisolona en el síndrome nefrótico sensible a esteroides, a pesar de una menor exposición, no es inferior a 6 meses de tratamiento inicial en términos de tiempo hasta el inicio del síndrome nefrótico con frecuencia recurrente (24).

2.7.3. MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES Y BIOLÓGICOS

Alrededor del 80% a 90% de los niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides (SSNS) tienen recaídas. De estos niños, aproximadamente la mitad recaen con frecuencia y corren el riesgo de efectos adversos de los corticosteroides. Los medicamentos inmunosupresores no corticosteroides se utilizan para prolongar los períodos de remisión en estos niños (25).

CICLOSPORINA

Mediante un monitoreo de 2 horas post dosis de la ciclosporina en niños con un periodo de 2 años de tratamiento, mediante dos esquemas A y B (ver tabla 13), en donde la tasa de remisión sostenida no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento, pero el grupo A mejoró la supervivencia sin progresión y redujo la tasa de recaída a diferencia del grupo B, por lo tanto puede ser más útil este esquema en el tratamiento del síndrome nefrótico (26).

Tabla 13: Esquemas de ciclosporina en un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase II

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>
<i>Esquema A</i>	600–700 ng/ml	450–550 ng/ml
<i>Esquema B</i>	450–550 ng/ml	300–400 ng/ml

Nota: *Esquema A (6 primeros meses) y esquema B los siguientes 18 meses.*

Fuente: Clin J Am Soc Nephrol. 2014. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children
Autor: Erick Valarezo R.

Aunque la terapia con ciclosporina una vez al día puede tener mayores efectos conservadores nefrotóxicos que el tratamiento estándar dos veces al día, se deben realizar biopsias renales de seguimiento para investigar la presencia de nefrotoxicidad después de más de 24 meses de tratamiento, así como con el régimen convencional de dos veces al día (27).

Un estudio realizado en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes concluyó que la ciclosporina administrada para mantener niveles mínimos específicos (Ver tabla 14) es un tratamiento efectivo y relativamente (28). El tratamiento con ciclosporina a largo plazo es útil, siempre que se controle su dosis y se realicen biopsias de riñón con regularidad (29).

Tabla 14: Niveles de ciclosporina mínimos a mantener durante el tiempo de tratamiento por 2 años

<i>Tiempo de administración</i>	<i>Niveles de ciclosporina en sangre a mantener</i>
<i>6 primeros meses</i>	80 y 100 ng/ml
<i>18 meses siguientes</i>	60-80 ng/ml

Fuente: Kidney Int. 2008. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial.
Autor: Erick Valarezo R.

La ciclosporina microemulsificada tiene un perfil de absorción más estable que la ciclosporina convencional, es segura y efectiva en niños con síndrome nefrótico con recidiva frecuente a una dosis que mantiene el nivel mínimo entre 80 y 100 ng/ml de ciclosporina durante los primeros 6 meses, y un nivel entre 60 y 80 ng/ml durante los 18 meses siguientes (30).

MICOFENOLATO DE MOFETILO

En combinación con esteroides de dosis bajas, es una estrategia prometedora con un riesgo moderado de efectos secundarios en niños que son sensibles a los esteroides pero que tienen síndrome nefrótico dependiente a esteroides y recurrente (31).

LEVAMISOL

La farmacocinética del levamisol es igual tanto en niños como en adultos, pero la tasa de eliminación es ligeramente mayor en niños (32).

Aumenta (prolonga) el tiempo hasta la recaída en niños con síndrome nefrótico idiopático sensible a esteroides y recaídas frecuentes, además evitó la recurrencia durante un año de tratamiento en comparación con la prednisona sola (33).

Es superior en comparación con el micofenolato de mofetilo para prevenir la frecuencia de las recaídas, además en la probabilidad de remisión sostenida y el ahorro de corticosteroides en niños con recaída frecuente o síndrome nefrótico dependiente de esteroides (34).

RITUXIMAB

El rituximab es un tratamiento eficaz y seguro para los pacientes con síndrome nefrótico de frecuentemente recurrente (FRNS) y el síndrome nefrótico dependiente de esteroides (SDNS) complicados de inicio en la infancia (35).

Una o dos dosis de rituximab intravenoso (375 mg/m de área de superficie corporal), pueden ser suficientes para agotar las células B y lograr un mejor control del síndrome nefrótico pediátrico, la segunda dosis se colocaba en la semana 2, si la primera dosis no lograba el agotamiento de las células CD19 (+), el resultado fue mantener la remisión hasta los 6 meses después del tratamiento (36).

TRACOLIMUS

El tacrolimus es efectivo, seguro y preferible en comparación a la ciclofosfamida intravenosa como terapia inicial para pacientes con síndrome nefrótico resistente a los esteroides, incluso para pacientes que no responden a la terapia con ciclofosfamida y la

ciclosporina (37)(38). El tacrolimus es una alternativa prometedora a la ciclofosfamida en vista del menor riesgo de recaídas y la falta de efectos secundarios estéticos (39).

El tacrolimus es superior al micofenolato mofetilo para mantener la remisión en niños con síndrome nefrótico idiopático resistente a los esteroides, se asocia con un riesgo significativo de recaídas frecuentes o recurrencia de resistencia (40). Pero se debe tener en cuenta que la eficacia relativa de tacrolimus en la prevención de recaídas adicionales se observa solo cuando el paciente está tomando el medicamento (41).

2.7.4. IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)

La adición de un diurético mejora diferencialmente el efecto antialbuminúrico de los IECA (Enalapril), según un estudio la hidroclorotiazida (50 mg/día) sin/con amilorida (5 mg/día) por cuatro semana tuvieron mayor efecto que la espironolactona (25 mg/día) (42).

La terapia de combinación con IECA + ARA II (lisinopril 10 mg/día + candesartán 16 mg/día) por 6 semanas, es más efectiva que la monoterapia con IECA (lisinopril 20 mg/día) para reducir la proteinuria en pacientes obesos con enfermedades renales proteinúricas (43). Pero esta combinación se asocia con una disminución de la TFG y una mayor incidencia de hiperpotasemia e hipotensión en comparación con la monoterapia (44).

2.7.5. TERAPIA HORMONAL

La ACTH natural en forma de Acthar Gel es un tratamiento potencial para el síndrome nefrótico debido a nefropatía membranosa idiopática, la dosis acumulativa de al menos 80 UI 2 veces por semana durante 3 a 6 meses parece tener buena respuesta, aunque la dosis precisa y la duración de la terapia requerida para producir una respuesta sostenida siguen siendo desconocidas (45).

Se ha demostrado que el Gel Acthar (hormona adrenocorticotrópica, ACTH) puede usarse como una alternativa al tratamiento antiproteínico en el pacientes adultos con síndrome nefrótico, y que tiene un beneficio potencial a corto plazo, particularmente

cuya etiologías son la glomerulonefritis focal y segmentaria y nefropatía membranosa (46).

Pero en un estudio realizado en 31 pacientes de 2 a 20 años de edad, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) administrada a una dosis de 80 U/1,73 m² dos veces por semana, demostró que fue ineficaz para prevenir las recaídas de la enfermedad en el síndrome nefrótico pediátrico (cociente de riesgo, 1,03; intervalo de confianza del 95%, 0,50 a 2,15; P= 0.93) (47).

2.8. TRATAMIENTO EDEMA

2.8.1. DIETA

La clave para el tratamiento es crear un balance negativo de sodio. Limitar el consumo de sodio en la dieta (<100 mmol/día; 3 g/día), restringir su consumo de líquidos (1,5 litros/día). Se recomienda revertir el edema lentamente, con una pérdida de peso objetivo de 0,5 a 1 kg/día, ya que la diuresis agresiva puede causar trastornos electrolíticos, insuficiencia renal aguda y tromboembolismo como resultado de la hemoconcentración (48).

2.8.2. DIURÉTICOS

La dosis diaria de 250 mg de acetazolamida y 50 mg de hidroclorotiazida vía oral por una semana, seguido de 40 mg de furosemida vía oral diariamente durante 2 semanas demostró ser más efectivo que el tratamiento con 40 mg de furosemida y 50 mg de hidroclorotiazida diariamente vía oral durante 1 semana, seguidos de 40 mg de furosemida vía oral diariamente durante 2 semanas, en el tratamiento del edema nefrótico refractario (ver tabla 15).

Tabla 15: Estudio comparativo de diuréticos en el edema del síndrome nefrótico

I fase	II fase
250 mg de acetazolamida y 50 mg de hidroclorotiazida vía oral por una semana,	40 mg de furosemida vía oral diariamente durante 2 semanas
40 mg de furosemida y 50 mg de hidroclorotiazida diariamente vía oral durante 1 semana	40 mg de furosemida vía oral diariamente durante 2 semanas

Fuente: *Kidney International*. 2015. Diuretics in nephrotic syndrome.
Autor: Erick Valarezo R.

Se ha demostrado que la administración de la albúmina potencia la acción diurética de la furosemida a corto plazo, y que esta combinación es más eficaz que la administración de furosemida sola, en pacientes con hipoalbuminemia (49). Aunque su uso combinado sigue siendo una opción terapéutica controvertida en el tratamiento del edema en pacientes con síndrome nefrótico (50).

2.9. TRATAMIENTO DISLIPIDEMIA

La dislipidemia en el síndrome nefrótico sigue siendo una de las complicaciones menos severas y menos conocidas del síndrome nefrótico. La dislipemia probablemente juega un papel importante en el aumento de la tasa de aterosclerosis en pacientes con síndrome nefrótico, que a su vez aumenta el riesgo de múltiples morbilidades cardiovasculares, incluidos el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la trombosis. Más importante aún, la dislipidemia en sí misma causa daño renal que, si no se interrumpe, contribuye a la ERC progresiva y, en última instancia, al desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal en algunos pacientes (51).

2.9.1. DIETA

El consumo de los ácidos grasos omega-3 en pacientes con proteinuria de rango nefrótico, reducen las lipoproteínas ricas en triglicéridos, LDL III y las lipoproteínas remanentes, por lo tanto se propone que el consumo de estos ácidos junto con una estatina puede ser la terapia ideal en estos pacientes (52).

El *Monascus purpureus*, conocido como arroz de levadura roja, se ha demostrado que contiene componentes que son efectivos en la reducción de lípidos séricos tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), grandes cantidades de ácidos grasos insaturados, beta-sitosterol, estigmasterol y campesterol, estudios han comprobado que es un agente seguro, eficaz y económico para reducir el colesterol para la dislipidemia nefrótica tanto en adultos como en niños, y que puede ser bien tolerados sin efectos secundarios significativos (53).

2.9.2. ESTATINAS

Las estatinas son el grupo de fármacos más común para tratar la dislipidemia en pacientes con síndrome nefrótico, que actúan inhibiendo de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, reduciendo la producción hepática de colesterol, lo que a su vez conduce a una mayor captación de colesterol LDL de la sangre (37).

Debe evitarse el uso de rosuvastatina en pacientes con enfermedad renal, ya que puede intensificar la proteinuria y alterar la función renal (54).

La Simvastatina a una dosis diaria de 5 mg para niños que pesaban ≤ 30 kg y 10 mg para niños que pesaban > 30 kg vía oral por 1 mes, y posteriormente con una dosis doble por dos meses más, en combinación con una dieta por 3 meses antes y después del tratamiento es eficaz para reducir la hiperlipidemia en niños con trastornos renales entre ellos el síndrome nefrótico (55).

El uso de 20 mg de simvastatina + 10 mg de ezetimiba por día en adultos, disminuye el riesgo de presentar eventos ateroscleróticos importantes en pacientes con enfermedad renal crónica, e incluso puede mejorar la permeabilidad del acceso vascular (56).

2.9.3. AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

La aféresis de LDL es un método para corregir la dislipidemia rápidamente. Se espera que alivie la toxicidad tisular de la dislipidemia persistente no solo en la dislipidemia primaria, sino también asociada con el síndrome nefrótico refractario, y que tenga un efecto protector contra la lesión glomerular y tubular como se espera en la aterosclerosis. Además, se ha reconocido la eficacia de la aféresis de LDL para promover la remisión del síndrome nefrótico (57).

La aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ha sido útil en el tratamiento del síndrome nefrótico, especialmente el debido a la esclerosis glomerular focal resistente a los esteroides, además ejerce efectos favorables más allá del efecto hipolipemiante, y puede proporcionar un nuevo enfoque para una alta tasa de mejoría en los pacientes con síndrome nefrótico, actualmente utiliza un sistema Liposorber LA-15 (Ver tabla 16),

con el cual ha demostrado ser eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad renal, y además en algunos pacientes la resolución de los síntomas del síndrome nefrótico, en donde se han identificado algunos beneficios (Ver tabla 17) (58).

El estudio POLARIS indicó que la aféresis de LDL tiene una eficacia a corto plazo para el síndrome nefrótico farmacorresistente. El alivio rápido de la dislipidemia por LDL-A puede proporcionar una remisión temprana en aproximadamente la mitad de los pacientes con NS que son resistentes a la medicación convencional (59).

Aunque un estudio observacional prospectiva mediante los resultados de la encuesta indicaron que de los 44 pacientes reclutados, casi la mitad de los casos (21 sujetos, 47.7%) de síndrome nefrótico farmacorresistente, mostraron remisión 2 años después del LDL-A, con un nivel de proteinuria <1.0 g/día por lo tanto la mejora de los parámetros nefróticos al finalizar el tratamiento con LDL-A fue un factor predictivo de un resultado favorable (60).

Tabla 16: Beneficio de la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con síndrome nefrótico

1	Recuperación de la función de macrófagos
2	Prevención de lesión tubular proximal y enfermedad túbulo-intersticial
3	Mejora de la respuesta a los inmunosupresores y esteroides
4	Prevención de la lesión endotelial vascular
5	Efectos antiinflamatorios

Fuente: *Pediatr Nephrol.* 2018. LDL apheresis for nephrotic syndrome.

Autor: Erick Valarezo R.

Tabla 17: Prescripción para aféresis de proteínas de baja densidad (LDL) utilizando el sistema Liposorber LA-15®

1	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN
1° TERAPIA: 2 veces por semana durante 3 semanas 2° TERAPIA: 1 vez por semana durante 6 semanas	
2	VOLUMEN DE PLASMA (ml)
Peso del paciente (Kg) x 60	

3	ANTICOAGULACIÓN (HEPARINA)
	<p>1. <u>Solución de impregnación:</u></p> <p>Heparina: 2000–3000 UI en 1000 ml de lactato de Ringer.</p> <p>1. <u>Dosis de carga:</u></p> <p>Heparina: 25 UI/kg (Reduzca la dosis si PT/PTT están alterados)</p> <p>1. <u>Infusión continua (Bomba de infusión):</u></p> <p>Heparina: 25 UI/kg/h</p>
4	CONTROLES:
	<p><u>Controlar durante las primeras sesiones:</u></p> <p>PT (tiempo de protrombina)</p> <p>PTT (tiempo parcial de tromboplastina)</p> <p>ACT (tiempo de coagulación activado): mantenerse en 1,5 a 3 veces al rango normal</p>

Fuente: *Pediatr Nephrol.* 2018. LDL apheresis for nephrotic syndrome.
Autor: Erick Valarezo R

2.9.4. OTRAS TERAPIAS FUTURAS EN ESTUDIO

INHIBIDORES PCSK9

Los pacientes que tienen síndrome nefrótico se asocian con una mayor concentración de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en plasma, lo que puede contribuir a la elevación de los niveles de LDL al promover la deficiencia de LDLR (61).

La introducción de los inhibidores de PCSK9 anunció una nueva era de reducción intensiva de LDL-C, con concentraciones de LDL-C reducidas por debajo de los niveles que se creían posibles con tratamientos convencionales como las estatinas. Esta reducción tiene un alto costo financiero y, aunque los datos de resultados tempranos han sido positivos, el rol de la inhibición permanece confinada a grupos limitados de pacientes en la actualidad (62).

El reporte de un caso de una paciente de 61 años de edad con diagnóstico de síndrome nefrótico por enfermedad de cambio mínimo, que recibió prednisolona y ciclosporina A, pero experimentó varios ciclos de recaída, sin embargo, a pesar de la terapia con esteroides para el pulso y la administración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH),

su nivel de proteína en la orina no mejoró. Pero cuando se inició el tratamiento con evolocumab (Inhibidor PCSK9) con la expectativa de efectos reductores de LDL equivalentes a los observados con la aféresis de LDL, los resultados fueron que el nivel de colesterol LDL y UP/UC disminuyeron concomitantemente, y la albúmina sérica aumentó, y esto se mantuvo incluso cuando redujeron la dosis de prednisolona. Esto sugiere que el evolocumab mejora clínicamente la condición nefrótica (63).

2.10. DIAGNÓSTICO

2.10.1. Cuadro Clínico

El signo característico del síndrome nefrótico es el edema (ver tabla 18):

Tabla 18: Características del edema en el síndrome nefrótico

CARACTERÍSTICAS DEL EDEMA

Fase inicial	<ul style="list-style-type: none"> - Aparece en zonas declives: Bipedestación: miembros inferiores, decúbito dorsal: espalda, cuello y cara. - Se puede extender a la región genital, abdominal y hasta los párpados (edema peri orbitario).
Fase avanzada	<ul style="list-style-type: none"> - Se produce edema generalizado: región genital, derrame pleural (unilateral-bilateral) y ascitis.

Fuente: Uptodate: Manejo del edema nefrótico

Autor: Erick Valarezo R.

En el síndrome nefrótico además se observan otros signos que suelen aparecer debido a la hipoalbuminemia y dislipidemia (ver tabla 19):

Tabla 19: Otras manifestaciones que se presentan en el síndrome nefrótico

SIGNO	CAUSA	DEFINICIÓN
signo de Muehrcke	hipoalbuminemia	Discretas bandas horizontales de color blanco que van de un extremo a otro de la uña
xantelasma	dislipidemia	Depósito de lípidos en el área periorbitaria

Fuente: Uptodate. Dislipidemia en el síndrome nefrótico

Autor: Erick Valarezo R.

2.10.2. Exámenes de laboratorio

- **Proteinuria**

La tirilla en orina es el método de detección más utilizado, aunque se recomienda una prueba de excreción de proteínas en la orina de 24 horas para la cuantificación de la cantidad de proteínas excretadas en la orina, puede ser poco práctica en los niños. También se usa la relación proteína/creatinina o proteína/osmolalidad que son sustitutos confiables, mediante la recolección de la primera orina de la mañana (64)(65).

Tabla 20: Pruebas para medir la proteinuria y valores en el síndrome nefrótico

PRUEBA	NIÑOS	ADULTOS
TIRILLA EN ORINA	+++ o ++++	+++ o ++++
PROTEÍNAS EN ORINA EN 24 HORAS	> 40 mg/m ² /h o >1 g/m ² /día	3.5 gramos/24 horas > 50 mg/kg/día
Relación proteína/creatinina en la orina (upcr)	≥ 200 mg/mmol > 2 mg/mg	≥ 200 mg/mmol > 2 mg/mg

Fuente: Am. Fam. Physician. Proteinuria in children: Evaluation and differential diagnosis. Autor: Erick Valarezo R.

- **Hipoalbuminemia**

Tabla 21: Niveles de hipoalbuminemia en niños y adultos con síndrome nefrótico

PRUEBA	NIÑOS	ADULTOS
Albúmina sérica	< 2.5 mg/L	< 3 mg/L

Elaborado por Erick Valarezo Reyes

- **Dislipidemia**

Tabla 22: Trastornos de los lípidos en el síndrome nefrótico

HIPERLIPEMIA	
COLESTEROL	AUMENTADOS
TRIGLICÉRIDOS	AUMENTADOS

Elaborado por Erick Valarezo R.

2.10.3. Pruebas genéticas

El uso de pruebas genéticas en el manejo de niños y adultos con síndrome nefrótico plantea desafíos únicos para los médicos clínicos en cuanto a quién realizar las pruebas y cómo utilizar la información obtenida de las pruebas en el entorno clínico, y aunque actualmente no existen datos suficientes para justificar las pruebas genéticas de rutina de todos los pacientes con síndrome nefrótico, existen ciertas justificaciones (Ver tabla 23) (66).

Tabla 23: Indicaciones para realizar pruebas genéticas en pacientes con síndrome nefrótico

Indicaciones

1	Síndrome nefrótico congénito (inicio: 0-3 meses de vida)
2	Síndrome nefrótico infantil (inicio: 3-12 meses de vida)
3	Historia familiar de síndrome nefrótico
4	Síndrome nefrótico que se asocia con otras malformaciones congénitas (Múltiples manifestaciones extra renales)

Fuente: Nat. Rev. Nephrol. Genetic testing in nephrotic syndrome
Autor: Erick Valarezo R.

Aunque el análisis de múltiples genes requiere mucho tiempo y es costoso, la identificación de mutaciones patógenas puede ayudar a: (1) evitar los efectos adversos del tratamiento esteroide/inmunosupresor, (2) alentar el trasplante de riñón de un donante vivo, (3) realizar un pronóstico dependiendo de qué gen está mutado y qué tipo de mutaciones se detectan, y (4) ofrecer la posibilidad de diagnóstico genético pre sintomático, prenatal y pre implantatorio (67).

2.11. COMPLICACIONES

2.11.1. Tromboembolismo

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un 25% de riesgo de presentar trombosis venosa (68). Además se asocia el uso de estatinas con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con síndrome nefrótico (69). Los

pacientes con síndrome nefrótico primario tienen un mayor riesgo de presentar TEV (70).

El tromboembolismo venoso (TEV) se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, y ocurre en aproximadamente el 3% de los niños con NS, aunque la incidencia se acerca al 25% en los grupos de alto riesgo (71).

La albúmina sérica baja es un predictor independiente fuerte para los eventos de TEV en el síndrome nefrótico. El riesgo aumenta proporcionalmente con la disminución de los niveles de albúmina (72). La terapia profiláctica antiplaquetaria o anticoagulante parece eficaz en la prevención del TEV en el síndrome nefrótico, con relativamente pocas complicaciones hemorrágicas (73).

2.11.2. Infecciones

Las infecciones son comunes en niños con síndrome nefrótico, con mayor susceptibilidad a organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* (Ver tabla 24). Estas se deben a la pérdida urinaria de inmunoglobulinas (Ig) y factores del complemento, función linfocítica alterada, tratamiento con agentes inmunosupresores, ascitis y edema (74)(75).

Tabla 24: Infecciones en el síndrome nefrótico

INFECCIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME NEFRÓTICO

1	Neumonía
2	Bacteriemia
3	Peritonitis bacteriana espontánea
4	Celulitis

Elaborado por Erick Valarezo R.

2.11.3. Lesión renal aguda

La lesión aguda no es infrecuente en niños con síndrome nefrótico. La infección y la exposición a fármacos nefrotóxicos son factores comunes asociados con la IRA, es más frecuente en SDNS y SRNS en comparación con SSNS (76).

Es común en niños hospitalizados con síndrome nefrótico y debe considerarse la tercera complicación importante del síndrome nefrótico en niños, además de la infección y el tromboembolismo venoso. Tienen una estadía más larga en el hospital y una mayor necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (77).

3. CONCLUSIÓN

En conclusión el síndrome nefrótico se caracteriza por 4 manifestaciones principales que son la proteinuria, el edema, la hipoalbuminemia y la dislipidemia. Este síndrome es frecuente tanto en niños como en adultos, dependiendo de su origen, y es fundamental realizar un diagnóstico temprano, así como una intervención farmacológica adecuada, tanto no farmacológica a través de las dietas, y farmacológica, son las terapias que han demostrado una eficacia y algunas actuales que se encuentran en estudio, y así mejorar la calidad de vida del paciente, evitar las remisiones, las recaídas, y las complicaciones.

ANEXOS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
mg/m²/h	miligramos/metro cuadrado/hora
g/m²/día	gramos/metro cuadrado/día
g/L	gramos/litro
g/día	gramo/día
uPCR	relación proteína/creatinina en la orina
mmol/día	miliosmol/día
HDL	lipoproteínas de alta densidad
LDL	lipoproteínas de baja densidad
IDL	lipoproteínas de densidad inmediata
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
LDL-A	aféresis de las lipoproteínas de baja densidad
PCSK9	pro-proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9
IDOS	degradador inducible del receptor de LDL
ERC	enfermedad renal crónica
ARA II	antagonista de los receptores de angiotensina II
SSNS	síndrome nefrótico sensible a esteroides
SRNS	síndrome nefrótico resistente a esteroides
FRNS	síndrome nefrótico de frecuentemente recurrente
SDNS	síndrome nefrótico dependiente de esteroides
PNA	péptido natriurético auricular
TEV	tromboembolismo venoso
PCSK9	proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
ACTH	hormona adrenocorticotrópica,

IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ARA II	antagonistas de los receptores de angiotensina II
ENaC	canales epiteliales abiertos de sodio
LCAT	lecitina - colesteril - aciltransferasa
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa
UP/UC	razón de proteína-creatinina

BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262216>
2. Mace C, Chugh SS. Nephrotic Syndrome: Components, Connections, and Angiopoietin-Like 4-Related Therapeutics. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2018 Dec 17];25(11):2393–8. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2014030267>
3. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2018;2(12):880–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30283-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30283-9)
4. Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB, Ojo AO, Song PXX, Barisoni L, et al. Design of the nephrotic syndrome study network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int*. 2013;83(4):749–56.
5. Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, Hladunewich MA, Trachtman H, Gadegbeku CA, et al. Complete remission in the nephrotic syndrome study network. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):81–9.
6. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2016;4(April):2–7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00039/abstract>
7. McCloskey O, Maxwell AP. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *Practitioner* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 19];261(1801):11–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020719>
8. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C, et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016

- Oct 7 [cited 2018 Dec 17];11(10):1760–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27445165>
9. Büscher AK, Weber S. Educational paper: The podocytopathies. *Eur J Pediatr*. 2012;171(8):1151–60.
 10. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2017;37(4):248–58. Available from: <http://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
 11. Rondon-Berrios H. Avances en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico. *Nefrologia* [Internet]. 2011;31(2):148–54. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-6995201100200006
 12. Teoh CW, Robinson LA, Noone D. Perspectives on edema in childhood nephrotic syndrome. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet]. 2015;309(7):F575–82. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00229.2015>
 13. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleyman TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: Implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015;22(3):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.11.006>
 14. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;66(6):1071–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.028>
 15. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(1):41–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.026>
 16. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016;12(1):37–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.180>
 17. D’Elia L, Rossi G, Di Cola MS, Savino I, Galletti F, Strazzullo P. Meta-analysis of the effect of dietary sodium restriction with or without

- concomitant renin-angiotensin-aldosterone system–inhibiting treatment on albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1542–52.
18. Jardine MJ, Li N, Ninomiya T, Feng X, Zhang J, Shi J, et al. Dietary Sodium Reduction Reduces Albuminuria: A Cluster Randomized Trial. *J Ren Nutr* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.10.009>
 19. Leon J, Pérez-Sáez MJ, Uffing A, Murakami N, Watanabe A, Cureton P, et al. Effect of Combined Gluten-Free, Dairy-Free Diet in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: An Open Pilot Trial. *Kidney Int Reports*. 2018;3(4):851–60.
 20. Uy N, Graf L, Lemley K V., Kaskel F. Effects of gluten-free, dairy-free diet on childhood nephrotic syndrome and gut microbiota. *Pediatr Res*. 2015;77:252–5.
 21. Em H, Ns W, Je C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review). *Library (Lond)*. 2009;(1).
 22. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WCJ, Wetzels JFM, et al. Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24(1):149–59. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012070646>
 23. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence The course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* [Internet]. 2015;87(1):217–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.240>
 24. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* [Internet]. 2015;87(1):225–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.260>
 25. Pravitsitthikul N, Ns W, Em H, Je C. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome

in children (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10).

26. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, et al. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):271–8.
27. Fujinaga S, Hirano D, Murakami H, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Nephrotoxicity of once-daily cyclosporine A in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):671–4.
28. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73(10):1167–73.
29. 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):1383–90.
30. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2010;25(12):3956–3962. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/25/12/3956/1865008#>
31. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology.* 2016;21(1):21–7.
32. Kreeftmeijer-Vegter AR, Dorlo TPC, Gruppen MP, De Boer A, De Vries PJ. Population pharmacokinetics of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):242–52.
33. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that

- levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* [Internet]. 2018;93(2):375–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011>
34. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039>
 35. Iijima K, Sako DM, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9950):1273–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9)
 36. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(46):e13157. Available from: https://rsm.idm.oclc.org/login?url=https://www.rsm.ac.uk?url=https://dialog.proquest.com/professional/docview/2136727561?accountid=138535%0Ahttp://vw4tb4ff7s.search.serialssolutions.com?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rfr_id=info:sid/ProQ%3Ae
 37. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–818.
 38. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: A new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):910–3.
 39. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial.

- Am J Kidney Dis [Internet]. 2009;53(5):760–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.033>
40. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* [Internet]. 2017;92(1):248–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019>
 41. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):143–51.
 42. Morales E, Caro J, Gutierrez E, Sevillano A, Auñón P, Fernandez C, et al. Diverse diuretics regimens differentially enhance the antialbuminuric effect of renin-angi in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(6):1434–41.
 43. Morales E, Huerta A, Gutiérrez E, Gutiérrez Solís E, Segura J, Praga M. Efecto antiproteinúrico del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes obesos: ¿Cuál es la opción terapéutica más eficaz? TT - Antiproteinuric effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in obese patien. *Nefrol* [Internet]. 2009;29(5):421–9. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-6995200900500007&lang=pt
 44. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Eiam-Ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. Single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):424–41.
 45. Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH, Odutayo A, Sethi S, Ayalon R, et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1570–7.

46. Madan A, Mijovic-Das S, Stankovic A, Teehan G, Milward AS, Khastgir A. Acthar gel in the treatment of nephrotic syndrome: A multicenter retrospective case series. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0241-7>
47. Wang C-S, Travers C, McCracken C, Leong T, Gbadegesin R, Quiroga A, et al. Adrenocorticotrophic Hormone for Childhood Nephrotic Syndrome: The ATLANTIS Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Dec 7 [cited 2018 Dec 19];13(12):1859–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442868>
48. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):479–85.
49. B P, K B. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: a randomized controlled study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012;13:92. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/114/CN-00879114/frame.html>
50. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi A. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells* [Internet]. 2015;4(4):622–30. Available from: <http://www.mdpi.com/2073-4409/4/4/622/>
51. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;14(1):57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>
52. Bell S, Cooney J, Packard CJ, Caslake MJ, Deighan CJ. The effect of omega-3 fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype in patients with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Dec 31];77(6):445–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595386>

53. Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, Shoeir Z, Sobh M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(3):189–94.
54. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012;8(4):214–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.33>
55. García-de-la-Puente S, Luis Arredondo-García J, Gutiérrez-Castrellón P, Bojorquez-Ochoa A, Reyna Maya E, Del Pilar Pérez-Martínez M. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1205–10.
56. Herrington W, Emberson J, Staplin N, Blackwell L, Fellström B, Walker R, et al. The effect of lowering LDL cholesterol on vascular access patency: post hoc analysis of the Study of Heart and Renal Protection. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 May 7 [cited 2018 Dec 19];9(5):914–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626433>
57. Muso E. Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):286–90.
58. Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;
59. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, et al. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(3):379–86.
60. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, et al. A prospective observational survey on the long-term effect of ldl apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome. *Nephron Extra*. 2015;5(2):58–66.
61. Jin K, Park B, Kim Y, Macp NDV. Plasma PCSK9 in Nephrotic Syndrome and in Peritoneal Dialysis: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;63(4):584–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.042>

62. Fitzgerald G, Kiernan T. PCSK9 inhibitors and LDL reduction: pharmacology, clinical implications, and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2018;16(8):567–78. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1497975>
63. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, et al. Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: A case report. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):1–4.
64. Leung AKC, Wong AHC, Barg SSN. Proteinuria in children: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):248–54.
65. Serdaroglu E, Mir S. Protein-osmolality ratio for quantification of proteinuria in children. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2008;12(5):354–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-008-0056-3>
66. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE. Genetic testing in nephrotic syndrome - Challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2013;9(3):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.286>
67. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139–48.
68. Loscalzo J, Ph D. Clinical implications of basic research Venous Thrombosis in the Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;956–8.
69. Resh M, Mahmoodi BK, Navis GJ, Veeger NJGM, Lijfering WM. Statin use in patients with nephrotic syndrome is associated with a lower risk of venous thromboembolism. *Thromb Res* [Internet]. 2011;127(5):395–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.12.020>
70. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, Geddes CC, MacKinnon B. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome - Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? *Nephron*. 2017;135(1):39–45.

71. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):989–97.
72. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):157–64.
73. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, Galliford J, Levy J, Cairns T, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):478–83.
74. Wei CC, Yu IW, Lin HW, Tsai AC. Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology*. 2012;17(8):681–8.
75. Gipson DS, Messer KL, Tran CL, Herreshoff EG, Samuel JP, Massengill SF, et al. Inpatient health care utilization in the united states among children, adolescents, and young adults with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013;61(6):910–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.025>
76. Sharma M, Mahanta A, Barman AK, Mahanta PJ. Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome: a single-center study. *Clin Kidney J* [Internet]. 2018;(April):1–4. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfy024/4962134>
77. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2110–8.