

SINDROME NEFROTICO

Dr. MARIO MORENO CAMACHO y Dra. MONICA CEVALLOS TOBAR

IV Curso de Post-grado en Pediatría, Universidad Central del Ecuador

RESUMEN

La investigación clínica, inmunológica, epidemiológica, patológica, etc., en el Síndrome Nefrótico ha merecido una cuidadosa preocupación en los últimos años. Diez casos registrados en el año de 1983, en el Departamento de Pediatría del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, correspondieron a Síndrome Nefrótico (SN), y nos da una idea de la relativa frecuencia de esta entidad en nuestro medio y justifica esta revisión bibliográfica actualizada. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 10: 55, 1985).

DEFINICION

Es un "Síndrome" de etiología desconocida, patogenia verosímilmente inmunológica, con substracto lesional prácticamente nulo, que cursa con hipoproteinemia e hipoalbuminemia, generalmente con edema, de evolución a brotes, que remite bajo la acción de corticoides, y tiene un buen pronóstico. El SN, resultado del aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas, se caracteriza por proteinuria igual o superior a 2 g/m²/24 horas; proteinemia igual o inferior a 5 g/dl, con valores de albúmina sérica por debajo de 2 g/100ml. Hiperlipidemia con niveles séricos de colesterol por encima de 220 g/100ml. (1,2,3,4). Se debe recordar que el contenido de colesterol en recién nacidos (RN) e infantes es bajo, aproximadamente 200 mg/100ml debe considerarse como alto (23).

Habitualmente el SN se asocia con edema generalizado, aumento de alfa-2-globulinas y, en algunas ocasiones de hematuria, hipertensión arterial y reducción del filtrado glomerular (2).

Gracias a la práctica de la biopsia renal y al estudio morfológico de la misma, es posible considerar dos grupos básicos de SN:

En el primer grupo situamos a todos aquellos casos en los que se describe una lesión glomerular difusa; algunos de ellos pueden ser considerados como secundarios a enfermedades sistémicas, otros son aparentemente primitivos; tal es el caso de las glomerulonefritis mesangiocapilares. En todas ellas está implicado un mecanismo inmunológico independientemente que sean primarias o secundarias.

En el segundo grupo no está claro ni el mecanismo de origen de la proteinuria, ni la existencia de un mecanismo inmunológico como factor desencadenante; éste es el grupo al que clásicamente se denomina nefrosis lipoidea, y la que vamos a referirnos concretamente, por ser el prototipo del SN en pediatría (22).

El SN tipo Finlandés es congénito, aparece a los pocos días de vida, y es una causa infrecuente de SN infantil. Se hereda de forma autosómica recesiva y la gestación suele trans-

currir sin complicaciones, casi todas las criaturas son prematuras y pequeñas para su edad de gestación. La placenta es mayor que la normal, la presentación de nalgas es más frecuente que de costumbre y son comunes signos de asfixia fetal, índices de Apgar bajos y líquido amniótico teñido de meconio. La evolución es mala, falleciendo los afectados a consecuencia de infecciones u otras complicaciones de SN. No responden a los esteroides ni inmunosupresores (7,9,23).

ETIOPATOGENIA

El factor etiológico fundamental es desconocido. Se ha demostrado estadísticamente que los antecedentes de procesos alérgicos en estos niños y sus familiares son más frecuentes que en la población general. Se ha comprobado que las recaídas o la presentación del SN en forma inicial son más frecuentes en determinadas épocas del año.

Igualmente, ha sido repetidas veces demostrada la elevación de la IgE plasmática en los brotes de actividad del SN, para normalizarse tras la remisión inducida por los corticoides. La acumulación de datos ha evocado la posibilidad de mecanismos mediados por reagentes y, en relación con ello, está la disminución de la proteinuria inducida por el cromoglicato disódico (4).

En los últimos cinco años, se ha insistido mucho en la posibilidad de alteración primaria de la inmunidad celular de la nefrosis lipoidea. Se presentaría el proceso como una alteración sistemática de la inmunidad celular en la que el predominio episódico o sostenido de una clona de células T produciría linfocinas circulantes tóxicas para la membrana basal glomerular, con la consiguiente alteración de su permeabilidad para las proteínas y la consecuente aparición del SN.

En fechas recientes se ha enfocado el interés en la posibilidad de que el SN con cambios mínimos guarde relación con la disfunción de las células T, en las cuales se produce factores humorales (linfocinas). Según algunos

autores la deficiencia de células T estuvo presente antes que ocurra el SN. Por tanto, el defecto de células T no puede ser consecuente a la enfermedad renal y/o a su tratamiento. No se puede excluir la posibilidad, sin embargo, que la deficiencia de células T se agravaría por la administración de clorambucil y aziotioprina puesto que el conteo de linfocitos se redujo luego de la administración de estas drogas. La aziotioprina induce a una disminución en la circulación de las células T supresora/citotóxica (2,3,25,32).

Los niños con SN tienen anomalías no sólo de las células T sino también de las células B, como del sistema del complemento. Esta presunción incrementaría la susceptibilidad a las infecciones secundarias, a una enfermedad activa y a una resistencia prolongada al tratamiento con esteroides y quizás asociada a inmunosupresión (24,33).

La existencia de un determinado genotipo, el HLAB 12, y su frecuente asociación con atipia parecen aumentar, en los individuos portadores, la posibilidad de padecer una nefrosis lipoidea en 16 veces con respecto a la población normal (2).

Se han descrito otras anomalías inmunológicas, por ejemplo la linfotoxicidad para las células epiteliales renales en cultivo por linfocitos obtenidos de pacientes de SN con cambios mínimos, e inhibición de la blastogénesis normal por el suero de enfermos de SN activo con cambios mínimos (3).

El SN puede complicar muchas glomerulonefritis y puede causar una insuficiencia renal reversible (15).

Es bien conocido la aparición de SN con mecanismos de hipersensibilidad (polen, alimentos) y está relacionado con muchas entidades como por ejemplo: amiloidosis, lupus eritematoso disseminado, sífilis, paludismo, hepatitis, artritis reumatoidea, trombosis renal, toxicidad por drogas (trimetadiona, cloropropamida, antiinflamatorios no esteroides), picaduras de insectos, dermatitis por hiedra venenosa, infecciones víricas de las vías aéreas respiratorias superiores, etc. (1,2,3,5,6,8,10,

11,12,16,39,40).

Rara vez parece influir los factores genéticos; ha sido observada nefrosis en hermanos y otros parientes. El SN puede manifestarse con esclerosis focal, resistencia al tratamiento, insuficiencia renal y SN recurrente después del trasplante renal (13,17,18,19).

EPIDEMIOLOGIA — INCIDENCIA

El SN es una enfermedad distribuida en todo el mundo. Es más común en algunos países tropicales que en Europa o Norteamérica. Kibukamusoke y cols. (1967) pudieron comprobar la existencia de elevados índices de ingresos en dos hospitales de Uganda (20/o), en Ibadán, Nigeria (2,40/o), y una tasa moderadamente elevada en Zimbabue (0,670/o).

Dichas observaciones contrastaban con los índices del 0,12 y 0,0030/o obtenidos de los datos relativos a dos hospitales de Norteamérica.

En Sudáfrica, el índice infantil sólo alcanzó el 0,0160/o (16).

La incidencia de nuevos casos desde el nacimiento a los 16 años de edad es de 2 en una población de 100.000 habitantes, cada año en Norteamérica, y la frecuencia acumulativa es de 16 por 100.000 niños.

El ataque familiar suele circunscribirse a hermanos, en quienes se ha estimado una frecuencia de 1000 veces mayor que en la población general.

La tendencia familiar es del orden del 2 a 80/o de los casos (3).

El SN puede presentarse a cualquier edad, es raro por debajo de los 6 meses de vida y poco frecuente por debajo del primer año de edad.

La mayoría de casos han tenido su comienzo entre los 2 y 7 años de edad, con cocientes de varones a mujeres de 2 a 1. En adolescentes y adultos, este cociente según los sexos es casi de 1 a 1. La nefrosis de lesión mínima incluye del 80 al 90/o de niños con SN, mientras que en los adultos la cifra es del 30/o (1,3).

PATOLOGIA Y PATOGENIA

Los cambios anatomopatológicos en los riñones son mínimos si la biopsia se efectúa cerca del momento de inicio de la alteración. Los glomérulos son esencialmente normales al microscopio óptico, excepto en que hay áreas ocasionales de prominencia de la matriz mesangial; ésta tiende a hacerse más acentuada a medida que aumenta la duración de la proteinuria. Los cilindros tubulares contienen proteínas y a veces gotitas hialinas. El microscopio electrónico revela una fusión de los podocitos a lo largo de la zona epitelial de la membrana basal glomerular. Aunque el término de "síndrome nefrótico de lesión mínima" es apropiado en la fase precoz de la enfermedad, algunos pacientes desarrollan una progresiva esclerosis de los glomérulos si el cese de la proteinuria no se ha conseguido (1,2,10,28,29,36).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

El antecedente cercano de una vacunación o un proceso catarral rinofaríngeo-amigdalario es muy frecuente, porque lo es en la población general de la misma edad. Deben valorarse cuidadosamente los antecedentes alérgicos (atopía) en el niño o en sus familiares (12,37).

La forma de presentación más habitual es el edema, hasta el punto de que en tiempos pasados se llegó a decir que "para el niño con SN y su familia, la enfermedad era el edema" (4,13,21,30). Algunas veces existen antecedentes de edema transitorio en los meses precedentes; es frecuente una ganancia de peso del 15 al 20/o por la acumulación de líquido.

Es complejo el mecanismo preciso en la formación del edema en el SN, algunos de los factores conocidos son: reducción de la presión coloidosmótica, gran reducción de la eliminación urinaria de sodio debido a un aumento de la resorción tubular de este ión, retención de agua.

Por cada 140 mEq. de sodio ingerido y

no eliminado debe retenerse un litro de agua. Hay otros factores que tienen relación con la formación de edema como es la inadecuada y continua liberación de hormona antidiurética en respuesta a la contracción del volumen intravascular, alteración de la osmolaridad, etc. El edema se inicia en las zonas corporales declives (palpebral matutino y maleolar vespertino), hasta que en días sucesivos se generaliza, afectando también la serosa, el peritoneo y el aumento progresivo del edema puede llevar a ascitis e hidrotórax, que causan un efecto mecánico sobre la respiración (1,2,26,34).

Cuando el edema es importante suele acompañarse de inapetencia, vómitos tendencia diarreica, dolores abdominales, relacionados con el edema de la mucosa intestinal que puede llegar a simular cuadros de abdomen agudo. Además, hay síntomas generales con gran astenia, adinamia y sed intensa. El edema suele enmascarar la desnutrición de estos enfermos; es responsable de hernias umbilicales e inguinales, prolapsos rectales, etc.; no es infrecuente hallar una moderada hepatomegalia. Es conocida la detención del crecimiento durante la fase activa de la enfermedad, asociada con el efecto de la corticoterapia; no obstante, el ritmo del crecimiento se recupera rápidamente en los meses siguientes con la remisión de los síntomas y finalización del tratamiento (2).

La oliguria está condicionada por la disminución del filtrado y por cambios en el manejo tubular del filtrado por parte del túbulo distal y colector.

La palidez es el resultado de la infiltración del tejido celular subcutáneo por el edema y cierta vasoconstricción capilar cutánea.

Generalmente las proteínas plasmáticas de bajo peso molecular, como la albúmina (68.000), las inmunoglobulinas G y la transferrina (90.000), son eliminadas más fácilmente en el SN que las proteínas de elevado peso molecular como las lipoproteínas (2'500.000). Existe también pruebas de un aumento del catabolismo proteico, una parte

del cual puede tener lugar en las células tubulares renales. Junto a la disminución sérica de las proteínas totales, existe un paradójico aumento de la concentración de algunas proteínas de alto peso molecular, en particular de las globulinas alfa 2 y beta; las lipoproteínas plasmáticas se encuentran en esta fracción. La concentración plasmática de calcio suele ser baja como consecuencia del nivel disminuido de albúmina, ya que aproximadamente la mitad de calcio plasmático está ligado a la albúmina, la cantidad de calcio ionizado, sin embargo, permanece normal (1,2,4,10,14,20).

Aunque en la mayoría de los casos la proteinuria se debe a lesiones patológicas que afectan al glomérulo, actualmente se acepta que ciertas enfermedades no glomerulares también pueden causar proteinuria, a veces tan intensa que conduce a SN. Se han descrito por lo menos cuatro mecanismos fisiopatológicos responsables de proteinuria no glomerular. El primero se conoce como proteinuria tubular, la proteinuria secretoria constituye una segunda causa no glomerular de pérdida de proteínas por la orina. Por ejemplo, durante el período neonatal la excreción aumentada de proteína de Tamm Horsfall puede ser suficiente para dar lugar a proteinuria detectable en las pruebas de rutina. El tercer mecanismo es la proteinuria por reflujo, por ejemplo, al excretarse el exceso de líquido administrado en la transfusión de sangre completa, aumenta la concentración de las proteínas plasmáticas y se produce una proteinuria. La historia o excreción por la orina de antígenos hísticos constituye otro mecanismo de proteinuria no glomerular. Finalmente, en la actualidad sabemos que existe más de un mecanismo básico responsable de la proteinuria glomerular (1, 10, 13, 28, 29). Por lo general no existe alteraciones en las fracciones del complemento sérico (2).

La mayoría de las fracciones lipídicas hallables en el plasma se encuentra elevadas en el SN. Una disminución de la actividad de la lipoproteín-lipasa plasmática ha sido postulada

en los enfermos con SN como factor contribuyente a la hiperlipemia (1).

Más recientemente, se ha demostrado que la apoproteína CII se encuentra disminuída en los pacientes con SN grave. La apoproteína CII de la fracción VLDL (niveles plasmáticos de lipoproteínas de muy baja densidad) constituye el estimulador más potente de la lipoproteinlipasa. La capacidad estimuladora de la fracción VLDL sobre la lipoproteinlipasa desciende aproximadamente en un 50 % en el SN. El último mecanismo posible para explicar la hiperlipidemia del SN es de naturaleza autoinmune (10, 35).

El nefrótico es un paciente con mayor sensibilidad a contraer enfermedades intercurrentes, y son graves en estos pacientes las bacteremias y viremias. Hay que señalar que, en los enfermos bajo corticoideoterapia, las manifestaciones clínicas infecciosas intercurrentes no suelen ser de gran riqueza sintomática, cursan de forma solapada y se ponen de manifiesto estadios ya avanzados en forma de semiobnubilaciones, hipotensión o incluso choque. Los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones de la coagulación no son raros en el SN. También se señala tromboembolismos en otros vasos del organismo: pulmonares, femorales, etc., y se considera que la deshidratación y hemoconcentración en estos enfermos, agravadas a veces por los diuréticos, pueden actuar como factores coadyuvantes. Kendall señala valores elevados de fibrinógeno, hasta tres veces el valor normal; igualmente se ha encontrado elevación de cifras de plaquetas y de los factores V, VII, VIII y X, todo lo cual retorna a la normalidad al remitir el brote de nefrosis. Así mismo se ha señalado a la cortisona como factor reductor de la formación de heparina, lo que facilita así el estado de hipercoagulabilidad de estos enfermos (1,2,3,4,5,10,14).

DATOS GENERALES DE LABORATORIO

La proteinuria es el dato de laboratorio clínico inicial y la más importante en el pacien-

te con SN. La proteinuria masiva puede describirse como la excreción de 40 mg o más, por hora, por m² de superficie corporal a juzgar por la orina obtenida de la noche a la mañana, o de 50-100 mg/kg de peso corporal/día, o lecturas de albúmina con métodos sensibles de palillo constantemente de 4+, o en exceso de 2 g/m²/día, acompañado de una reducción total de las proteínas plasmáticas, con la fracción de albúmina disminuída por debajo de 2g/100 ml, la elevación de las globulinas alfa 2 y la hiperlipemia son los hallazgos característicos. Desde el punto de vista práctico el colesterol plasmático aumenta cuando la concentración de albúmina sérica disminuye a menos de 3 g/100 ml, pero los triglicéridos permanecen en cifras normales hasta que la albúmina sérica es de 1 g/100 ml, o menos (1,3,20,17).

Normalmente no hay anemia, la hemoglobina y el hematocrito pueden estar incluso elevados, debido a la hemoconcentración. El recuento de leucocitos es normal o está ligeramente elevado, de 10.000 a 12.000/mm³. El nivel sérico de globulinas beta es normal. La velocidad de sedimentación puede estar elevada. La concentración de sodio en el suero a menudo está disminuída a 130-135 mEq/l (1,20).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en el típico cuadro clínico y de laboratorio. Dado que ante un SN con cambios mínimos el tratamiento indicado es la corticoterapia, y ésta podría resultar perjudicial si se tratase de otro substrato lesional, en particular GN mesangiocapilar, el ISKDC (estudio de enfermedades renales en los niños) estableció en 1978 una fórmula numérica para separar, a falta de biopsia, los cambios mínimos de otros substratos lesionales. La fórmula valora el edema, la hematuria, y las tasas séricas de creatinina, albúmina y C3, y la suma aritmética de los productos de esas variables por determinadas constantes arrojaría un valor Y, tal como se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1.— Fórmula del ISKDC

Edema (presente = 1; ausente = 0)	(1 o 0) x 0,2239 = _____ más
Hematuria (presente = 1; ausente = 0)	(1 o 0) x -0,0731 = _____ más
C3 sérico (menor de 90 mg/dl = 1; mayor de 90 = 0)	(1 o 0) x -0,6511 = _____ más
Creatinina sérica (mg/dl)	valor x -0,0990 = _____ más
Albúmina sérica (g/dl)	valor x -0,0580 = _____ más 0,9295 = Y

Cuando Y es menor o igual que 0,85 se trataría de SN con lesiones estructurales concretas, bien definidas, y sólo un 80/o de los cambios mínimos sufrirían biopsia innecesaria, mientras que si Y es mayor de 0,85 siempre se trataría de cambios mínimos, siendo prácticamente imposible que en ese grupo entrase cualquier otra glomerulopatía, y en ese caso podría iniciarse la corticoterapia sin riesgos (1,2,4).

Como colorario de lo expuesto hasta ahora, los elementos que establecerán los indicadores para la biopsia renal en un enfermo con SN serán:

- a) edad inferior a los 18 meses o superior a 8 años
- b) hipertensión arterial
- c) insuficiencia renal
- d) macro o microhematurias constantes
- e) alteraciones urinarias valorables como tubulopatía proximal
- f) hipocomplementemia
- g) resistencia a la corticoterapia o un cuadro de "brotes frecuentes" (2,14,22).

TRATAMIENTO

En la valoración inicial los niños que pre-

sentan por primera vez SN deben hospitalizarse con el fin de hacer el diagnóstico, valorar la reacción al tratamiento durante el período inicial e incierto de la enfermedad y educar a la familia en cuanto a la cronicidad de la enfermedad y el método de vigilancia.

En la asistencia de sostén, la mayoría de los niños nefróticos están relativamente asintomáticos, excepto por el aspecto y las molestias que causa el edema. De ser posible se estimulará la ambulación normal.

El uso de diuréticos y otros métodos para disminuir el edema debe limitarse al niño en quien el edema es tan intenso que motiva preocupación de soluciones de continuidad de la piel, dificultades respiratorias o gastrointestinales u obstrucción uretral relacionada con el edema pasivo. El método más fisiológico y eficaz para disminuir el edema consiste en producir diuresis por administración intravenosa de albúmina humana, en dosis de 0,5 g a 1 g/kg en término de 60 minutos, seguidos en 30 minutos de furosemida por vía intravenosa, en dosis de 1 a 2 mg/Kg. A causa del aumento agudo del volumen intravascular se debe vigilar estrechamente al paciente para buscar hipertensión, descompensación cardíaca con edema pulmonar, o ambas cosas. El tratamiento auxiliar con diuréticos suele limitarse en un breve pe-

ríodo, si acaso se emplea, pues la mayoría de los niños comienzan a reaccionar al régimen de corticoides en término de 7 a 14 días del tratamiento (3, 38).

No está indicada la antibioticoterapia profiláctica, pero es indispensable la vigilancia íntima para buscar infección potencial en etapas de edema, particularmente en el niño en quien aparece fiebre o neutropenia.

El tratamiento etiológico debe ser siempre a base de prednisona o prednisolona, y lo hacemos con arreglo a las pautas de Broyer, en forma prolongada a dosis alterna y baja. Se inicia con prednisona a razón de 2 mg/Kg/día, sin pasar de 80 mg, repartidos en dos dosis, de forma continua durante 4 semanas, obteniéndose, por término medio, la remisión en 10—15 días. Generalmente asociamos vitamina D3 a dosis de 2.400—4.000 U, por las implicaciones de la corticoterapia intensa y prolongada.

Transcurridas las 4 semanas, se pasa a administrar a días alternos la misma dosis, en un sola toma matutina, durante 2 meses más. A partir de ese momento se disminuye la dosis diaria a razón de 0,5 mg/Kg cada 2 semanas, hasta llegar a 0,5—0,75 mg/Kg/día, manteniendo el régimen alterno. La dosis alcanzada de 0,5 — 0,75 mg/Kg/2 días, se mantendrá durante 9 meses, de modo que el tratamiento durará un año en total. Cumplido ese plazo se iniciará la retirada a un ritmo de 0,125 mg/kg cada semana hasta obtener la supresión. Las razones de esta pauta estriban en la frecuencia de hasta un 75 0/o de recaídas tras las pautas cortas. Si la recaída se produce después del primer año de medicación recibida, se repetirá la primera pauta. Cuando la recaída tiene lugar con carácter más cercano a la suspensión de la corticoterapia, podría hacerse una cura idéntica, prolongando la dosis de mantenimiento hasta completar 2 años. Los inconvenientes son escasos; en particular el crecimiento, con dosis alternas de 0,5—0,75 mg/Kg, se prosigue a ritmo normal. Después de 1—3 años, según las eventualidades, muchos casos han curado. En los casos de recaídas múltiples, comprobada la recída y esperada la hipotética remi-

sión espontánea, se inicia la corticoterapia a 2 mg/Kg/día durante el tiempo necesario para lograr la remisión durante una semana más. Si la repetición de esta secuencia conduce a intoxicación esteroidea, se recurre a las mostazas nitrogenadas, como la ciclofosfamida o el clorambucil, del mismo modo que en los casos de corticorresistencia después de 8 semanas a la dosis inicial, o cuando los esteroides sólo inducen una remisión parcial. La ciclofosfamida se administrará durante intervalos y dosis máximas de 12 semanas y de 2,5 a 3 mg/Kg/día, por la mañana. El clorambucil se administrará a la dosis de 0,2 mg/Kg/día, en 2 o 3 dosis. Estos inmunosupresores se interrumpirán cuando se observe: hematíes de 3×10^6 , polinucleares menos de $2000/\text{mm}^3$, linfocitos menos de $500/\text{mm}^3$, plaquetas menos de $100.000/\text{mm}^3$ y se presente enfermedad infecciosa (1, 2, 3, 4, 27, 34, 35).

Se debe tener cuidado en la administración de las mostazas nitrogenadas, a causa del potencial riesgo de esterilidad por estos medicamentos, así como por los efectos colaterales que producen: cistitis hemorrágica, alopecia y aumento de mortalidad a la varicela en los pacientes que contraen la enfermedad durante la administración de estos inmunosupresores. En algunas publicaciones recientes se hace constancia de las remisiones logradas con la administración exclusiva de Levamisol (1, 2, 4, 31).

PRONOSTICO

La recuperación última del SN de lesión mínima es completamente bueno. Para los que han experimentado recidivas o que no pueden ser controlados con esteroides exclusivamente, los agentes alquilantes, pueden conseguir una remisión prolongada. La enfermedad activa, por si misma tiende a disminuir después de la adolescencia. Desgraciadamente un 10 0/o de los niños son resistentes al tratamiento esteroideo. Algunos de estos responderán ante un tratamiento a largo plazo con agentes alquilantes; unos pocos progresarán a esclerosis glo-

merular y a la insuficiencia renal en un plazo de largos años (1, 5, 6,).

Bibliografía

1. Nelson, W. E., Vaughan III, V. C. y McKay, R. J.: *Tratado de Pediatría*. 7o ed. Salvat Editores, S.A., Barcelona, pp. 1246, 1980.
2. Martínez, M. y Rodicio, J. L.: *Tratado de Nefrología*. Salvat Editores, S.A., Barcelona, pp. 623, 1981.
3. McEnery, P. T. y Frederic, C.: Síndrome Nefrótico en la niñez. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica (Ed. Esp.)*, 4: 851, 1982.
4. Gómez, S. y Conde, F.: Síndrome Nefrótico. *Medicine*, 46: 2996, 1983.
5. Kempe, C. H., Silver, H. K. and O'Brien, D.: *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*. 7th. Edition. Lange, California, pp. 505, 1982.
6. Smith, D.: *Urología General*. 7o Ed. El Manual Moderno S. A., México, pp. 408, 1980.
7. Hoyer, J. y Anderson, C.: Síndrome Nefrótico Congénito. *Clínicas de Perinatología (Ed. Esp.)*, 2: 333, 1981.
8. Ubenda Aranda, I.: Los grandes síndromes en patología renal. *Medicine*, 34: 2215, 1982.
9. Rivera Hernández, F. y Avendaño, L.: Enfermedades renales congénitas y hereditarias. *Medicine*, 36: 2349, 1983.
10. Cryer, P. y Kissane, J.: Síndrome Nefrótico en una enferma con artritis reumatoidea. *Am. J. Med.*, 13: 195, 1981.
11. Rivera, E., Capdevila, J. A. Martínez, J. M. y Ocaña, I.: Síndrome Nefrótico en el secundarismo lúctico. *Medicina Clínica*, 81: 61, 1983.
12. Tareyeva, I. E., Nikolaev, A. y Janushkevitch, T.: Síndrome Nefrótico inducido por picadura de insecto. *Lancet*, 2: 147, 1983.
13. Earle, D.: *Manual of Clinical Nephrology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 101, 1982.
14. Actualidad en Nefrología. Serie: *Información Temática*, Vol. 1: 16, 1982.
15. Lowenstein, J., Schacht, R. y Baldwin, D.: Insuficiencia renal en el Síndrome Nefrótico. *Am. J. Med.*, 13: 90, 1981.
16. Hutt, M.: La nefropatía en el entorno tropical. *Rassegna*, 4: 36, 1983.
17. Cheig, J., Stenzel, K., Susin, M., Rubin, A., Riggio, R. y Whitsell, J.: Kidney Transplant Nephrotic Syndrome. *Am. J. Med.*, 57: 730, 1974.
18. Bello, I., Navas, J., Morales, J. M., Alcazar, J., Barrientos, A. y Rodicio, J.: Síndrome Nefrótico y estenosis de la arteria renal. *Medicina Clínica*, 80: 762, 1983.
19. Editorial — Extracto: Transplante renal. *Pediatrics in Review*, 1: 204, 1982.
20. Baicells, A.: *La Clínica y el Laboratorio*. 12o Ed. Editorial Marín, S. A., Barcelona, pp. 450, 1981.
21. Kopp, C. y Dibona, G.: Diagnóstico de los edemas. *Tribuna Médica*, 8: 1. 1984.
22. García, L., Marín, J., Navarro, M., Simón, J y Vallo, A.: Síndrome Nefrótico. *An. Esp. Pediatr.*, 17, 4: 354, 1982.
23. Hallman, N. and Hjelt, L.: Congenital Nephrotic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 152: 162, 1978.
24. Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children: Deaths During the First 5 to 15 Years' Observation. *Pediatrics*, 73: 497, 1984.
25. Tabin, R., Guignard, J., Gartier, E., Dubrit, M., Jeannet, M., Golaz, J. and Moretta, L.: Corticoreistant Nephrotic Syndrome Associated with T-Cell Deficiency in Two Sisters. *Pediatrics*, 71: 93, 1983.
26. Cloherty, J. y Stark, A.: *Manual de Cuidados Neonatales*. 6o Ed. Salvat Editores, S. A., pp. 280, 1983.

27. Graef, J. and Cone, T.: *Manual of Pediatric Therapeutics*, Second Edition. Little Brown and Company Boston, pp. 221, 1980.
28. Booylan, J. W.: Proteinuria. *Kidney International*, 16: 247, 1979.
29. Maack, Y., Johnson, V., Kau, S., Figueiredo, J. and Sigulem, D.: Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney International*, 16: 251, 1979.
30. Streeten, D.: Edema: causas, patogénesis, cuadro clínico y tratamiento. *Tribuna Médica*, 2: 14, 1981.
31. Callis, L., Nieto, J. and Vila, A.: Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. *J. Pediatr.*, 97: 653, 1980.
32. Taube, D., Brown, S. and Williams, D.: Long-term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal change nephropathy and its association with therapeutic response. *Lancet*, 1: 253, 1981.
33. Bellow, M., Kennedy, T. L. III. and Gaudio, K. M.: Serum hemolytic factor D values in childrens with steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 100: 192, 1982.
34. International Study of Kidney Disease in Childrens: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J. Pediatr.*, 98: 561, 1981.
35. Bueno, M., Perez, J., Sarria, A. y Olivares, J. L.: *Procedimientos Terapéuticos en Pediatría*. España, Zaragoza, pp. 156, 1982.
36. Carrie, B., Salyer, W. and Myers, B. D.: Minimal change nephropathy: An electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am. J. Med.*, 10: 262, 1981.
37. Pirotzky, E., Hieblot, C., Benveniste, J., Laurent, J., Lagrue, G. and Noirot, C.: Basophil sensitisation in idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet*, 1: 358, 1982.
38. Laurence, H. B.: Estados de edema y utilización de diuréticos. *Clinicas Médicas de Norteamérica (ed. esp.)*, 2: 289, 1981.
39. Appel, G., D'Agati, V., Bergman, M y Pirani, C.: Síndrome nefrótico y Glomerulonefritis por complejos inmunes en el tratamiento con cloropropamida. *Am. J. Med. (ed. esp.)*, 17: 149, 1983.
40. Clive, D. M. and Stoff, J. S.: Renal Syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 310: 563, 1984.