

Hospital Pediátrico Docente "William Soler", Ciudad de La Habana

COMPLICACIONES AGUDAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Dr. Sandalio Durán Álvarez¹

RESUMEN

Se hace una breve revisión de las complicaciones del síndrome nefrótico que se presentan a veces en forma súbita e inesperada y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Las infecciones son las complicaciones más frecuentes y se destaca la peritonitis primaria como la primera causa. Se analizan las infecciones que se pueden presentar en los pacientes "inmunosuprimidos". Se revisan las complicaciones tromboembólicas y se destaca la importancia de los traumatismos como precipitantes de las trombosis arteriales y el alto riesgo para la vida o el miembro afectado. Se hace un análisis de la hipovolemia que tienen algunos pacientes y las crisis de "shock hipovolémico" que pueden ocurrir. Por último se plantea una complicación infrecuente pero grave, la insuficiencia renal aguda idiopática reversible y los mecanismos que tratan de explicar esta complicación. De todas las complicaciones se hace un breve análisis de su manejo profiláctico y terapéutico.

Descriptores DeCS: SINDROME NEFROTICO/complicaciones; PERITONITIS/etiología; PERITONITIS/terapia; TROMBOEMBOLISMO/etiología; TROMBOEMBOLISMO/terapia; SHOCK/etiología; SHOCK/terapia; INSUFICIENCIA RENAL AGUDA/etiología; INSUFICIENCIA RENAL AGUDA/terapia.

El síndrome nefrótico es una consecuencia de la pérdida urinaria de proteínas y la respuesta homeostática a estas pérdidas.¹ El aumento de la permeabilidad de la membrana basal a las proteínas conduce a la hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia que constituyen el cuadro clínico humoral de este síndrome. Aunque en algunas variedades de síndrome nefrótico se excretan proteínas de mayor peso molecular, las que principalmente se pierden por la orina son las de menor peso

como la albúmina, transferrinas y gammaglobulinas, pero se excretan también eritropoyetina,² antitrombina III³ y hormonas como la tiroxina, triyodotironina y el yodo ligado a las proteínas.^{1,4,5} La pérdida de estas proteínas, especialmente de la albúmina incrementa la síntesis hepática de ésta y muchas otras proteínas y produce elevación de las de mayor peso molecular con inclusión de las lipoproteínas.^{1,6} La pérdida de una proteína de bajo peso molecular similar a la albúmina,

¹ Profesor Consultante de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". Secretario General del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

antitrombina III, altera los factores de la coagulación³ por ser ésta la determinante de la actividad antitrombínica del plasma.⁷ La pérdida urinaria de albúmina y el aumento de su catabolismo, unido a la pobre respuesta hepática para la síntesis de albúmina producen una hipoalbuminemia severa.⁸ El descenso de los niveles plasmáticos de albúmina conduce a una caída de la presión oncótica del plasma, que contribuye a la formación del edema, hallazgo clínico cardinal en el síndrome nefrótico.^{1,8} La formación de edema en el síndrome nefrótico es una consecuencia de la disminución de la presión oncótica del plasma y la impedancia a la excreción de sodio.¹

Aunque la causa del síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima en el niño sigue sin identificarse, aumentan las evidencias que sugieren que pueda deberse a una anomalía de la función del linfocito T, quizás mediante la producción de un factor que incrementa la permeabilidad capilar.⁹ Este factor pudiera ser la interleucina-8 (IL-8) o una molécula similar a ésta.¹⁰

La respuesta homeostática a las alteraciones que produce la hipoalbuminemia, la pérdida urinaria de proteínas y factores “inmunológicos” involucrados, condicionan las complicaciones en el síndrome nefrótico.

Veamos a continuación las complicaciones que se presentan en forma aguda.

INFECCIONES

El síndrome nefrótico durante las recaídas tiene una susceptibilidad aumentada a las infecciones bacterianas, por lo que éstas constituyen sus principales y más frecuentes complicaciones.

En una publicación reciente, que incluye la experiencia de 10 servicios médicos universitarios, el 8 % de los nefróticos presentó complicaciones infecciosas severas.¹¹

Las proposiciones para explicar las infecciones incluyen el descenso de inmunoglobulinas, el líquido de edema que actúa como un medio de cultivo, la deficiencia proteica, la terapéutica “inmunosupresora”, el descenso de la perfusión esplénica debido a la hipovolemia y la pérdida por la orina de un componente del complemento (factor B-properdina) que opsoniza determinadas bacterias.¹² Las infecciones son la principal causa de muerte en el niño con síndrome nefrótico.^{13,14}

Por razones no aclaradas, la peritonitis primaria es el tipo de infección más frecuente, aunque también pueden verse infecciones pulmonares, cutáneas y urinarias, meningoencefalitis y septicemia.¹¹ El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es el organismo causal más frecuente, pero también pueden encontrarse bacterias gramnegativas¹² y se ha reportado peritonitis por *Haemophilus influenzae* tipo B.^{11,15} El estafilococo es un germen muy raro en la peritonitis y entre 15 y 50 % de los cultivos de líquido peritoneal son negativos.¹⁶

En una serie de 214 casos nefróticos se presentaron 62 episodios de peritonitis en 37 pacientes (17 %);¹⁶ en otra serie de 351 niños con síndrome nefrótico seguidos durante 10 años se hallaron 24 episodios de peritonitis en 19 pacientes (6 % de los casos)¹⁵ y en un tercer grupo de 399 niños también en un período de 10 años se reportaron 22 casos de peritonitis primaria (5,5 % aproximadamente).¹¹

Los principales síntomas de esta complicación son dolor abdominal, fiebre, irritabilidad peritoneal, náuseas y vómitos.¹⁵ El diagnóstico diferencial con los raros

casos de peritonitis secundaria a perforación intestinal en un niño con síndrome nefrótico, suele ser difícil, pero el hallazgo de más de un germen en el cultivo puede orientar el diagnóstico de peritonitis secundaria.¹⁷

Teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentes en las peritonitis primarias del nefrótico se recomienda para el tratamiento la penicilina asociada con un aminoglucósido o una cefalosporina.¹⁵ Otros recomiendan como tratamiento de primera línea una cefalosporina de tercera generación.¹¹ Si en la coloración de Gram se observan cocos grampositivos se utilizará solamente penicilina, pues el estafilococo es muy raro en esta complicación infecciosa.¹⁶

Como la peritonitis y las infecciones por neumococos son frecuentes en estos pacientes, algunos recomiendan en los casos con ascitis administrar penicilina oral en dosis de 125 a 150 mg, 2 veces al día hasta que desaparezca el edema,¹⁸ aunque no existe criterio unánime en este aspecto. Se recomienda vacunación neumocócica polivalente en los nefróticos mayores de 2 años de edad.^{14,19}

Además de las peritonitis primarias quedan otras localizaciones de infección frecuentes y temibles. La celulodermatitis de pared abdominal, del escroto y los miembros inferiores y las infecciones de las vías respiratorias se presentan con relativa frecuencia. Por lo general las celulodermitis son producidas por estreptococos o estafilococos y las bronconeumonías por neumococos. La importancia de las infecciones queda demostrada al ser la causa en el 50 % de los fallecidos y contribuir al cuadro final de otro 30 % de los nefróticos con evolución fatal.²⁰

En áreas donde la tuberculosis continúa siendo un problema de salud, persiste como una complicación frecuente en los

nefróticos sometidos a tratamiento inmunosupresor prolongado. Por ejemplo, en la población negra de África del Sur se reporta una alta frecuencia de niños nefróticos con infección tuberculosa. En 40 niños con glomeruloesclerosis focal segmentaria se encontró infección tuberculosa en 37,5 %, mientras que sólo el 6 % de los que tenían lesión mínima presentaron esta complicación.²¹ Por otra parte, en este país se reporta un elevado porcentaje de glomeruloesclerosis focal segmentaria como lesión hística en el síndrome nefrótico del niño.^{16,21,22}

Debemos tener en cuenta que la tuberculosis es una enfermedad reemergente que puede aparecer con cuadro clínico no habitual y resistencia a los medicamentos más utilizados. Pensar en esta complicación es obligado en un paciente tratado con inmunosupresores.

Las infecciones virales más temidas en estos niños son, varicela y sarampión.²³ La varicela, una enfermedad altamente contagiosa con una evolución generalmente benigna, se asocia con complicaciones serias en los pacientes inmunosuprimidos,^{24,25} por lo que si hay exposición a la enfermedad durante el tratamiento con altas dosis de esteroides o agentes alquilantes debe administrarse inmunoglobulina hiperinmune varicela-zóster (12,5 unidades por kg de peso sin pasar de 625 unidades)¹⁹ y si se desarrolla la enfermedad debe administrarse acyclovir lo antes posible.^{16,18} Para pacientes inmunosuprimidos la dosis recomendada de acyclovir es de 30 mg/kg por día, en 3 subdosis durante 7 días.²⁶

En la profilaxis del sarampión está contraindicada la vacuna con virus vivos en los pacientes inmunosuprimidos, por lo que en casos de contactos con la enfermedad un niño nefrótico en tratamiento debe recibir lo antes posible gammaglobulina tipo adulto a razón de 0,2 mL por kg de peso corporal.²⁷

Aunque no frecuentes las infecciones por citomegalovirus pueden producir cuadros graves o fatales en los nefróticos inmunosuprimidos.²⁰

Las infecciones por *Pneumocystis carinii* son raras en estos pacientes y aparentemente sólo existe el reporte del caso de una niña de 4 años con lesión hística de glomeruloesclerosis focal segmentaria, que desarrolló una infección fatal durante el tratamiento con prednisona y clorambucil.²⁸

En los estudios realizados en adultos se ha demostrado un riesgo mucho mayor de infección en los nefróticos con inmunoglobulina G por debajo de 600 mg %.²⁹ Por este reporte parece demostrarse que la inmunoglobulina intravenosa es de utilidad en la prevención de las infecciones bacterianas del adulto con síndrome nefrótico y niveles bajos de IgG. No hemos encontrado estudios similares en niños.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Addis en 1948 fue el primero en llamar la atención sobre la asociación entre un estado de hipercoagulabilidad y el síndrome nefrótico.³⁰ *Kendall* y otros encontraron niveles elevados de fibronógeno, factores V, VII, VIII y X, trombocitosis moderada y generación acelerada de tromboplastina en el adulto nefrótico, le administraron anticoagulante a 2 de sus pacientes y concluyeron planteando que el síndrome nefrótico se asocia en ocasiones con hipercoagulabilidad sanguínea y que este estado mejora con la terapéutica esteroidea.³¹

Almagro y otros estudiaron las alteraciones de la hemostasia en 20 niños nefróticos en recaída, 16 tenían alteraciones y salvo en un caso todos presentaron alteraciones simultáneas en el mecanismo de la coagulación y en la función

plaquetaria. La hiperfibrinogenemia fue el hallazgo más frecuente, aislada en 2 casos, en 2 pacientes se acompañó de disminución de los factores VII y IX y en el resto combinada con trombocitosis y con aumento de los factores plasmáticos de la coagulación (II, VII, VIII, IX, X XI). Seis pacientes mostraban trombocitosis. Los productos de degradación de fibrina en suero y orina y la prueba de paracoagulación con sulfato de protamina fueron normales en todos los pacientes estudiados por *Almagro*.³²

La trombosis de la vena renal es la más frecuente complicación tromboembólica en el nefrótico,³³ pero otras venas pueden afectarse.^{34,35} Las trombosis arteriales son raras y en la revisión de 43 casos de la literatura y 1 propio de *Tarry* y otros³ la arteria renal estaba involucrada en 5 pacientes; la trombosis de la femoral en esta revisión afectó a 17 pacientes y en 8 estuvo asociada a traumatismo. La arteria más frecuentemente afectada es la femoral, en ocasiones después de lesión iatrógena al tomar muestra de sangre por punción en esa zona vascular.^{3,36} El caso reportado por *Tarry* y otros se debió a lesión traumática de la arteria braquial al tomar muestra de sangre arterial para gasometría y necesitó amputación del pulpejo de los dedos. De los 43 casos de esta revisión 10 necesitaron amputación y 9 fallecieron; 1 de los fallecidos había sido amputado previamente. Por estas complicaciones es necesario evitar la punción femoral en el niño pequeño con síndrome nefrótico.

La trombosis de la arteria pulmonar es muy rara. Fue reportada en 1964 por *Gootman* y otros³⁷ y por *Levin* y otros en 1967,³⁸ pero recientemente *Zimmerman* y otros³⁴ presentan el primer caso de trombopulmonar demostrado anatómicamente desde la década de los 60, según afirman estos autores. Como elemento contradictorio se cita a la pulmonar y la femoral como particularmente susceptible.³⁶ Las trombosis arteriales se han

reportado además en la aorta, mesentérica, axilar, oftálmica, carótida, cerebral, renal y coronaria.³⁶

Hay estudios que sugieren que la hiperfibrinogenemia sea el mayor riesgo de trombosis en el síndrome nefrótico por la inducción de depósitos de fibrina, pero en contraste con los trombos venosos constituidos fundamentalmente por fibrina y hematíes, los trombos arteriales están principalmente formados por plaquetas.^{39,40}

Una de las proteínas que ha recibido considerable atención es el anticoagulante antitrombina III, sintetizada en el hígado sin dependencia de la vitamina K y un potente inhibidor de las serina-proteinasas necesarias para la actividad anticoagulante de la heparina.⁴¹ Las personas con deficiencia de antitrombina III tienen alto riesgo (50 a 70 %) de sufrir accidentes tromboembólicos⁴² y se ha demostrado que el 80 % de los nefróticos tienen bajos niveles circulantes de antitrombina III y aumento de su excreción por la orina.² Se ha demostrado además que existe una estrecha relación entre bajos niveles de antitrombina III y tromboembolismo,⁹ por lo que en los pacientes nefróticos con deficiencia demostrada de antitrombina III se ha recomendado tratamiento con plasma fresco congelado y heparina para obtener efecto anticoagulante adecuado.⁴²

Prácticamente existe unanimidad de que en el síndrome nefrótico no se conoce bien la causa del estado de hipercoagulabilidad. Además de las alteraciones antes señaladas se ha encontrado disminución de alfa-2 antiplasmina⁴³ y una disminución de la proteína S libre en el 50 % de los casos.⁴⁴

HIPOVOLEMIA

Clásicamente se ha planteado que el síndrome nefrótico se acompaña de

hipovolemia; sin embargo, se ha podido demostrar que no en todos los casos existe esta situación. En una revisión de 10 estudios donde se midió el volumen plasmático en 217 adultos con síndrome nefrótico, la volemia estaba disminuida sólo en 33 % de los pacientes, fue normal en 42 % y estaba elevada en 25 %.⁸ Los resultados de estudios en animales con síndrome nefrótico experimental no han demostrado reducción del volumen plasmático.⁴⁵ La razón por la cual se conserva el volumen plasmático en muchos nefróticos a pesar de la marcada hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica del plasma, es que la presión oncótica intersticial se reduce paralelamente y esto mantiene el gradiente oncótico transcápsular.⁴⁶ Solamente cuando la presión del plasma está profundamente reducida (por debajo de 8 mm de mercurio) se afecta seriamente el gradiente y es a este nivel que puede hacerse evidente la hipovolemia.⁴⁷

Meltzer y otros han identificado 2 tipos de pacientes nefróticos: un tipo es vasoconstrictor con alta actividad de renina plasmática, reducción del volumen plasmático y hematócrito elevado compatible con hemoconcentración, el otro grupo tiene aumento del volumen plasmático, hematócrito bajo y supresión de la actividad de renina del plasma. En el primer grupo o hipovolémico se encuentra una lesión mínima en la biopsia renal, en el segundo grupo o hipervolémico, habitualmente se encuentra una glomerulopatía membranosa o una glomerulonefritis membrano-proliferativa y filtrado glomerular bajo.⁴⁸

De acuerdo con los datos de *Meltzer* y otros⁴⁶ podemos señalar que por ser la lesión mínima ampliamente predominante en el niño⁴⁹⁻⁵³ la hipovolemia se ve mucho más frecuente en pediatría.

La pérdida rápida de proteínas puede conducir a la hipovolemia, especialmente si

se acompaña de septicemia, diarreas o el uso no juicioso de diuréticos. El diagnóstico de la crisis hipovolémica se confirma por la evidencia de fallo circulatorio (hipotensión, frialdad de las extremidades, llenado capilar lento, disociación de la temperatura central-periférica), la aparición de hemocontracción con hematócrito elevado y avidez de la absorción tubular de sodio con una concentración muy baja de sodio urinario (1-2 mmol/L). Esta hipovolemia (*shock* hipovolémico) puede producir necrosis tubular aguda, contribuir a las complicaciones trombóticas o producir muerte súbita.¹⁸

El tratamiento consiste en la rápida administración de plasma (20 mL por kg de peso) que puede ser salvador en estos casos. La administración de albúmina humana pobre en sodio en solución al 20 % a razón de 1 g por kg de peso, en un período de 1 a 2 horas, también puede salvar la vida. Si el edema es severo después de la administración de albúmina se recomienda la furosemida (1-2 mg por kg de peso).¹⁸

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA IDIOPÁTICA REVERSIBLE

La insuficiencia renal aguda es una complicación infrecuente en el síndrome nefrótico idiopático del niño y se piensa que ocurre como una consecuencia de una disminución severa de la volemia, trombosis bilateral de las venas renales, pielonefritis, hipertensión severa o disfunción inducida por drogas.⁵⁴ La insuficiencia renal aguda idiopática reversible (IRAIR) es otra causa de fallo renal en pacientes con síndrome nefrótico idiopático severo.⁵⁵ La mayoría de los pacientes con lesión mínima que presentan IRAIR tienen anasarca, proteinuria masiva y oliguria y la biopsia

renal muestra evidencias de edema intersticial marcado, pero no de necrosis tubular aguda, según señalan *Harris e Ismail*.⁵⁴ Los pacientes mayores con anasarca, hipertensión y/o arterioesclerosis son particularmente propensos a esta forma de IRAIR.^{9,56} En la mayoría de estos pacientes la insuficiencia renal aguda se revierte con tratamiento diurético agresivo⁵⁷ y con terapéutica esteroidea.⁵⁸

Según *Sakarcan* y otros⁵³ que señalan que la primera descripción de este cuadro es la de *Chamberlain* y otros en 1966,⁵⁹ desde entonces hasta que ellos reportan sus 4 casos en 1994 se habían reportado en la literatura médica anglosajona 76 pacientes más y solamente 3 por debajo de 18 años (un niño de 8 años y 2 adolescentes de 15 y 17).

En el trabajo donde se señalan estos datos, *Sakarcan* y otros reportan 4 pacientes de 20 meses, 2, 5 y 10 años de edad.⁵⁵ Estudiaron muestras de biopsia renal en 3 de los 4 pacientes con microscopia óptica y electrónica y encontraron cambios tubulares similares a los de la lesión tubular isquémica.

Para el mecanismo de producción de esta insuficiencia renal se ha especulado que a las anormalidades intrínsecas preexistentes se añade isquemia renal.⁵⁹ Aunque su patogénesis es pobremente comprendida, la recuperación de la función renal al extraer líquidos mediante la diálisis peritoneal o hemodiálisis tanto en 3 de los casos de *Sakarcan* y otros⁵³ como en el niño de 8 años reportado anteriormente por *Springate* y otros⁶⁰ y en pacientes adultos,⁹ así como los estudios de biopsias renales, apoyan esta hipótesis. *Lowestein* y otros plantean que durante la anasarca, el edema intrarrenal produce compresión e isquemia de los túbulos renales, esto dificulta el flujo del filtrado glomerular, aumenta la presión hidrostática en el espacio de Bowman y

disminuye el filtrado glomerular.⁵⁷

En todos los casos reportados en la edad pediátrica se refiere nefromegalia, que se ha considerado como una manifestación más de edema generalizado y 4 de los 5 niños que hemos revisado su reporte presentaron peritonitis primaria, sin que hasta el presente se haya aclarado si la infección puede jugar algún papel en la IRAIR del síndrome nefrótico.

Aunque el número de casos de IRAIR publicado en niños es muy escaso y no permite hacer conclusiones definitivas, se

plantean 3 aspectos importantes que debemos tener en cuenta: 1) es una complicación potencial en el niño nefrótico con edema severo, 2) esta insuficiencia renal está relacionada con lesión tubular isquémica y 3) al conocer la reversibilidad de esta complicación podemos modificar los planes del manejo de la insuficiencia renal a largo plazo en estos pacientes.⁵⁵

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los profesores doctora *Delfina Almagro* y doctor *Oscar Grandío* la revisión del manuscrito y las recomendaciones que nos hicieron.

SUMMARY

We briefly reviewed the nephrotic syndrome complications that sometimes emerge suddenly and unexpectedly and that may put the patient's life at risk. Infections are the most common complications mainly caused by primary peritonitis. We analyzed infections that may occur in immunosuppressed patients and reviewed the thromboembolic complications; we also underlined the importance of trauma as precipitating factors of arterial thrombosis and the implied high risk for life or affected member. We similarly made an analysis of hypovolemia in some patients and the hypovolemic shock that might occur. Finally, we present an unfrequent but serious complication, i.e, acute reversible idiopathic renal failure and the likely mechanisms explaining this complication. The prophylactic and therapeutical management of all the described complications are briefly analyzed.

Subject headings: NEPHROTIC SYNDROME/complications; PERITONITIS/therapy; PERITONITIS/etiology; THROMBOEMBOLISM/etiology; THROMBOEMBOLISM/therapy; SHOCK/etiology; KIDNEY FAILURE, ACUTE/etiology; KIDNEY FAILURE, ACUTE/therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaysen CA, Nephrotic complications of nephrotic syndrome. *Ann Rev Med* 1994;45:102-10.
2. Varizi ND, Kaupice CJ, Barten CH, González E. Plasma concentration and urinary excretion of eritropoyetin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992;92:35-40.
3. Tarry WG, Moser AJ, Makhoul RG. Peripheral arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Surgery* 1993;114:618-23.
4. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:412-5.
5. Matoo TK. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:657-9.

6. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome. Causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-46.
7. Cruz C, Juarez-Nicolás F, Tapia E, Correa-Rother R, Pedraza-Chaverri J. Abnormalities of coagulation in experimental nephrotic syndrome. *Nephron* 1994;68:489-96.
8. Palmer F. Nephrotic edema. Pathogenesis and treatment. *Am J Med Sci* 1993;306:53-67.
9. Sniht JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992;19:201-13.
10. Garin EH, Blanchard DK, Matsushima K, Djev JY. IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephrotic patients. *Kidney Int* 1994;45:1311-7.
11. Liponski I, Cochat P, Gagnadeux HP, Farchoex B, Niaudet P, David L, et al. Complications bacteriennes des néphroses chez l'enfant. *Press Med* 1995;24:1922.
12. Bergstein JM. Nephrotic syndrome (Nephrosis). *En: Nelson textbook of pediatrics*. 14 eds. Philadelphia: WB Saunders, 1341-4.
13. International Study of kidney disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths, during the first 5 to 10 year's observations. *Pediatrics* 1984;73:497-501.
14. Bernard DB, Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:1184-202.
15. Rubin HM, Blau E, Michaels RH. Hemophilus and pneumococcal peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatric* 1975;56:598-601.
16. Gerensek MJ, Laber MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1982;136:732-6.
17. Taylor L, Adelman RD, Cox KL, Halsted CC, Vries P de. Secondary peritonitis due to rupture of the ileum in nephrotic syndrome. *J Pediatric* 1979;95:556-7.
18. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1984;70:151-7.
19. Steele RW. Current status of vaccines and immunoglobulin for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1984;8:7-10.
20. Durán S, Cubero Aguilar J, Llapur JR. Causas de muerte en el niño con síndrome nefrótico. *Rev Cubana Pediatr* 1976;48:393-402.
21. Kala V, Milner LS, Jacobs D, Thompson JR. Impact of tuberculosis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993;7:392-5.
22. Jacobs D, Kala V, Milner LS, Minin D, Murray J. Nephrotic syndrome of children at Baragwanat Hospital: a 5 year analysis. *Kidney Int* 1986;30:379.
23. Meadow SR, Weller RD. Fatal systemic mesles in a child receiving cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *Lancet* 1969;2:876-8.
24. Zamora I, Simón JM, Da Silva ME, Piqueras AF. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1994;8:190-2.
25. Dowell SF, Bresse JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993;92:223-8.
26. Steele RW. How should one manage a child on immunosuppression who has been exposed to chickenpox and who develops chickenpox? (Ask the expert). *Pediatr Nephrol* 1994;8:269.
27. Marcy SM, Kibrick S, Sarampión. *En: Hoeprich FE, ed. Tratado de enfermedades infecciosas. Edición Revolucionaria. La Habana: 1982;t2:695-704.*
28. Murphy JL, Kane HL, Chenaille PJ, Makker SP. Fatal pneumocystis pneumoniae in a child treated for focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1993;7:444-5.
29. Ogi M, Wada P, Naito T, Ikeda K, Goshina S, Takasawa K, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *An J Kidney Dis* 1994;24:427-36.
30. Addis T. Glomerular nephritis, diagnosis and treatment. New York: Mc Millan, 1948 vol. 1:216.
31. Kendall AG, Lehman RC, Dossetor JB. Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. *Arch Int med* 1971;127:1021-7.
32. Almagro D, Durán S, Corral JF, Cruz Y. Alteraciones de la hemostasia en el síndrome nefrótico: información preliminar. *Rev Cubana Pediatr* 1980;52:199-207.
33. Armas L, Paramio A, Pérez R. Síndrome nefrótico por trombosis de la vena renal. *Rev Cubana Pediatr* 1965;37:198-204.
34. Zimmerman RL, Novek S, Chen JTT, Roggli V. Pulmonary thrombosis in a 10-year-old child with minimal change disease and nephrotic syndrome. A clinical, radiological and pathologic correlation with literature review. *Am J Clin Pathol* 1994;101:230-6.

35. Ameer A, Zarzur J, El Khocessni M, Ouzedoun N, Benyahia B, Le thromboses arterielles au cours syndrome nephrotique. A propos de trois observations. *J Mal Vasc* 1998;23:13-6.
36. Fahal LH, McClelland P, Hay GRM, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994;70:905-9.
37. Gootman N, Gross J, Mensgh A. Pulmonary arterial thrombosis: a complication occurring with prednisona and chlorothiazide therapy in two nephrotic patients. *Pediatrics* 1964;34:861-9.
38. Levin SE, Zamit R, Schwaman A. Thrombosis of the pulmonary arteries and the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1967;11:153-4.
39. Schafer AI, Kroll MH. Nonatheromatous arterial thrombosis. *Ann Rev Med* 1993;44:155-70.
40. Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma H, Robelink TJ. Thrombus formation and platellet-vasell wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest* 1994;93:204-11.
41. Stockman III JA. Thrombotic disorders. *En: Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia:WB Saunders, 1992;1284-9.
42. Filip DJ, Eckstein JD, Veltkamp JJ. Hereditary antithrombin III deficiency in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607-13.
43. Vaziri ND. Nephrotic syndrome and coagulation and fibrinolytic abnormalities. *Am J Nephrol* 1983;3:1-6.
44. D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman CE, Scholer C, Esmon CT, Comp PC. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:42-7.
45. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994;45:266-81.
46. Koomans HA, Geers AB, Darhou-Mees EJ, Kortland W. Lowered tissue-fluid oncotic pressure protects the blood volume in the nephrotic syndrome. *Nephron* 1986;42:317-22.
47. Manning RD. Effects of hypoproteinemia on renal hemodinamics, arterial pressure, and fluid volume. *Am J Physiol* 1987;252:F91-98.
48. Metzger JI, Keis HJ, Laragh JH, Sealy JE, Jam KM, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Intern Med* 1979;91:688-92.
49. Barnett HL, Greifer I, Spitzer A, Edelman CM. Classification of glomerular disease in children. *Pediatr Ann* 1974;32:22-42.
50. Spitzer A. Drug therapy of glomerular disease. *Pediatr Ann* 1974;32:43-57.
51. Durán S, Cubero O, López J, Aguilar J, Llapur JR. Síndrome nefrótico: correlación entre histología y respuesta al tratamiento. *Rev Cubana Pediatr* 1976;48:533-45.
52. Durán S, Cubero O, Aguilar J, Llapur JR. Histología del síndrome nefrótico: estudio de 155 casos. *Rev Cubana Pediatr* 1977;49:425-33.
53. Habib R, Churg J. Minimal change disease, mesangial proliferative glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum of diseases *En: Nephrology*. Massachussets: Springer-Verlag; 1984;vol. 1:634-44.
54. Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994;23:477-97.
55. Sakarcan A, Timmons C, Seikaly MC. Reversible idiopathic renal failure in children with primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1994;125:723-7.
56. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulonephritis with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990;16:423-37.
57. Lowenstein J, Schacht RC, Baldwin DE. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981;70:227-33.
58. Hulter HN, Bohner EL. Lipoid nephrosis appearing as acute oliguric renal failure. *Quart J Med* 1980;340:403-5.
59. Chamberlain MJ, Pringle A, Wrong DM. Oliguric renal failure in nephrotic syndrome. *Quart J Med* 1966;35:215-35.
60. Springate JE, Coyne JF, Karp MF, Feld LG. Acute reversible renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1987;80:846-8.

Recibido: 11 de febrero de 1999. Aprobado: 13 de marzo de 1999.

Dr. *Sandalio Durán Álvarez*. Hospital Pediátrico Docente "William Soler", 100 y Perla, municipio Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba.