

Revisión de la literatura

Enfoque fisiopatológico, clínico y genético en el síndrome nefrótico: Eventos trombóticos en pacientes pediátricos.

Pathophysiological, clinical, and genetic approach to nephrotic syndrome: Thrombotic events in pediatric patients.

Mauricio Berbesi-Zaccagnini^{1,a}, Sara Múnera-Duque^{1,a}.

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Mauricio Berbesi Zaccagnini
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-5532-1770>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: mauricio.berbesi@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de junio de 2025.
ACEPTADO: 27 de febrero de 2026.

RESUMEN

El síndrome nefrótico es una enfermedad renal crónica caracterizada por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema y dislipidemia, siendo frecuente en la población pediátrica. Esta condición se asocia a un estado de hipercoagulabilidad que predispone a eventos trombóticos, como la trombosis venosa profunda y la trombosis del seno venoso cerebral, especialmente en pacientes con hipoalbuminemia severa. La fisiopatología incluye alteraciones inmunológicas, estructurales del podocito y factores genéticos, como mutaciones en TRPC6. Se destacan biomarcadores como el dímero D, la antitrombina III y microARNs (como miR-30a-5p y miR-150, entre otros) con potencial diagnóstico y terapéutico. El tratamiento se basa en glucocorticoides, con buena respuesta en la mayoría de los casos, aunque una proporción significativa puede desarrollar resistencia. Las complicaciones trombóticas requieren manejo anticoagulante, incluyendo heparinas de bajo peso molecular o uroquinasa, y existe un creciente interés en fármacos como el apixabán. La detección temprana y el seguimiento de biomarcadores son esenciales para mejorar el pronóstico clínico.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, trombosis, biomarcadores, genética, anticoagulantes, glucocorticoides.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a chronic kidney disease characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, edema, and dyslipidemia, being frequent in the pediatric population. This condition is associated with a hypercoagulable state that predisposes to thrombotic events, such as deep vein thrombosis and cerebral venous sinus thrombosis, especially in patients with severe hypoalbuminemia. The pathophysiology includes immunological alterations, structural podocyte changes, and genetic factors, such as mutations in TRPC6. Biomarkers such as D-dimer, antithrombin III, and microRNAs (such as miR-30a-5p and miR-150, among others) with diagnostic and therapeutic potential are highlighted. Treatment is based on glucocorticoids, with a good response in most cases, although a significant proportion may develop resistance. Thrombotic complications require anticoagulant management, including low-molecular-weight heparins or urokinase, and there is a growing interest in drugs such as apixaban. Early detection and monitoring of biomarkers are essential to improve clinical prognosis.

Key words: Nephrotic syndrome, thrombosis, biomarkers, genetics, anticoagulants, glucocorticoids.

Berbesi-Zaccagnini M, Múnera-Duque S. Enfoque fisiopatológico, clínico y genético en el síndrome nefrótico: Eventos trombóticos en pacientes pediátricos. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(2):81-88.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es una condición clínica que abarca un conjunto de signos y síntomas característicos como proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema y un estado de hipercoagulabilidad secundario a disfunción hemostática.^{1,2} El síndrome nefrótico constituye la tercera causa principal de enfermedad renal terminal, habiéndose descrito que su desarrollo se debe a una desregulación inmunológica, a factores humorales circulantes o a anomalías genéticas estructurales del podocito, ocasionando una alteración en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular.^{3,4}

El síndrome nefrótico es más frecuente en la población pediátrica, donde se estima una incidencia anual de dos a siete nuevos casos por cada 100.000 niños, con un predominio en el sexo masculino a edades tempranas que tiende a igualarse al llegar a la adolescencia.⁵ Es habitual encontrar una mayor prevalencia en poblaciones de ascendencia afrodescendiente e hispana.⁵ En Estados Unidos, la condición se relaciona estrechamente con la nefropatía diabética en adultos, habiéndose determinado en niños una incidencia de 20 casos por cada 1.000.000 de habitantes, mientras que en adultos alcanza los 50 casos por cada 1.000.000 de habitantes.⁶

Por otra parte, los biomarcadores son de suma importancia en la caracterización fisiopatológica de las enfermedades. A través de la cuantificación de productos biológicos mediante dispositivos médicos, es posible establecer diagnósticos diferenciales más precisos y guiar el esquema terapéutico. Idealmente, estos marcadores moleculares deben ofrecer una elevada especificidad para la patología evaluada, ser coste-efectivos, presentar una eficiencia igual o superior a la de los métodos convencionales en la práctica clínica y ser de fácil medición.^{7,8} En el caso del síndrome nefrótico, destaca el papel de los micro-RNA (miRNA) como biomarcadores no invasivos presentes en sangre y orina, los cuales contribuyen a la identificación de subtipos histológicos específicos.⁹⁻¹¹

El propósito del presente artículo es integrar los conceptos clave revisados en la literatura científica para contribuir a la clarificación de elementos fundamentales en el entendimiento y abordaje clínico del síndrome nefrótico en la población pediátrica.

PRESENTACIÓN ETIOLÓGICA Y FACTORES PREDIS- PONENTES DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

En el abordaje del síndrome nefrótico es fundamental diferenciar sus distintas etiologías.¹² Al hacer referencia a una causa primaria u origen idiopático, se incluyen la enfermedad de cambios mínimos, la nefropatía membranosa, la amiloidosis, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria, las cuales se definen según el patrón histológico identificado en la biopsia renal.¹²

Por su parte, las causas secundarias responden a patologías sistémicas de base, tales como la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico y diversas infecciones virales.¹²

En la población adulta es más frecuente encontrar la nefropatía membranosa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria. En niños mayores de un año con síndrome nefrótico, más del 85% presenta la enfermedad de cambios mínimos con patrón de corticosisibilidad.^{13,14} En caso de no obtener la respuesta esperada tras cuatro a seis semanas de tratamiento con prednisolona oral, se indica la realización de una biopsia renal para descartar corticosisibilidad.¹⁵ De no ser posible efectuar dicho procedimiento, la entidad se categoriza como idiopática.¹⁵

La mayoría de las alteraciones congénitas —aquellas que debutan en los primeros tres meses de vida— y de las formas corticosisistentes son causadas por variantes genéticas que codifican proteínas estructurales de la barrera de filtración glomerular, condicionando una proteinuria persistente que no responde al tratamiento inmunosupresor.¹⁶

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

La fisiopatología del síndrome nefrótico idiopático en niños no está completamente esclarecida, y su respuesta a la prednisolona ha generado hallazgos contradictorios en la literatura. Se describe que la enfermedad induce un desequilibrio entre las subpoblaciones de células inmunitarias Th17 y Treg, caracterizado por un incremento de linfocitos Th17 y de interleucina-17 (IL-17), junto con una disminución de células Treg.¹⁷ No obstante, al realizar la biopsia renal habitualmente no se observa infiltrado inflamatorio significativo, lo cual resulta paradójico frente al incremento de IL-17, escenario en el cual se esperaría una respuesta inmunitaria local activa.^{18,19}

El glomérulo renal está constituido por capilares revestidos por un endotelio fenestrado cubierto por podocitos. Los pedicelos de estas células se interdigitan formando los poros de filtración mediante diafragmas de ranura, los cuales restringen el paso de macromoléculas y proteínas de gran tamaño. En el síndrome nefrótico se produce una efracción y borramiento pedicelar con tendencia al daño glomerular irreversible, desencadenando proteinuria masiva e hipoalbuminemia.²⁰⁻²² Esta última condiciona una reducción de la presión coloidosmótica del plasma, lo que favorece el paso transcapilar de agua hacia el espacio intersticial superando el drenaje linfático y produciendo edema (hipótesis del subllenado).²³ Una hipótesis complementaria (hipótesis del sobrellenado) plantea la existencia de un defecto tubular intrínseco que genera retención primaria de sodio, inducido por un incremento en la permeabilidad capilar periférica a la albúmina y un aumento de la presión oncótica intersticial, favoreciendo la acumulación de líquido en los tejidos.^{24,25}

Una alteración frecuente en el síndrome nefrótico de evolución prolongada es la dislipidemia, la cual se desencadena de forma secundaria a la hipoalbuminemia y a la disminución de la presión oncótica. Esto estimula la síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteína(a) y de la proapoptina convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9); paralelamente, se presenta una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la lipasa hepática.²⁶⁻²⁸ La elevación de LDL y colesterol constituye un factor de riesgo cardiovascular, ya que puede inducir disfunción renal y mitocondrial, promoviendo un estado inflamatorio crónico y acelerando el desarrollo de la placa aterosclerótica.^{29,30}

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La proteinuria, la hipoalbuminemia y la dislipidemia se asocian con un incremento en los factores procoagulantes (como los factores V y VIII de la coagulación), déficit de proteínas anticoagulantes endógenas, hiperreactividad plaquetaria, deterioro de la fibrinólisis, aumento de la viscosidad plasmática y pérdida urinaria del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1).³¹⁻³⁶ Sin embargo, a pesar de esta pérdida urinaria, los niveles plasmáticos de PAI-1 pueden encontrarse elevados debido al estímulo de la angiotensina IV —péptido derivado de la degradación de la angiotensina II—, lo que contribuye a la alteración de la fibrinólisis y a la desregulación de la cascada de coagulación.³⁷⁻⁴⁰

El tromboembolismo se considera una complicación infrecuente pero grave del síndrome nefrótico. En pacientes pediátricos afecta predominantemente al territorio venoso profundo (hasta en el 76% de los casos), con una incidencia de eventos tromboticos del 6,6% en el síndrome nefrótico primario y del 17,1% en las formas secundarias.^{41,42} La histopatología subyacente constituye un factor determinante del riesgo, siendo la nefropatía membranosa la patología de mayor predisposición a complicaciones tromboembólicas.⁴³⁻⁴⁵ En pacientes con esta variante es particularmente frecuente la trombosis de la vena renal.⁴⁶

Más del 27% de los adultos y el 3% de los niños con síndrome nefrótico pueden desarrollar tromboembolismo venoso en los primeros 90 días tras el diagnóstico.^{43,44} En un estudio retrospectivo publicado en 2022 se identificaron 20 eventos tromboticos en 19 de 622 pacientes pediátricos (frecuencia del 3,2%), cuya edad promedio al diagnóstico del síndrome nefrótico idiopático fue de $5,13 \pm 3,4$ años.⁴⁷ En dicho estudio se reportaron casos de trombosis venosa cerebral, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, isquemia mesentérica oclusiva, trombosis de la vena porta y un caso de trombosis arterial periférica. En el 40% de los niños, la complicación trombotica ocurrió durante el primer año posterior al diagnóstico, registrándose una mortalidad

general cercana al 25%, cifra superior a la reportada en otras series.⁴⁷ En el caso de la trombosis venosa cerebral se describe una menor incidencia, correspondiendo al 2%-5% de todos los eventos tromboticos.⁴⁸ Los signos y síntomas de la trombosis del seno venoso son inespecíficos y variables, siendo la cefalea refractaria a analgésicos el motivo de consulta más frecuente, acompañada de emesis secundaria a hipertensión intracraneal y signos de focalidad neurológica.⁴² En estudios pediátricos se han identificado otras manifestaciones como estrabismo, crisis convulsivas, hemiplejía y amaurosis fugaz. Cabe resaltar que el retraso en el diagnóstico y manejo de la trombosis del seno venoso puede desencadenar complicaciones severas como infarto venoso o hemorragia intraparenquimatosa.⁴²

El riesgo trombotico en el síndrome nefrótico guarda una correlación directa con el grado de hipoalbuminemia. Esta relación refleja tanto las pérdidas urinarias de albúmina y de factores antitromboticos como el hecho de que la albúmina actúa como un reactante negativo de fase aguda que disminuye en estados inflamatorios. El incremento del riesgo trombotico ante niveles severamente reducidos de albúmina sérica fundamenta las recomendaciones de profilaxis anticoagulante en esta población.⁴⁹

PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Una vez identificada la fisiopatología del síndrome nefrótico, se consideran tres manifestaciones clínicas como el pilar fundamental de la enfermedad: la proteinuria masiva, la hipoalbuminemia y el edema concomitante.⁵⁰ Su presentación clínica se acompaña habitualmente de dislipidemia, una complicación frecuente relacionada con mecanismos hepáticos compensatorios.⁵¹ En la Tabla 1 se resume la presentación clínica del síndrome nefrótico, incluyendo algunas complicaciones según su tipo de compromiso, fisiopatología y sistemas involucrados.

Se ha observado que los pacientes con síndrome nefrótico pueden presentar un volumen intravascular aumentado o normal; asimismo, se han identificado pacientes pediátricos con hipovolemia, especialmente en aquellos con un desarrollo agudo e intempestivo de la enfermedad.^{51,52} Respecto al desarrollo del edema nefrótico, habitualmente se presenta acumulación de líquido en los espacios intersticiales; aunque el derrame pericárdico es de desarrollo inusual, los pacientes pueden cursar con derrame pleural y ascitis.⁵¹

Los rangos de proteinuria para definir síndrome nefrótico varían según la edad del paciente: en adultos y adolescentes mayores de 16 años debe ser superior a 3,5 gramos en 24 horas; sin embargo, en los pediátricos se ha definido como superior a 1 gramo por m² en 24 horas, o más de 50 mg/Kg/24h.^{47,50} La relación proteína-creatinina urinaria (UPCR) puede estar mayor o igual a 200 mg/mmol (2mg/mg). En relación a la presentación clínica renal, y

aunque es una complicación rara, algunos pacientes, especialmente los resistentes a esteroides, pueden progresar del síndrome nefrótico hasta falla renal en fase terminal.⁴⁷

En un estudio realizado en 2022 en 67 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, se demostró que los pacientes presentaban un perfil procoagulante incrementado, así como niveles más elevados de colesterol y triglicéridos.⁵³ Este estudio resaltó complicaciones neurológicas como el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), la trombosis venosa cerebral y el accidente cerebrovascular.⁵³ Con respecto a otros sistemas comprometidos, recientemente se ha determinado que las complicaciones cardiovasculares guardan relación con el sistema renal debido a su origen embriológico compartido.⁵⁴ Se han documentado manifestaciones como hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, entre otras, especialmente en patologías renales congénitas y poliquísticas.⁵⁴

En el mismo estudio mencionado anteriormente, realizado en el 2022 a 19 pacientes pediátricos que presentaron complicaciones tromboembólicas en síndrome nefrótico, se encontró que el 95% de los pacientes presentaron hipoalbuminemia con cifras menores a 2 g/dl y proteinuria mayor a 50 mg/kg/día.⁴⁷ Cabe aclarar que el rango en pediátricos de hipoalbuminemia refiere niveles de albúmina sérica menores de 30 g/l.⁵⁰ En este mismo estudio, el 60% de los pacientes presentó colesterol sérico entre 200 mg/dl y 400 mg/dl, y el 35% presentó cifras por encima de 400 mg/dl.⁴⁷ Fueron reportadas otras manifestaciones hematológicas como la anemia, en el 15% de los pacientes, la hemoconcentración, también en el 15% de los pacientes, y trombocitosis en el 10% de los pacientes. Además, se encontró azotemia pre renal en el 25% de los pacientes, refiriéndose a niveles de urea sérica mayores de 40 mg/dl, con creatinina mayor de 1 mg/dl.⁴⁷

Otras complicaciones comunes del síndrome nefrótico en pediatría incluyen la hipertensión ocular y diversas infecciones concomitantes.⁴² En un estudio publicado en 2023 en pacientes pediátricos, se documentaron síntomas infecciosos iniciales como odinofagia, tos y rinorrea. Asimismo, se han reportado infecciones severas asociadas al retraso en el manejo del síndrome nefrótico, como el caso de un paciente que se complicó con encefalitis viral.⁴²

ACERCAMIENTO A LOS BIOMARCADORES Y CORRELACIÓN GENÉTICA

El diagnóstico de los eventos trombóticos basado en parámetros de laboratorio continúa siendo controvertido. Además, los indicadores de trombosis en el síndrome nefrótico se ven condicionados por la severidad de la hipoalbuminemia, la elevación del dímero D y la depleción de antitrombina III. Entre los biomarcadores empleados para apoyar el diagnóstico de síndrome nefrótico y su riesgo de complicación trombótica destacan las proteínas

Tabla 1. Resumen de la presentación clínica y algunas complicaciones del síndrome nefrótico. 42, 47, 50-54

Tipo de compromiso	Presentación clínica
Hematológico	Anemia, hemoconcentración, trombocitosis. Hipoalbuminemia menor a 30 g/l, hipercolesterolemia. Normovolemia, hipervolemia. Se ha descrito hipovolemia especialmente en niños.
Renal-urinario	Proteinuria mayor a 1 g/m2 en 24h o relación proteína-creatinina urinaria mayor o igual a 200 mg/mmol (2mg/mg) en una muestra de orina. Azotemia. Falla renal en fase terminal.
Tegumento y epitelial	Edema en los espacios intersticiales. Especialmente derrame pleural y ascitis en síndrome nefrótico prolongado y severo.
Cardiovascular	Hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda.
Neurológico	Síndrome de encefalopatía posterior reversible, trombosis cerebral del seno venoso y accidente cerebrovascular.
Infeccioso	Dolor de garganta, tos, secreciones nasales.

urinarias, la albúmina sérica, el perfil lipídico y el dímero D.⁴² En un estudio publicado en 2023 en 106 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticosensible, se demostró que los niveles de fibrinógeno y dímero D se encontraban significativamente más elevados en los pacientes que desarrollaron complicaciones tromboembólicas venosas que en aquellos que no las presentaron; sin embargo, el análisis multivariado reflejó que solo el dímero D discriminaba de forma significativa la presencia de trombosis.⁵⁵ Se ha documentado que la sensibilidad y especificidad del dímero D alcanzan el 100% cuando sus niveles superan los 5500 microgramos litro en pacientes clasificados de bajo riesgo según sus manifestaciones clínicas.^{42,56} En otro estudio realizado en 2023 en seis pacientes pediátricos con diagnóstico de trombosis del seno venoso y síndrome nefrótico, la totalidad presentó elevación del dímero D, siendo la disminución de antitrombina III significativa en dos de ellos.⁴²

En pacientes con síndrome nefrótico —especialmente en niños con escasa respuesta a la terapia inmunosupresora— se han identificado mutaciones genéticas en canales iónicos como TRPC6, el cual se ha visto involucrado en el incremento del tiempo de sangrado y en eventos trombóticos en modelos murinos.^{42,57}

Además, se ha sugerido que la coactivación de mutaciones en TRPC6 y TRPC3 incrementa el calcio citosólico, desencadenando la exposición de fosfatidilserina en la superficie plaquetaria y aumentando la generación de trombina.^{42,58}

Por otro lado, los micro-RNA (miRNA) son moléculas de ARN monocatenario no codificante de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud, encargadas de regular genes diana durante los procesos postranscripcionales, interviniendo en la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación.^{59,60} Se ha descrito que la expresión aberrante de estas moléculas se relaciona con diversas patologías humanas.^{59,61,62} De esta forma, los micro-RNA identificados en fluidos biológicos como la orina y el plasma se consolidan como biomarcadores prometedores para el diagnóstico y desarrollo de futuras terapias.⁵⁹ Se han identificado micro-RNA cuyos niveles elevados en suero, orina o sangre periférica sugieren el desarrollo de síndrome nefrótico en pediatría, tales como la elevación sérica de miR-30a-5p, miR-151-3p, miR-150, miR-19 y miR-19b; la elevación urinaria de miR-30a-5p; y la elevación en sangre periférica de miR-17-5p, entre otros.^{59,63,64}

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Antes del descubrimiento de los glucocorticoides como tratamiento efectivo para el síndrome nefrótico pediátrico en la década de 1950, la mortalidad de la enfermedad se acercaba al 40% debido al desarrollo de lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, eventos tromboembólicos e infecciones intercurrentes.^{50,65,66} Se ha establecido que el régimen terapéutico inicial en niños consiste en dos dosis de prednisona oral 60 mg/m² al día, máximo 60 mg en 24h, durante cuatro semanas, seguido de terapia en días alternos durante ocho semanas. Luego, la dosis alterna se desmonta gradualmente durante seis semanas para finalmente suspenderla.⁴⁷

Tras la corticoterapia inicial en pacientes corticosenibles, entre el 85% y el 90% alcanzan la remisión completa de la proteinuria en un lapso de cuatro a seis semanas; sin embargo, hasta el 80% puede presentar al menos una recaída durante el seguimiento y cerca del 50% desarrolla recaídas frecuentes o corticodependencia.⁵⁰ Según las guías de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA, por sus siglas en inglés), se define remisión completa como una relación proteína-creatinina en orina menor o igual a 20 mg/mmol en la primera micción matutina, una proteinuria menor a 100 mg/m² en orina de 24 horas, o la presencia de tirilla reactiva negativa durante tres días consecutivos.⁵⁰

La respuesta tardía a tratamiento se ha definido como aquellos pacientes que remiten entre la semana cuarta y sexta después de iniciado el tratamiento, y anticipando su curso probablemente más severo, deben abordarse como síndrome nefrótico resistente.⁵⁰ Además, son considerados pacientes resistentes a esteroides aque-

llos que conservan la proteinuria en rangos nefróticos, sumada a la hipoalbuminemia después de cuatro semanas de tratamiento, seguido de tres bolos de metilprednisolona a una dosis de 1g/1,73 m².⁴⁷ En el mismo estudio anteriormente mencionado, realizado en el 2022 a 19 pacientes pediátricos que presentaron complicaciones tromboembólicas en síndrome nefrótico, se encontró que el 36% de los pacientes eran resistentes a esteroides.⁴⁷

Para la clarificación de conceptos como “síndrome nefrótico con recaídas poco frecuentes”, “síndrome nefrótico con recaídas recurrentes” y “síndrome nefrótico dependiente a esteroides”, se puede recurrir a las recomendaciones de la práctica clínica de la IPNA, publicadas en 2023.⁵⁰

Cabe mencionar que el uso prolongado de corticosteroides puede conllevar complicaciones iatrogénicas severas como osteoporosis y retardo del crecimiento en niños.⁴⁷ La toxicidad por esteroides se define por la aparición de manifestaciones clínicas como obesidad de nueva aparición o empeoramiento de la misma, hipertensión persistente, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos o del comportamiento, alteraciones del sueño, estigmas cushingoides, estrías violáceas, glaucoma, dolor óseo, necrosis avascular y desaceleración del crecimiento estatural por debajo del percentil 25 de velocidad de crecimiento o una talla inferior al percentil tres en niños con crecimiento previo normal.⁵⁰

Respecto al tratamiento de la trombosis, se publicó en 2024 un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se evaluó la respuesta de 370 pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome nefrótico, de los cuales a 313 de ellos se les suministró terapia anticoagulante profiláctica con uroquinasa, en una dosis de 1500 a 2000 U/kg durante una o dos semanas, a comparación de 57 pacientes que no fueron tratados con uroquinasa; algunos de ellos tratados con heparinas de bajo peso molecular, a una dosis de 100 IU/Kg durante dos a cuatro semanas.⁶⁹ Aunque se reportaron eventos menores de sangrado con el tratamiento con la uroquinasa, no hubo eventos mayores de sangrado, y dentro del grupo no tratado con el fármaco, se reportaron posteriores complicaciones, como tromboembolismo pulmonar y trombosis del ventrículo derecho. Se reportaron dos sangrados mayores en pacientes que recibieron, uno aspirina, y el otro, heparinas de bajo peso molecular. Se ha encontrado que los pacientes tratados con apixaban, reducían el riesgo de presentar eventos tromboembólicos, sin embargo, hay pocos estudios de este fármaco en pediátricos.^{69,70}

El manejo inicial de la trombosis en el seno venoso, asociado a síndrome nefrótico se ha documentado que consta de anticoagulación con heparina sódica, trombólisis con uroquinasa, además del manejo sintomático, seguido del desmonte gradual a warfarina en presentación oral. Se ha visto mejoría de los pacientes principalmente con la cefalea después de dos semanas de tratamiento anticoagulante.⁴²

CONCLUSIÓN

El síndrome nefrótico es una patología compleja asociada a un deterioro significativo en la calidad de vida que puede desencadenar complicaciones graves e incluso fatales. Su presentación clínica y complicaciones están condicionadas por el territorio anatómico comprometido; no obstante, la tríada característica vincula la proteinuria masiva, la hipoalbuminemia y el edema (el cual puede manifestarse como ascitis o derrame pleural). A largo plazo, el síndrome nefrótico acarrea serios riesgos metabólicos y cardiovasculares.⁷¹ En la población pediátrica, los eventos tromboticos se presentan con una frecuencia cercana al 3,2%. Entre los biomarcadores que respaldan el diagnóstico destacan la albúmina sérica, la proteinuria, el dímero D, la antitrombina III y el perfil lipídico, cobrando especial relevancia los micro-RNA como biomarcadores prometedores para el diagnóstico y el desarrollo de terapias dirigidas.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IGA)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Claudio P, Gabriella M. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol*. 2023; 36(8):2179-90. DOI: 10.1007/s40620-023-01697-7.
- Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(6):989-97. DOI: 10.1007/s00467-013-2525-5.
- Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392(10141):61-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
- Jeele MOO, Adan AM. Nephrotic syndrome presented as a portal vein thrombosis: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023; 85(5):2112-14. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000482.
- McCloskey O, Maxwell AP. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *Practitioner*. 2017; 261(1801):11-5.
- Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(5):337-41. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01077.x.
- Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017; 76:9.23.1-9.23.17. DOI: 10.1002/cpph.19.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243(3):213-21. DOI: 10.1177/1535370217750088.
- Kipkeeva F, Muzaffarova T, Korotaeva A, Nikulin M, Grishina K, Mansorunov D, *et al*. MicroRNA in gastric cancer development: mechanisms and biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(11):891. DOI: 10.3390/diagnostics10110891.
- James JP, Riis LB, Malham M, Høgdall E, Langholz E, Nielsen BS. MicroRNA biomarkers in IBD—differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21):7893. DOI: 10.3390/ijms21217893.
- Wu YL, Li HF, Chen HH, Lin H. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in inflammation- and ischemia-reperfusion-related acute renal injury. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18):6738. DOI: 10.3390/ijms21186738.
- Zabala Ramirez MJ, Stein EJ, Jain K. Nephrotic Syndrome for the Internist. *Med Clin North Am*. 2023; 107(4):727-37. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.006.
- Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(2):332-45. DOI: 10.2215/CJN.05000516.
- No authors listed. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981; 98(4):561-4. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80760-3.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003; 362(9384):629-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, *et al*. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(6):1279-89. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.
- Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, Li Q, Xie YY, Wang XG, *et al*. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(9):1683-90. DOI: 10.1007/s00467-009-1194-x.
- Bhatia D, Sinha A, Hari P, Sopory S, Saini S, Puraswani M, *et al*. Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Res*. 2018; 84(4):520-6. DOI: 10.1038/s41390-018-0088-7.
- Tsuji S, Kaneko K. The long and winding road to the etiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: Focusing on abnormalities in the gut microbiota. *Pediatr Int*. 2021; 63(9):1011-9. DOI: 10.1111/ped.14679.
- Vukojevic K, Raguz F, Saraga M, Filipovic N, Bocina I, Kero D, *et al*. Glomeruli from patients with nephrin mutations show increased number of ciliated and poorly differentiated podocytes. *Acta Histochem*. 2018; 120(8):748-756. DOI: 10.1016/j.acthis.2018.08.015.
- Esprit DH, Amin MS, Koratala A. Uncommon things to note about a common cause of nephrotic syndrome. *Clin Case Rep*. 2018; 6(8):1645-6. DOI: 10.1002/ccr3.1676.

22. Brkovic V, Milinkovic M, Kravljaca M, Lausevic M, Basta-Jovanovic G, Marković-Lipkovski J, *et al.* Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time? *Pathol Res Pract.* 2018; 214(10):1632-7. DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.027.
23. Bockenhauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(8):1153-6. DOI: 10.1007/s00467-013-2435-6.
24. Hamm LL, Batuman V. Edema in the nephrotic syndrome: new aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(12):3288-9. DOI: 10.1097/01.asn.0000102671.77794.33.
25. Rostoker G, Behar A, Lagrue G. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron.* 2000; 85(3):194-200. DOI: 10.1159/000045661.
26. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016; 90(1):41-52. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
27. Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, Kuroda M, Ogawa M, Wakabayashi H, *et al.* Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(4):888-97.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.002.
28. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 14(1):70. DOI: 10.1038/nrneph.2017.175.
29. Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gómez G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. *J Nephrol.* 2016; 29(5):603-10. DOI: 10.1007/s40620-016-0278-5.
30. Fornoni A, Merscher S. Lipid Metabolism Gets in a JAML during Kidney Disease. *Cell Metab.* 2020; 32(6):903-5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.002.
31. Stæhr M, Buhl KB, Andersen RF, Svenningsen P, Nielsen F, Hinrichs GR, *et al.* Aberrant glomerular filtration of urokinase-type plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 309(3):F235-41. DOI: 10.1152/ajprenal.00138.2015.
32. Gigante A, Barbano B, Sardo L, Martina P, Gasperini ML, Labbadia R, *et al.* Hypercoagulability and nephrotic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(3):512-7. DOI: 10.2174/15701611203140518172048.
33. Abdelghani E, Waller AP, Wolfgang KJ, Stanek JR, Parikh SV, Rovin BH, *et al.* Exploring the Role of Antithrombin in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercoagulopathy: A Multi-Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023; 18(2):234-44. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000047.
34. Li L, Zhou J, Wang S, Jiang L, Chen X, Zhou Y, *et al.* Critical role of peroxisome proliferator-activated receptor α in promoting platelet hyperreactivity and thrombosis under hyperlipidemia. *Haematologica.* 2022; 107(6):1358-73. DOI: 10.3324/haematol.2021.279770.
35. van Geffen JP, Swieringa F, van Kuijk K, Tullemans BME, Solari FA, Peng B, *et al.* Mild hyperlipidemia in mice aggravates platelet responsiveness in thrombus formation and exploration of platelet proteome and lipidome. *Sci Rep.* 2020; 10(1):21407. DOI: 10.1038/s41598-020-78522-9.
36. Irace C, Carallo C, Scavelli F, Esposito T, De Franceschi MS, Tripolino C, *et al.* Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014; 57(3):267-74. DOI: 10.3233/CH-131705.
37. Mehta JL, Li DY, Yang H, Raizada MK. Angiotensin II and IV stimulate expression and release of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39(6):789-94. DOI: 10.1097/00005344-200206000-00003.
38. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28(3):429-39.
39. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res.* 2006; 118(3):397-407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030.
40. Thomson C, Forbes CD, Prentice CR, *et al.* Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 1974; 43(171):399-407.
41. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, *et al.* Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a midwest pediatric nephrology consortium (MWPNC) study. *J Pediatr.* 2009; 155(1):105-10.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.070.
42. Lu X, Yan C, Chen H, Wu X. Analysis of 6 pediatric nephrotic syndrome cases with complications of cerebral sinovenous thrombosis and literature review. *Front Pediatr.* 2023; 11:1226557. DOI: 10.3389/fped.2023.1226557.
43. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(3):513-20. DOI: 10.2215/CJN.10131011.
44. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, *et al.* High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008; 117(2):224-30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951.
45. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, *et al.* Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 81(2):190-5. DOI: 10.1038/ki.2011.312.
46. Casey D, Romero K, Patel R, Ouellette T, Anasseri S, Eftekhari P. Bilateral Renal Vein Thrombosis in Membranous Nephropathy: Hypoalbuminemia Predictive of Venous Thromboembolism in Nephrotic Syndrome. *Cureus.* 2022; 14(10):e30032. DOI: 10.7759/cureus.30032.
47. Boussetta A, Jaber C, Jellouli M, Gargah T. Thromboembolic complications in children with primary nephrotic syndrome: A Tunisian series. *Tunis Med.* 2022;100(1):33-6.

48. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005; 128(Pt 3):477-89. DOI: 10.1093/brain/awh412.
49. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, *et al.* Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(3):281-5.
50. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, *et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38(3):877-919. DOI: 10.1007/s00467-022-05739-3.
51. Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol*. 2023; 36(8):2179-90. DOI: 10.1007/s40620-023-01697-7.
52. Teoh CW, Robinson LA, Noone D. Perspectives on edema in childhood nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 309(7):F575-82. DOI: 10.1152/ajprenal.00229.2015.
53. Sharaf MA, Mohammed MZ. Neurological complications in Egyptian children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(7):1168-73. DOI: 10.1111/jpc.15927.
54. Leventoglu E, Kavgaci A, Örün UA, Büyükkaragöz B. The interplay between the cardiovascular system and pediatric congenital or acquired kidney diseases. *Pediatr Nephrol*. 2025. DOI: 10.1007/s00467-025-06750-0.
55. Such-Gruchot A, Szymanik-Grzelak H, Pańczyk-Tomaszewska M, Poźniak A, Brzewski M. Thrombotic complications in children with first-episode steroid-sensitive nephrotic syndrome: A single-center experience. *Clin Nephrol*. 2023; 100(1):1-11. DOI: 10.5414/CN110932.
56. Heldner MR, Zuurbier SM, Li B, Von Martial R, Meijers JCM, Zimmermann R, *et al.* Prediction of cerebral venous thrombosis with a new clinical score and D-dimer levels. *Neurology*. 2020; 95(7):e898-e909. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009998.
57. Paez Espinosa EV, Murad JP, Ting HJ, Khasawneh FT. Mouse transient receptor potential channel 6: role in hemostasis and thrombogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 417(2):853-6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.058.
58. Mahaut-Smith MP. A role for platelet TRPC channels in the Ca²⁺ response that induces procoagulant activity. *Sci Signal*. 2013 ;6(281):pe23. DOI: 10.1126/scisignal.2004399.
59. Tsuji K, Kitamura S, Wada J. MicroRNAs as Biomarkers for Nephrotic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020; 22(1):88. DOI: 10.3390/ijms22010088.
60. Leierer J, Mayer G, Kronbichler A. Primary focal segmental glomerulosclerosis: miRNAs and targeted therapies. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(11):954-964. DOI: 10.1111/eci.12676.
61. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
62. Tüfekci KU, Oner MG, Meuwissen RL, Genç S. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol Biol*. 2014; 1107:33-50. DOI: 10.1007/978-1-62703-748-8_3.
63. Luo Y, Wang C, Chen X, Zhong T, Cai X, Chen S, *et al.* Increased serum and urinary microRNAs in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Chem*. 2013; 59(4):658-66. DOI: 10.1373/clinchem.2012.195297.
64. Zhang YR, Wu YF, Wang H, Lin XM, Zhang XM. [Role of microRNA-17-5p in the pathogenesis of pediatric nephrotic syndrome and related mechanisms]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020; 22(9):958-63. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003329.
65. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392(10141):61-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
66. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, *et al.* Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2019; 5(4):426-34. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.12.015.
67. Drovandi S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Emma F, Gulhan B, Boyer O, *et al.* Variation of the clinical spectrum and genotype-phenotype associations in Coenzyme Q10 deficiency associated glomerulopathy. *Kidney Int*. 2022; 102(3):592-603. DOI: 10.1016/j.kint.2022.02.040.
68. Dahl AR, Armellino AL, Tran CL, Tebben PJ. Skimmed breast milk for treatment of hypertriglyceridemia in an infant with congenital nephrotic syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2022; 37(2):383-37. DOI: 10.1002/ncp.10759.
69. Wang Z, Wang N, Chen R, Tang H, Lin Q, Li X. Urokinase prophylactic anticoagulation in children with nephrotic syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2024; 25(1):68. DOI: 10.1186/s12882-024-03502-4.
70. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, Esteve E, Elalamy I, Boffa JJ, *et al.* Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. *TH Open*. 2022; 6(4):e299-e303. DOI: 10.1055/a-1920-6224.
71. Robinson CH, Aman N, Banh T, Brooke J, Chanchlani R, *et al.* Impact of childhood nephrotic syndrome on obesity and growth: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2024; 39(9):2667-77. DOI: 10.1007/s00467-024-06370-.