

**PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DE CAMBIOS MÍNIMOS EN BIOPSIA
RENAL EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN UNA
INSTITUCIÓN EN BOGOTÁ**

Dra. Chae Bong Whang

Médico Residente de Pediatría Universidad del Rosario



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
POSTGRADO DE PEDIATRÍA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
BOGOTÁ, 2013

PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DE CAMBIOS MINIMOS EN BIOPSIA RENAL EN NIÑOS
CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN UNA INSTITUCIÓN EN BOGOTÁ

Trabajo de grado para optar al título de pediatría

Investigadora Principal

Dra. Chae Bong Whang

Residente Pediatría Universidad del Rosario

bongcita@yahoo.com.ar

Asesor Temático

Dr. Ricardo Gastelbondo

Nefrólogo Pediatra

Fundación Cardio Infantil

ricardogastelbondo@gmail.com

Dra. Luz Estella González

Nefróloga Pediatra

Fundación Cardio Infantil

Lulugonzalez1@gmail.com

Asesor Metodológico

Dr. Dario Briceño

Pediatra y Msc. Epidemiología Fundación Cardio Infantil

dariobrice@gmail.com

Universidad del Rosario

Postgrado de Pediatría

Fundación Cardio Infantil

Bogotá, 2013

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Por medio de estas líneas quisiera expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Doctor Ricardo Gastelbondo, Nefrólogo pediatra, y a la Dra. Luz Estella González, Nefróloga pediatra de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá por darme la oportunidad de realizar este trabajo junto a ellos, siempre con el gran entusiasmo que los caracterizan. Al Doctor Briceño, pediatra epidemiólogo, por su constante apoyo, motivación y colaboración con el único interés de enseñarme, ya que sin la ayuda de ellos no hubiera podido culminar mi trabajo de grado.

A Dios por ser el centro de mi vida y mostrarme el camino a seguir; A mi familia por entender mi profesión y acompañarme en cada momento; y sin lugar a duda a todos los niños que día a día son la razón de nuestra constante actualización.

Tabla de contenido

	Pág.
Título	2
Nota de salvedad de responsabilidad institucional	3
Agradecimientos	4
Resumen	9
Abstract	10
1. Introducción	11
1.1. Planteamiento del problema	11
1.2. Pregunta de investigación	12
1.3. Justificación	12
2. Marco teórico	13
2.1 Epidemiología	13
2.2 Definición	13
2.3 Fisiopatología	15
2.4 Medición de Proteinuria	16
2.5 Histopatología	17
2.6 Criterios de Pronóstico	21
2.7 Tratamiento	23
2.8 El síndrome nefrótico corticosensible	23
2.9 El síndrome nefrótico corticoresistente	24
3. Objetivos	25
3.1. Objetivo principal	25
3.2. Objetivos secundarios	25
4. Metodología	26
4.1. Tipo y diseño general del estudio	26
4.2. Población de estudio	26

4.3. Selección y tamaño de muestra	26
4.4. Criterio de selección	26
4.5. Definiciones operacionales de las variables	27
4.5.1. Insuficiencia renal crónica	27
4.5.2. Síndrome nefrótico	28
4.5.3. Hipertensión arterial	28
4.5.4. Proteinuria	28
4.6. Procedimiento para la recolección de información	31
4.7. Métodos para el control de calidad de los datos	32
4.8. Plan de análisis de los resultados	32
4.9. Programas a utilizar para análisis de datos	32
5. Aspectos éticos	33
6. Cronograma	34
7. Presupuesto	35
8. Resultados	36
9. Discusión	43
10. Conclusión	46
11. Recomendaciones	47
12. Referencias Bibliográficas	48
13. Anexos	53
13.1. Carta de aprobación del comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardio infantil de Bogotá	52
13.2. Carta de aprobación del comité de investigaciones de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.	53

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Estadíos de insuficiencia renal crónica según tasa de filtración glomerular	27
Tabla 2. Descripción de variables	28
Tabla 3. Cronograma de actividades	34
Tabla 4. Presupuesto	35
Tabla 5. Edad en el momento de ingreso a la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá en relación con los hallazgos histológicos en la biopsia renal	36
Tabla 6. Características generales y clínicas de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático en el momento de ingreso a la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá	37
Tabla 7. Distribución de los hallazgos clínicos y paraclínicos en nefropatía de cambios mínimos en niños con biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático	38
Tabla 8. Prevalencia de hallazgos histológicos en las biopsias renales de niños con síndrome nefrótico idiopático en fundación Cardio infantil de Bogotá.	39
Tabla 9. Características clínicas y paraclínicas asociadas a las diferentes histopatologías en la biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático.	41
Tabla 10. Relación de la insuficiencia renal crónica con las diferentes histopatologías en la biopsia renal en niños con síndrome nefrótico idiopático.	42

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Hallazgos de nefropatía de cambios mínimos en la microscopía de luz y análisis ultraestructural	17
Figura 2. Hallazgos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la microscopía de luz	18
Figura 3. Hallazgos de glomerulonefritis membranoproliferativa en la microscopía de luz	19
Figura 4. Hallazgos de esclerosis mesangial difusa en la microscopía de luz	19
Figura 5. Hallazgos de glomerulonefritis membranosa en la microscopía de luz	20

PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DE CAMBIOS MÍNIMOS EN BIOPSIA RENAL EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN UNA INSTITUCIÓN EN BOGOTÁ

Introducción: El síndrome nefrótico idiopático es una entidad con una tasa de prevalencia de 16/100.000 niños, en la cual ocurre pérdida de proteínas a través del filtro glomerular; la proteinuria $> 40\text{mg/sc/hora}$, se acompaña de edema, hipoproteinemia, albumina $< 2,5\text{g/dL}$. La ausencia de datos de prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en nuestro medio limita la perspectiva real para lograr un manejo integral de nuestros niños y el enfoque a seguir por parte del grupo de pediatría.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal descriptivo, se revisan historias clínicas de los niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal, que asistieron a la consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil durante un período de 14 años.

Resultados: La prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en nuestro subgrupo de pacientes con biopsia renal es de 24,2%. En esta, se presentaron 50% con hematuria macroscópica y 43,7% con hematuria microscópica. La insuficiencia renal crónica se presentó en un sólo paciente con 6,25% y la corticoresistencia en 3 pacientes con 18,7%.

Discusión: La prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en nuestra población es la tercera parte de lo reportado en la literatura mundial en población general con síndrome nefrótico idiopático. Esta prevalencia menor en nuestro estudio se puede deber posiblemente por tratarse la población de nuestro estudio un subgrupo de pacientes con indicación de biopsia renal además de ser la Fundación Cardio Infantil, central de referencia que llegan remitidos patologías más complejas.

Palabras Clave: Síndrome Nefrótico, insuficiencia renal crónica, niños

PREVALENCE OF MINIMAL CHANGE NEPHROPATHY IN RENAL
BIOPSY IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN A
CENTER IN BOGOTA

Introduction: The idiopathic nephrotic syndrome is a condition with prevalence rate about in 16/100.000 children, that occurs protein lost through the glomerular filter; the proteinuria > 40 mg/m²/hour, usually with edema, hipoproteinemia, albumina $< 2,5$ g/dL and other metabolic alterations. The lack of information about the prevalence of minimal change nephropathy in our center limit the actual knowledgement to achieve a integral treatment to our children and the following of these patients by the pediatrician group.

Materials and Methods: It is s a cross sectional, descriptive study in children with idiopathic nephrotic syndrome with renal biopsy that have been attended in the pediatric nephrology department of Fundacion Cardio Infantil for a period of 14 years.

Results: The prevalence of minimal change lesions in our patients was 24, 2%, they presented with macroscopic hematuria in 50% of cases and microscopic hematuria in 43, 7% of cases. The chronic renal failure presented in one patient and 3 patients presented steroid resistance with 18, 7% of cases.

Discussion: The prevalence of minimal change nephropathy in our patients was the third portion of reported in the literature in general population with idiopathic nephrotic syndrome. This minor prevalence can be explained by the fact that the population of our study is a subgroup of patients with indication of renal biopsy; in addition, the Fundacion Cardio Infantil is a center of national reference, assessing uncommon and complex pathologies.

Keywords: Nephrotic Syndrome, chronic renal failure, children

I. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través del filtro glomerular; la proteinuria $> 40\text{mg}/\text{sc}/\text{hora}$, se acompaña habitualmente de edema, hipoproteinemia, albumina $< 2,5\text{g}/\text{dL}$ y otros trastornos metabólicos.¹

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático se ha reportado a nivel mundial de 2-16,9 por 100.000 niños anual^{2,3,4} y con tasa de prevalencia de 16/100.000 niños².

La edad de presentación es variable, con mayor frecuencia entre 4 a 8 años. Según international study of kidney disease in children (ISKDC) hasta 80-90% de los niños responden a corticoterapia, pero de estos 60-80% presentan recaídas con disminución de su tasa en la adolescencia. En la literatura mundial se ha reportado mayor incidencia en el sexo masculino en la infancia pero esta predominancia de género se invierte en la adolescencia^{2,4}.

En Cuba en el año 2007, se revisaron 35 pacientes con síndrome nefrótico primario con biopsia renal y se realizó un análisis de forma retrospectiva para describir la correlación entre hallazgos clínicos y la histología, encontrando 45,7% con nefropatía de cambios mínimos, 28,6% con glomerulonefritis mesangial difusa, 22,9% con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 2,9% con glomerulonefritis membranosa, adicionalmente se encontró que la hematuria y la elevación de la creatinina están asociadas significativamente ($p < 0,05$) con la resistencia inicial a los esteroides⁵.

En nuestro medio (Bogotá-Colombia), en el año 1999 se realizó un estudio en donde incluyen 93 niños, de los cuales el 49,5% presentaron nefropatía de cambios mínimos, 13,9% con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 13,9% con glomerulopatía membrano proliferativa, 8,6% con proliferación mesangial difusa, 6,45% con nefropatía Ig M, 7,5% con síndrome nefrótico infantil y breve descripción clínica inicial de estos tipos histopatológicos, sin embargo no se ha realizado análisis de comparación clínico-histológico para identificar pacientes en riesgo⁶.

Otro estudio realizado más recientemente, entre los años 2000-2002 en dos centros de Bogotá, se describe que hasta el 60% de los casos presentó histopatología de tipo glomeruloesclerosis focal y

segmentaria y glomerulopatía membranoproliferativa, además en el 35% de los casos se presentó en mayores de 10 años y 20% de los casos presentó corticoresistencia ⁷.

La ausencia de datos locales recientes de prevalencia de nefropatía de cambios mínimos, la frecuencia de cada una de las histopatologías en biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático en nuestra institución y ausencia de prevalencia de insuficiencia renal crónica asociado a las lesiones histopatológicas en nuestro medio limita la perspectiva real para lograr un manejo integral más adecuado de nuestros niños, dificultando la identificación de los pacientes en riesgo de presentar insuficiencia renal crónica y el enfoque a seguir por parte del grupo de pediatría y de nefrología pediátrica.

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en biopsia renal en los niños con síndrome nefrótico idiopático que acuden a la consulta de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá?

1.3 Justificación

Al momento no se cuenta en nuestro medio con estudios de prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en la biopsia renal de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático y descripción de diferentes formas clínicas de síndrome nefrótico idiopático, para determinar si la presencia de los hallazgos clínicos en el momento de la consulta, como la hematuria macroscópica persistente, hipertensión arterial severa, hipocomplementemia, corticoresistencia son factores de progresión a enfermedad renal terminal.

Se han descrito en la literatura que presencia de la hematuria persistente, proteinuria persistente, hipertensión arterial, corticoresistencia son predictores de progresión a enfermedad renal terminal.

La Fundación Cardio Infantil (FCI), como centro de remisión de nefrología pediátrica en el país, atiende un número de niños considerable con síndrome nefrótico idiopático, pero actualmente carece de información precisa sobre la prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en biopsia renal en los niños con síndrome nefrótico idiopático que acuden a la consulta de nefrología pediátrica. Es, por lo tanto, de gran importancia enriquecer la información disponible con datos locales, lo cual se busca con los resultados de este estudio. Adicionalmente, se espera obtener un conocimiento más completo y

adecuado sobre las condiciones de la población infantil que acude a la FCI con síndrome nefrótico idiopático, lo mismo que sobre la frecuencia de algunas condiciones asociadas, entre ellas la insuficiencia renal crónica (IRC). Como consecuencia, se podrá tener una mejor planificación de la atención del paciente renal pediátrico con síndrome nefrótico idiopático.

II. Marco teórico

2.1 Epidemiología

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático se ha reportado a nivel mundial de 2-16,9 por 100.000 niños anual, con mayor tasa de incidencia en los países asiáticos^{2,3,4}. En EE.UU. se reporta 1,9 por 100.000 niños caucásicos y 2,8 por 100.000 niños en no caucásicos⁴. En Reino Unido se reporta 2,6 por 100.000 niños de origen europeo, 3,4 por 100.000 niños de origen afro-caribe. En Dinamarca y Nueva Zelanda se han reportado una incidencia de 1,9 por 100.000 niños⁴. La tasa de prevalencia es de 16/100.000 niños².

La edad de presentación es variable, con mayor frecuencia entre 4 a 8 años. Según international study of kidney disease in children (ISKDC) hasta 80-90% de los niños responden a corticoterapia, pero de estos 60-80% presentan recaídas con disminución de su tasa en la adolescencia. En la literatura mundial se ha reportado mayor incidencia en el sexo masculino en la infancia pero esta predominancia de género se invierte en la adolescencia^{2,4}.

2.2 Definición

El síndrome nefrótico se define según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), como entidad clínica caracterizada por edema, proteinuria en rango nefrótico e hipoalbuminemia menor de 2,5 mg/L.⁹

Se considera remisión completa si posterior al tratamiento hay disminución de la tasa de proteinuria/creatinuria en muestra aislada (Pr/CrU) <200 mg/g (20 mg/mmol) o <1+ en la tira reactiva por 3 días consecutivos. Se considera remisión parcial si hay reducción de la tasa Pr/CrU en muestra aislada de 50% o mayor del valor inicial y proteinuria absoluta entre 200-2000 mg/g (20-200 mg/g). No hay remisión alguna si hay falla en reducción de Pr/CrU de 50% del valor inicial o excreción persistente de proteínas de > 2000 mg/g.⁹

Se define que existe respuesta inicial si hay remisión completa a las 4 semanas de iniciado el tratamiento. No hay respuesta inicial o es resistente a corticoides si hay falla en remisión completa a las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento⁹.

La recaída se define como la persistencia de Pr/CrU > 2000 mg/g o > 300 mg/dl o 3+ en la tira reactiva después de haber recibido corticoterapia. La recaída será infrecuente si presenta en las primeras 6 semanas de la respuesta inicial o 1-3 recaídas en el periodo de 12 meses. La recaída será frecuente si presenta 2 o más recaídas en las primeras 6 semanas de la respuesta inicial o 4 o más recaídas en el período de 12 meses⁹.

La corticodependencia se define como 2 recaídas consecutivas durante la terapia o a los 14 días de haber terminado el manejo con corticoides. La no respuesta tardía se define como proteinuria persistente con 4 o más semanas de manejo con corticoides seguida de 1 o más remisiones¹⁰.

El síndrome nefrótico puede ser primario o secundario. En niños, el 90% de los casos es primario y el resto secundario. El síndrome nefrótico primario puede ser idiopática, genética y congénita⁹. El síndrome nefrótico idiopático es la causa más común del síndrome nefrótico en niños². El advenimiento de la biopsia renal en 1950-1960 llevó a la identificación de los diferentes tipos histopatológicos de síndrome nefrótico idiopático: La enfermedad de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis mesangial difusa y la variante Finlandesa¹¹.

Las enfermedades que causan el síndrome nefrótico pueden agruparse en forma general en tres categorías: a) Enfermedades que actúan a través de mecanismos mediados por anticuerpos; ejemplos de estas enfermedades son el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulopatía membranosa. b) Enfermedades asociadas con alteraciones metabólicas; ejemplo de éstas es la diabetes mellitus. c) Enfermedades causadas por función anormal de las células glomerulares; la mayoría de estas enfermedades ocurren por lesión o disfunción de los podocitos, por lo cual éstas han sido designadas como podocitopatías¹².

2.3 Fisiopatología

La proteinuria es el resultado de la alteración en la integridad de la barrera de la filtración glomerular que está compuesta por endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y epitelio glomerular visceral (podocitos)².

Las células endoteliales tienen numerosos orificios de 70-100 nm de diámetro (fenestrado) que es una barrera física para el paso de macromoléculas desde el plasma al túbulo renal. En la membrana

basal glomerular están las partículas cargadas negativamente que evitan el paso de macromoléculas aniónicas como la albúmina. La albúmina sérica en pacientes con síndrome nefrótico usualmente se encuentra menor de 2.5 mg/L ².

El edema es generado por disminución de la presión oncótica plasmática por pérdida de albúmina sérica causando extravasación de agua al espacio intersticial, que conlleva a disminución de volumen intravascular, hipoperfusión y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que a la vez aumenta la reabsorción tubular de sodio. Lo anterior no explica completamente los hallazgos clínicos, por lo cual se ha postulado que existe una alteración intrínseca que conlleva a retención de sodio junto con el exceso de vasopresina que explica la retención de agua ².

Las concentraciones elevadas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) resultan en elevación del colesterol sérico y de triglicéridos. La sobreproducción de éstos se explica por una baja concentración de albúmina plasmática, baja presión oncótica y alteración en el catabolismo de la apolipoproteína B y quilomicrones de lipoproteína de muy baja densidad ^{2,11}.

2.4 Medición de la proteinuria

La concentración de proteínas en la orina puede ser estimada por la tira reactiva. Las tiras están impregnadas con tetrabromofenol azul que reacciona preferiblemente con la albúmina. El cambio de color de la tira permite distinguir entre una concentración de proteínas de aproximadamente 30 mg/dl (300gr/lt) (1+), 100 mg/dl (1000 gr/lt) (2+), 300 mg/dl (3000 gr/lt.) (3+) y 1000 mg/dl (10,000 gr/lt.) (4+). Resultados falsos positivos pueden ocurrir cuando la orina es alcalina (pH >7) o contiene sangre, pus, moco, semen o secreciones vaginales. Por este método, la severidad de la proteinuria puede estar subestimada cuando la orina está diluída o sobreestimada cuando la orina está concentrada ².

Los pacientes que tienen un resultado positivo por tira reactiva, deben tener una medición cuantitativa de la proteinuria. Ésta se realiza en orina de 12 - 24 horas. Una excreción mayor de 50 mg/kg/día o 40 mg/sc/hora es indicador de proteinuria en rango nefrótico. ²

La recolección adecuada de orina de 24 horas en niños es difícil, lo que explica la aceptación de la relación proteinuria/creatinuria (Pr/CrU) en muestra aislada de orina. Se ha encontrado una correlación fuerte entre la relación Proteinuria/Creatinuria obtenida en muestras aisladas y la

recolección de orina de 24 horas. En niños mayores de 2 años, una relación Proteinuria/Creatinuria menor de 0,2 es considerada normal y menor de 0,5 en niños entre los 6 meses y 2 años. Un valor mayor de 3 es consistente con síndrome nefrótico³. Debido al ciclo circadiano, la exactitud de la medición puede ser mejor si se realiza con la primera orina de la mañana.²

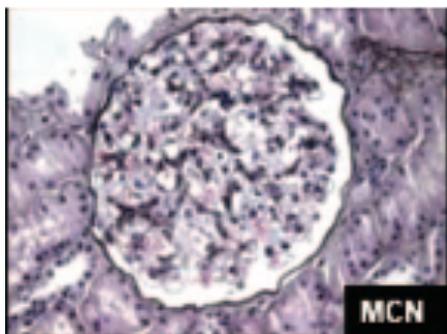
2.5 Histopatología

En los pacientes de 10 años de edad con síndrome nefrótico idiopático, la mayoría presentan lesiones glomerulares mínimas, por lo que se ha denominado “nefropatía de cambios mínimos” (NCM) que corresponde al 85% de los casos.^{12,2} Se ha observado que 90 a 95% de estos pacientes responden habitualmente al tratamiento con corticoides, por lo que también han sido clasificados como “síndrome nefrótico idiopático sensible a corticoides”¹³. La proporción restante de pacientes presenta lesiones histopatológicas renales diversas que incluyen: esclerosis mesangial difusa (EMD), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulonefritis membranoproliferativa (GMPF), glomerulonefritis mesangial proliferativa (GNMP), glomerulopatía membranosa (GNM) y la variante Finlandesa (VF).^{3,4} Los niños con los dos primeros tipos de lesiones histológicas mencionadas presentan con frecuencia falta de respuesta al tratamiento con corticoides, por lo cual también han sido clasificados como “síndrome nefrótico idiopático resistente a corticoides”.² Algunos autores creen que los hallazgos histopatológicos de GEFS, NCM corresponden a un espectro de la misma enfermedad¹⁴.

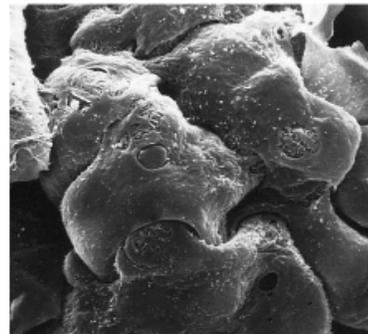
La NCM se caracteriza por encontrar una histología normal en la microscopía de luz, con borramiento extenso de los podocitos en el análisis ultraestructural acompañado de condensación del citoesqueleto formado de actina y transformación de microvellosidades (ver Fig 1)¹⁵.

Figura 1. Hallazgos de nefropatía de cambios mínimos en la microscopía de luz y análisis ultraestructural

A.



B.



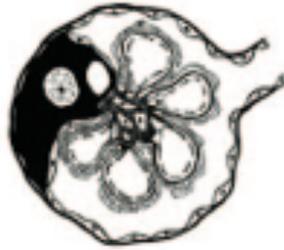
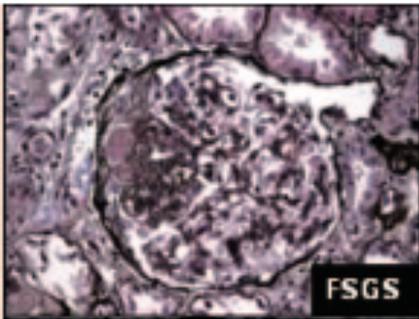
A. En la microscopía de luz no se observan cambios. (tinción de plata, x 40)¹⁵

B. Forma desorganizada de los podocitos de una rata proteinúrica con el borramiento de los procesos de los podocitos (escaneo de electromicrografía, x 2125)¹¹

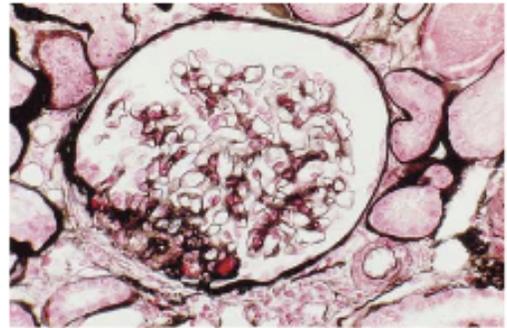
En la GEFS, se observa en la microscopía de luz, una solidificación segmentaria de la acumulación de la matriz extracelular de los capilares glomerulares, frecuentemente con una adhesión (sinequia) entre el penacho capilar y la cápsula de Bowman. En el análisis ultraestructural se observa un material denso en el mesangio y en el compartimiento subendotelial, consistente con la hialinosis. (ver Fig 2)¹⁵.

Figura 2. Hallazgos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la microscopía de luz.

A.



B.



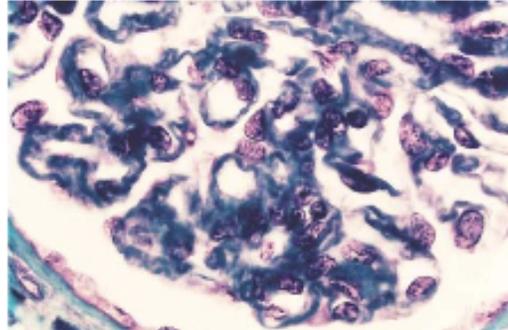
A. En la microscopía de luz se observa una solidificación segmentaria del penacho con acumulación de la matriz extracelular. Una forma sinequia entre el penacho y la cápsula de Bowman. Los podocitos están perdidos en las áreas de la esclerosis. (tinción de plata, x 40)¹⁵

B. Obliteración segmentaria de la luz capilar adyacente al polo vascular con aun aumento de la matriz mesangial, adhesión capsular y extenso depósito de hialina (rojo) (coloración citocromo "R-metamin plata x 230)¹¹.

La GMPF se caracteriza por engrosamiento de las paredes capilares acompañada de proliferación celular, predominantemente mesangial, en todos o casi todos los glomérulos. El aumento de celularidad y de matriz mesangial produce acentuación del aspecto lobular del penacho. El engrosamiento de las paredes capilares se debe a depósitos subendoteliales y a interposición de células mesangiales, con la formación de nuevo material similar al de la membrana basal glomerular en la parte interna de la pared^{11, 15}.

Figura 3. Hallazgos de glomerulonefritis membranoproliferativa en la microscopía de luz

A



A. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (enfermedad de depósito denso). Las paredes capilares periféricas tienen engrosamiento marcado de la membrana basal (tinción tricromo Masson, x 575) ¹¹.

La EMD se caracteriza por observar una expansión mesangial como resultado de la acumulación de la proteína de la matriz extracelular además de la hipertrofia de los podocitos y leve hiperplasia. (ver Fig. 4) ¹⁵.

Figura 4. Hallazgos de esclerosis mesangial difusa en la microscopía de luz-

A.

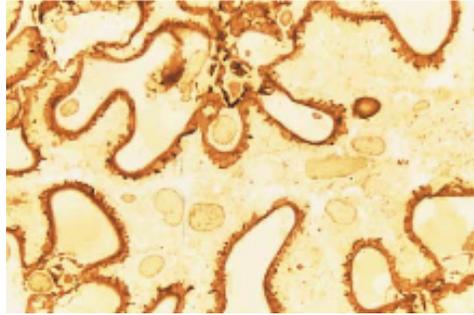


A. En la microscopía de luz se observa una expansión mesangial como resultado de la acumulación de la matriz extracelular como hallazgo característico acompañado de hipertrofia y leve hiperplasia leve de la sobrecapa de los podocitos. (tinción de plata, x 60) ¹⁵

La GNM se caracteriza por depósitos inmunes subepiteliales y la formación de proyecciones perpendiculares de material similar a la membrana basal glomerular (MBG) en la parte externa de ésta (entre el citoplasma del podocito y la MBG: “spikes”). ¹⁵

Figura 5. Hallazgos de glomerulonefritis membranosa en la microscopía de luz.

A.



A. Glomerulonefritis membranosa, estadio 2. Depósitos inmunes subepiteliales son separados por proyección de membrana basal argirofílica (“spikes”) (tinción metenamina plata, x 575) ¹¹.

Se ha observado a nivel mundial, el aumento de frecuencia de GEFS hasta en 28% de los casos ⁴. Durante la adolescencia se presenta en 30% la histopatología tipo GEFS y en 20% el tipo GMPF ^{14, 4}. En los casos con GEFS se observa que en 20-30% presenta una adecuada respuesta a corticoides y en 25-62% de los casos se presenta enfermedad renal terminal en un período de 5-10 años después del diagnóstico ⁴. Se ha observado que la NCM se presenta mas frecuentemente en menores de 5 años y que en la adolescencia disminuye su frecuencia a 20-30%.

Por otro lado, estas categorías histopatológicas no son completamente excluyentes unas de otras. Así, puede ocurrir transición entre las lesiones histológicas en los pacientes con síndrome nefrótico. De esta manera, algunos pacientes que en la biopsia inicial presentan lesiones glomerulares mínimas o proliferación mesangial difusa, en un estudio histológico posterior (realizado habitualmente por falta de respuesta al tratamiento con corticoides) se observan lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Por otro lado, se ha observado que un mismo factor etiológico puede manifestarse distintos tipos de lesiones histopatológicas. ²

Se considera la realización de biopsia renal en los casos de: corticoresistencia, corticodependencia, recaídas frecuentes, deterioro en la función renal. De acuerdo a la experiencia clínica mundial, la mayoría de los pacientes sin biopsia renal (que responden al tratamiento de inmunosupresión inicial), serán de lesiones glomerulares mínimas, mientras que los que requieren la biopsia son generalmente de lesiones glomerulares complejas ². La biopsia renal al momento del diagnóstico está indicada en pacientes con hematuria macroscópica persistente (eritrocitos positivos en

2 de 3 uroanálisis con un intervalo de tiempo de un mes o su persistencia por más de un mes), hipertensión arterial (HTA: P >95 + 5 mmHg) severa (P > 99), insuficiencia renal persistente (según la clasificación de acute dialysis quality initiative - ADQI), hipocomplementemia, en menores de un año de edad, mayores de 8 años de edad y en síndrome nefrótico familiar ^{2, 10}. Otras indicaciones de biopsia renal son: persistencia o recurrencia de hematuria que usualmente es un signo de resistencia a esteroides.²

2.6 Criterios de pronóstico

Existe variabilidad étnica en la respuesta a corticoides, se ha reportado en la literatura que la raza negra e hispana presentan menor respuesta a la corticoterapia, progresando más frecuentemente a enfermedad renal terminal ¹⁴.

En 1970 se realizó una serie de estudios prospectivos controlados multicéntricos hechos por el centro ISKDC (International study of kidney disease), en donde concluyeron que el mejor indicador pronóstico en niños con síndrome nefrótico es la respuesta al tratamiento con esteroides. El 95% de los niños que responden a esteroides lo hacen en las primeras 4 semanas de tratamiento. Como resultado de esta observación, los niños que sugieran nefropatía de cambios mínimos se deben iniciar tratamiento con corticoides sin necesidad de biopsia renal ².

La edad de inicio de la enfermedad es otro factor pronóstico, en donde, entre mayor edad en el momento de la presentación (>8 años), tienden a presentar más frecuentemente con hematuria microscópica, HTA, corticoresistencia y progresión a enfermedad renal terminal ^{14, 4}. Se han descrito algunos otros predictores de esta última, además de la edad mayor en el momento de la presentación, la insuficiencia renal aguda, encefalopatía hipertensiva y el hallazgo histopatológico de GEFS ⁴. La hipoalbuminemia severa (menor de 2 g/dL), infecciones y mayor edad al momento del diagnóstico se han correlacionado con la presentación inicial de insuficiencia renal aguda, con una incidencia de 0,8-5% ⁴. En GEFS, se describen como factores de pobre pronóstico y de progresión a insuficiencia renal crónica, la proteinuria asintomática en el momento de la presentación, insuficiencia renal inicial, mayor tasa de esclerosis segmentaria (%), cambios tubulointersticiales severos y crónicos, ausencia de respuesta inicial a corticoterapia, ausencia de remisión de la enfermedad ^{16, 17, 18}.

La respuesta al tratamiento parece tener mayor valor pronóstico sobre los hallazgos histológicos encontrados en la biopsia renal inicial ^{16, 19, 20}. En un estudio realizado en adultos se concluye que los

predictores más confiables son dependientes del tiempo como el comportamiento de la proteinuria en el tiempo y remisión parcial o completa, sin embargo, la espera de estos factores para la toma de una decisión terapéutica puede llevar al inicio de complicaciones como eventos tromboembólicos que ocurren en el 3% de los pacientes con síndrome nefrótico, afectando el sistema pulmonar, cerebral y vasos periféricos por pérdida de antitrombina III y proteína S por la orina y aumento de concentraciones de fibrinógeno que conllevan al estado de hipercoagulabilidad; infecciones recurrentes por pérdida urinaria del factor B que contribuye a la opsonización de las bacterias, disminución en la síntesis de Ig G, alteración en la función de las células T que conlleva a una mayor susceptibilidad a las infecciones, más frecuentemente la peritonitis por *Streptococcus Pneumoniae*; además se puede presentar complicaciones como la celulitis, meningitis, pneumonia, anasarca y edema pulmonar.^{2, 21}

Hay datos de los estudios nacionales y latinoamericanos. En un estudio realizado en el año 1984, se encontró que el pronóstico del síndrome nefrótico se correlaciona con presencia de la hematuria macroscópica al inicio de la presentación clínica, HTA severa, falla renal aguda, glucosuria y con la respuesta a corticoides²². En otro estudio, se encontró el síndrome nefrótico idiopático infantil tiene peor pronóstico si se presenta a mayor edad, indicando la biopsia renal en este grupo etario²³. Un estudio del año 1986, reportó que la variante con proliferación mesangial difusa y la GEFS presentaron con mayor frecuencia con hematuria, hipertensión, corticoresistencia y evolución a IRC (37 % y 61% respectivamente)²⁴. En un estudio para determinar los factores pronósticos en la nefrosis lipoídica se concluyó que a pesar de que la respuesta a corticoides y la lesión histológica son los factores pronósticos más importantes, su valor no es absoluto debido a que en la evolución puede cambiar la respuesta a corticoides y la lesión histopatológica²⁵. Las lesiones con glomerulonefritis membranoproliferativa a diferencia de las lesiones glomerulares mínimas se presentan a mayor edad con predominio en el sexo femenino, con manifestaciones como la hematuria, HTA, hipocomplementemia persistente y evolución a IRC en el 50%²⁶.

2.7 Tratamiento

La prednisona es el tratamiento de elección y se debe iniciar lo más pronto posible, una vez se haya descartado la presencia de algún proceso infeccioso. El tratamiento propuesto por el ISKDC consiste en dosis de 60 mg/sc/día sin exceder 80 mg/día dividido en 3 dosis durante 6 semanas seguido de 40 mg/sc/día en única dosis en la mañana en días alternos por 4 semanas más. El 90% de los pacientes responden a este tratamiento, y el 60% de estos presentan recaída². En el 2012, KDIGO ha

recomendado extender la duración de manejo a 12 semanas en total con disminución de tasas de recaída hasta de 30% a los 12-24 meses de terminar la corticoterapia ⁷. La ausencia de hematuria al inicio del tratamiento, criterios de remisión en los días 7-9 de haber iniciado el tratamiento, y edad mayor de 4 años al diagnóstico, se han reportado como predictores de menor frecuencia de recaídas. ²

Actualmente, el esquema de tratamiento utilizado por la mayoría de los nefrólogos pediatras consiste en 6 semanas de prednisona diaria dividido en dos dosis, seguido de 6 semanas de prednisona interdiaria en una única dosis en la mañana. Las recaídas que se presentan después de 3 meses de la respuesta inicial se tratan con prednisona a dosis de 60 mg/sc/día hasta que desaparezca la proteinuria mínimo por 3 días consecutivos, seguido de 40 mg/sc/día interdiaria por 6 semanas. Si ésta se presentó en los primeros tres meses posteriores a la respuesta inicial, la duración del tratamiento se incrementa a 12 semanas ². El 80-90% del síndrome nefrótico corticosensible presenta 1 o más recaídas, de éstas el 50% son infrecuentes ⁹.

Abrantes et al, en su estudio se adicionan 3 pulsos de metilprednisolona en el día 30 si la proteinuria persiste, su requerimiento en el primer episodio para la remisión es un indicador de pronóstico negativo que requiere manejo con otro inmunosupresor para el control de la enfermedad ²⁷.

2.8 El síndrome nefrótico corticosensible (SNCS)

El hallazgo histopatológico de NCM en síndrome nefrótico idiopático es de 80%, de estos el 90% tiene respuesta a corticoides, considerándose como una entidad benigna con excelente pronóstico a largo plazo ^{2,3}.

Sin embargo, hasta 60% de estos pacientes presenta recaídas ^{3,27}. En un estudio realizado por Andersen et al, en Dinamarca, 90% de los casos presentaron recaídas frecuentes y dependencia a corticoides, relacionado con la edad, con aumento de esta tasa en menores de 4 años de edad en el momento de la presentación ³.

En otro estudio realizado por S. Fujinaga et al, en población japonesa, encontró que la corticodependencia se relaciona con el tiempo transcurrido desde el inicio de la corticoterapia hasta la recaída (primeros 6 meses) y con el tiempo requerido de la terapia para su remisión (> 9 días) ²⁹.

2.9 *El síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR)*

El síndrome nefrótico corticorresistente puede presentarse al nacimiento o durante los primeros años de vida, pero es más común después de los 2 años de edad. Este grupo de pacientes representa menos del 10% de todos los niños con síndrome nefrótico, pero se considera el de peor pronóstico. Su función renal se deteriora y eventualmente pueden llegar a requerir diálisis o trasplante renal.²

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se ha relacionado más frecuentemente con corticorresistencia, hasta en 75%²⁷. Se han descrito que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se presenta con mayor frecuencia con el edema y la albuminuria. Los resultados de la química sanguínea son indistinguibles de las otras formas de presentación de síndrome nefrótico. Se han descrito cinco variantes histopatológicas observadas con la microscopía de luz: 1. Perihilar (lesión en polo vascular), 2. Lesión en el polo urinario, 3. Celular (hipercelularidad endocapilar), 4. Colapsante (colapso glomerular asociado a hipertrofia e hiperplasia epitelial), 5. No especificado^{16, 17}. Se cree que la variante colapsante se asocia más a severidad e insuficiencia renal al inicio de la enfermedad, sin embargo, muchos autores sugieren que estas variantes histopatológicas son estadios en la evolución de la lesión glomerular más que una lesión independiente^{16, 17}. La edad de presentación es similar. Por estas similitudes, se dice que diagnosticar la glomeruloesclerosis focal y segmentaria desde el momento de la presentación no es posible y por lo tanto al igual que en la enfermedad de cambios mínimos se debe iniciar tratamiento con prednisona². La falta de respuesta a las 4 semanas de iniciado el tratamiento con prednisona requiere la realización de biopsia renal, la cual revela las lesiones histopatológicas específicas de esta enfermedad. Aproximadamente el 20-30% de los niños con glomeruloesclerosis focal y segmentaria responden al tratamiento con corticoides⁴.

Hasta el 50% del síndrome nefrótico corticorresistente progresará a estadio terminal a los 5 años de diagnóstico y hasta el 62% a los 10 años, si no presenta remisión completa o parcial⁸.

La nefropatía membranosa se presenta como proteinuria asintomática o síndrome nefrótico. La hematuria y la HTA son raras. No hay hallazgos de laboratorio o clínicos que permitan la diferenciación de los otros tipos histológicos. El diagnóstico se realiza con base en los hallazgos histológicos específicos. El curso de la enfermedad es variable. La remisión espontánea ocurre en un 25 – 50% de los pacientes, y un 25 – 30% de los niños desarrollan insuficiencia renal. El tratamiento se realiza con corticoides y otros inmunosupresores, aunque los resultados no son favorables^{2, 31, 32}.

III. Objetivos

3.1 *Objetivo principal*

Describir la prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en la biopsia renal de pacientes con síndrome nefrótico idiopático que acuden a la primera consulta externa de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.

3.2 *Objetivos secundarios*

- Describir los hallazgos clínicos en pacientes con nefropatía de cambios mínimos en la biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático infantil en el momento de la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.
- Describir las características demográficas de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático infantil que acuden a la primera consulta externa de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.
- Conocer la prevalencia de otros hallazgos histopatológicos diferentes a nefropatía de cambios mínimos en la biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático infantil en niños que acuden a la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.
- Describir los hallazgos clínicos en el momento de la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá con histopatologías como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía membranosa, glomerulopatía membranoproliferativa, glomerulonefritis mesangial proliferativa, esclerosis mesangial difusa y variante Finlandesa en la biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico idiopático infantil.
- Describir la prevalencia de insuficiencia renal crónica en niños con síndrome nefrótico idiopático de acuerdo a los hallazgos histopatológicos en la biopsia renal.

IV. Metodología

4.1 Tipo y diseño general del estudio

Se trata de un estudio de corte transversal, descriptivo.

4.2 Población de estudio

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático confirmado mediante hallazgos clínicos y paraclínicos con biopsia renal, que se atendieron en el servicio de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil durante el período comprendido entre enero del año 2000 hasta abril del año 2013.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Se tomaron todas las historias de niños con biopsia renal asociada a clínica de síndrome nefrótico idiopático realizadas en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá, entre enero del año 2000 hasta abril del año 2013. El tamaño de la muestra se calculó con el programa EPIDAT 3,1 teniendo en cuenta el tamaño poblacional de niños con síndrome nefrótico en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá, con nefropatía de cambios mínimos de 50% con un nivel de confianza de 95% y una precisión de 5%, se obtiene un tamaño muestral de 67 niños.

4.4 Criterios de selección

La población estudio estará compuesta por aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático a quienes se les realizó biopsia renal, atendidos en el servicio de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.

- Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedades sistémicas que potencialmente puedan comprometer el riñón, como reflujo vesicoureteral, glomerulopatías, tumores, enfermedad autoinmune, enfermedad isquémica renal y síndrome nefrótico secundario a otras entidades.

4.5 Definiciones operacionales de variables

4.5.1 *Insuficiencia renal crónica* (IRC) se define por la presencia de uno de los siguientes criterios:

- Caída del filtrado glomerular menor a 60 ml/min/sc durante más de 3 meses, con marcadores de daño renal o sin ellos (ver tabla 1).
- Concentraciones de creatinina sérica 2 o más veces mayor de lo normal para la edad y género ²⁸

Tabla 1. Estadios de insuficiencia renal crónica según tasa de filtración glomerular

Estadio	Descripción	TFG ml/min/m2	Categoría	escala de medición
1	Normal o elevado	>90	4	
2	Leve	60-89	3	
3	Moderado	30-59	2	
4	Severo	15-29	1	NOMINAL
5	Avanzada o terminal	>15	0	

- TFG (tasa de filtración glomerular)
- Fuente: National Kidney Foundation, Guidelines Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

4.5.2 *Síndrome nefrótico*: El síndrome nefrótico se define según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), como la entidad clínica caracterizada por edema, tasa de proteinuria/creatinuria (Pr/CrU) en muestra aislada de orina > 2000 mg/g (>200 mg/mmol), >300mg/dl o 3 + en la tira reactiva o proteinuria de 50 mg/kg/día o 40 mg/sc/hora en orina de 24 horas.⁷

4.5.3 *Hipertensión arterial (HTA)*: De acuerdo con los criterios Task Force for Blood Pressure in Children, la HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) y/o una presión arterial diastólica (PAD) que, de manera repetida, se mantiene en el percentil 95 ó por encima de éste, siendo necesario realizar al menos 3 mediciones, mediante el método auscultatorio y/o automatizado, en el momento de la consulta al servicio de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil.²⁹

4.5.4 *Proteinuria*: relación proteinuria / creatinuria (Pr/CrU) en 2 muestras aisladas de orina consecutivas mayor a 3 o valores de proteínas en una muestra de recolección de orina de 24 horas mayor a 50 mg/kg/día o 40 mg/sc/hora, medidos posterior a la primera consulta al servicio de nefrología pediátrica.

Tabla 2. Descripción de variables

Variable	Definición teórica	Clasificación	Definición operacional	Escala de medición
Sexo	División del género humano al que corresponde el individuo	Cualitativa Independiente	Femenino Masculino	Nominal
Edad en el momento de valoración por primera vez en FCI	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la primera valoración en FCI.	Cuantitativa Independiente	Edad en años obteniéndola por medio de su fecha de nacimiento.	Razón

Biopsia Renal	1. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)	Cualitativa Dependiente	1.SI/NO	Nominal
	2. Nefropatía de cambios mínimos (NCM)		2..SI/NO	
	3. Glomerulonefritis membranosa (GNM)		3.SI/NO	
	4. glomerulonefritis membranoproliferativa (GMPF)		4.SI/NO	
	5. Enfermedad difusa de la célula epitelial (congénito tipo finlandés) (VF)		5.SI/NO	
	6. Esclerosis mesangial difusa (EMD)		6..SI/NO	
	7. glomerulonefritis mesangial proliferativa (GNMP)		7.SI/NO	
0 si				
		1 no		
Albuminemia (g/dL)	Niveles de albúmina en sangre valor normal >4 g/dL	Cualitativa Independiente	Criterio de síndrome nefrótico se consideran < 2,5 g/dL	Dicotómica
			0 bajo	
			1 normal	

Proteinuria (mg/sc/hora)	<p>Relación</p> <p>Proteinuria/creatinuria en dos muestras consecutivas de orina aislada > 3 o con valores de proteínas de recolección de orina de 24 horas > 40 mg/m²/hora o > 50 mg/kg/día.</p>	Cualitativa Dependiente	<p>SI. 0</p> <p>NO. 1</p> <p>Se calculó de acuerdo a la edad y facilidad de toma de la muestra por medio de la relación proteinuria/creatinuria en 2 muestras aisladas consecutivas o en 1 muestra de recolección de orina en 24 horas</p>	Nominal
Insuficiencia Renal Crónica (ml/min/m ²)	<p>Uno de los siguientes:</p> <p>1. Caída de TFG < 60 ml/min/1.73 por > 3 meses con marcadores de daño renal o sin ellos</p> <p>2. Concentraciones de creatinina dos o más veces mayor de lo normal para la edad y género</p>	Cualitativa Dependiente	<p>SI. 0</p> <p>NO. 1</p> <p>El filtrado glomerular se estimó mediante la Fórmula de Schwartz (K x talla en cm / creatinina sérica) por la dificultad para recolectar en todos los pacientes muestras de orina para 24 horas</p> <p>Siguiendo los valores de la constante (K: 0,35 prematuros, 0,45 neonatos a</p>	Nominal

			término, 0,5 lactantes, 0,55 niños, 0,7 adolescentes) según la edad.	
HTA (mmHg)	Presión arterial sistólica y/o diastólica en el percentil 95 ó por encima de éste según el sexo, edad y talla del paciente tomada en la primea consulta de nefrología pediátrica.	Cualitativa dependiente	0. SI 1. NO De acuerdo con los criterios Task Force for Blood Pressure in Children, realizando al menos 3 mediciones, mediante el método automatizado y/o auscultatorio tomadas en la primera consulta externa.	Nominal

4.6 Procedimiento para la recolección de información

Se tomaron las historias clínicas de los pacientes que acudían a la primera consulta externa de nefrología pediátrica y que evidenciaban un diagnóstico previo de síndrome nefrótico idiopático. Utilizando el sistema informativo de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá se extrajeron en una ficha física las variables demográficas para luego tabular en una base de datos diseñada en Excel, y posteriormente analizar la información utilizando el paquete estadístico STATA 11.

4.7 *Métodos para el control de calidad de los datos*

Control de sesgo

Sesgo de información: Previamente a la toma de información, se establecieron criterios para la recolección de datos claros de las variables, los cuales fueron revisados al momento de la misma. Los datos de las variables se tomaron de la consulta inicial en el servicio de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.

4.8 *Plan de análisis de los resultados*

Luego de hacer la verificación de los datos tabulados, revisando mínimos y máximos, desviaciones de tendencia y casillas vacías contra las fichas de recolección se procedió al análisis de los datos.

- Análisis descriptivo: Se realizó una descripción de variables demográficas en forma de tablas, las variables categóricas se expresaron por medio de proporciones o distribuciones de frecuencia y las variables continuas con medidas de tendencia central y dispersión, según cumpla o no con los criterios de distribución normal.

- Se calculó la prevalencia de nefropatía de cambios mínimos, tomando como numerador al total de niños con nefropatía de cambios mínimos y como denominador el total de niños con síndrome nefrótico idiopático, según la muestra utilizada, durante el período de tiempo descrito.

- Se calculó la prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) entre los niños con síndrome nefrótico, tomando como numerador al total de niños con IRC y como denominador el total de niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal, durante el período de tiempo descrito.

4.9 *Programas utilizados para análisis de datos*

Los datos se tabularon en una base de datos en EXCEL y para el análisis estadístico de la información se utilizó el programa STATA 11.

V. Aspectos éticos

Se tuvieron en cuenta todos los procedimientos para garantizar los aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales

De acuerdo a la Resolución 8430 de octubre 4 de 1993, la investigación no presentó ningún riesgo para los participantes dado que era un estudio descriptivo que empleó el registro de datos de historias clínicas y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio, adicionalmente los datos obtenidos son confidenciales y utilizados únicamente para efectos investigativos.

Basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2008, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: En el protocolo se formuló de manera clara la metodología del estudio y fue puesto a consideración, comentario, consejo y aprobación del comité de evaluación ética de la Fundación Cardioinfantil. Los autores asumieron la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación y a mantener la exactitud de los datos y resultados. El presente estudio no presenta en su génesis ni desarrollo ningún potencial conflicto de interés.

Las bases de datos utilizadas en este proyecto no son utilizadas ni distribuidas por entidades o sujetos diferentes a la Fundación Cardioinfantil, Universidad del Rosario y el investigador de este proyecto.

VI. Cronograma

Tabla 3. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA	MESES DE LOS AÑOS 2012-2013									
ACTIVIDADES	10	11	12	1	2	3	4	5	6	
Búsqueda de literatura	■									
Diseño de protocolo		■								
Aprobación comité de investigación y comité de ética de la FCI					■					
Recolección de la información					■					
Digitación y tabulación y base de datos						■				
Depuración y verificación de base de datos						■				
Análisis estadístico de los datos						■				
Conclusiones e informe final							■			

VII. Presupuesto

Los costos fueron asumidos por los investigadores. En la tabla 4 se describe el presupuesto.

Tabla 4. Presupuesto

RUBRO	COSTO (Pesos)
Personal	0
Materiales	150.000
Software	1,500.000-
Servicios técnicos	1,000.000-
Transporte	50.000-
Viajes	0
Otros	0
TOTAL	2,700.000

VIII. Resultados

Se evaluaron un total de 66 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal, que asistieron a la consulta de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil en un período de tiempo comprendido entre enero del año 2000 y abril del año 2013; se analizaron las patologías de biopsias renales tomadas a esos niños y se tabularon los resultados de estas en una tabla de Excel, además se obtuvieron los datos clínicos y paraclínicos teniendo en cuenta la tabla de variables para ser analizadas.

La distribución por género fue la siguiente: el 59% sexo femenino y el 41% de sexo masculino. La edad promedio fue de 9 años con una desviación estándar de 4,6 años, con un mínimo de 9 meses y máximo de 17 años. La edad se clasificó en 3 grupos así: menores de un año, de un año hasta los 11 años y los mayores de 12 años, luego se asoció con los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal. Se encontró que en el primer grupo etáreo sólo presenta un paciente con 1,5% del total, el segundo grupo etario fue el de mayor población con 69,7% y el tercer grupo etario se encontró de 28,8% de la población. En los menores de 12 meses se presentó un paciente con histología de tipo esclerosis mesangial difusa. En el grupo del año a los 11 años se presentó en el 34,8% la histopatología de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, siendo la histología más frecuente en este rango de edad. En los mayores de 12 años, la más frecuente fue histología de tipo glomerulonefritis membranoproliferativa con 13,6%. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Edad en el momento de ingreso a la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá en relación con los hallazgos histológicos en la biopsia renal

EDAD (años)	GEFS* n (%)	GNM* n (%)	GNMP* n (%)	GMPP* n (%)	NCM* n (%)	EMD* n (%)	VF* n (%)
< 1 año	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(1,5)	0 (0.0)
1 a 11 años	23 (34,8)	2 (3.0)	5 (7,6)	11 (16,7)	4 (6,1)	0 (0.0)	1 (1,5)

> 12 años	2 (3,0)	2 (3.0)	1 (1,5)	5 (7,6)	9 (13,6)	0 (0.0)	0 (0.0)
-----------	---------	---------	---------	---------	-------------	---------	---------

* GEFS glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GNM glomerulonefritis membranosa, GNMP glomerulonefritis mesangial proliferativa, GMPF glomerulonefritis membranoproliferativa, NCM nefropatía de cambios mínimos, EMD esclerosis mesangial difusa, VF variedad Finlandés.

En los niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal durante la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio infantil se encontró, que la hematuria macroscópica y microscópica se presentó en un 50% y 48,4% respectivamente, la corticoresistencia en 47% de los casos, la IRC se presentó en un 18,1%, y la hipocomplementemia fue el hallazgo menos frecuente con un 10,6%. (ver tabla 6)

Tabla 6. Características generales y clínicas de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático en el momento de ingreso a la primera consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá.

Hallazgos clínicos	n (%)
Proteinuria 24 horas	45 (68,1)
Relación Pr/CrU aislada *	45 (68,1)
Hematuria macroscópica	33 (50.0)
Hematuria microscópica	32 (48,4)
Corticoresistencia	40 (47.0)
Hipoalbuminemia	23 (34,8)
HTA *	20 (30,3)
Edema	16 (24,2)

IRC *	12 (18,1)
Hipocomplementemia	7 (10,6)

*Pr/CrU (relación proteinuria/creatinuria en muestra aislada). * HTA hipertensión arterial * IRC insuficiencia renal crónica

La prevalencia de nefropatía de cambios mínimos encontrados en la biopsia renal de los niños que asistieron por primera vez a la consulta de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil fue de 24,2%. Según el sexo, 5 fueron de sexo masculino con un 31,2% y 11 de sexo femenino con un 68,7%. Los pacientes con nefropatía de cambios mínimos se encontró como hallazgos clínicos la hematuria macroscópica en un 50% y en 43,7% con hematuria microscópica. El hallazgo clínico menos frecuente fue la insuficiencia renal crónica, que se presentó en un sólo paciente, lo que corresponde al 6,25%. La corticoresistencia se encontró en 3 pacientes (18,7%). (ver tabla 7)

Tabla 7. Distribución de los hallazgos clínicos y paraclínicos en nefropatía de cambios mínimos en niños con biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático.

Hallazgos	n (%)
Femenino	11 (68,7)
Masculino	5 (31,2)
Proteinuria en rango nefrótico en muestra de 24 horas	9 (56,2)
Hematuria macroscópica	8 (50,0)
Proteinuria en rango nefrótico en muestra aislada	7 (43,7)
Hematuria microscópica	7 (43,7)

Hipoalbuminemia	6 (37,5)
HTA *	5 (31,2)
Edema	5 (31,2)
Corticoresistencia	3 (18,7)
IRC *	1 (6,25)
Hipocomplementemia	0 (0,0)

* HTA hipertensión arterial, IRC insuficiencia renal crónica

La prevalencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue de 37,8%, y la menos frecuente fue la enfermedad difusa de células epiteliales (variedad Finlandesa) y la esclerosis mesangial difusa con un 1,5% con un paciente de cada una. El segundo subtipo histológico más frecuente fue la nefropatía de cambios mínimos ya mencionada. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Prevalencia de hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de niños con síndrome nefrótico idiopático en Fundación Cardio Infantil de Bogotá.

Patología	n (%)
Total: 66 niños	
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	25 (37,8)
Nefropatía de cambios mínimos	16 (24,2)
Glomerulonefritis membrano proliferativa	13 (19,6)
Glomerulonefritis mesangial proliferativa	6 (9,0)
Glomerulonefritis Membranosa	4 (6,0)
Esclerosis mesangial difusa	1 (1,5)

Enfermedad difusa de células epiteliales	1 (1,5)
Tipo Finlandés	

La prevalencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue del 37,8% siendo la histopatología más frecuente en nuestro estudio. En ésta, la hematuria microscópica y macroscópica se presentó en 28% y 32% de los casos. La IRC se encontró en el 12% de los casos. En ninguno de los casos se encontró hipoalbuminemia. La corticoresistencia se presentó en el 68% de los niños.

La prevalencia de glomerulonefritis membranoproliferativa fue de 19,6%. En ésta, la hematuria microscópica y macroscópica se presentaron en el 92,3% y 84,6% de los pacientes. La corticoresistencia se presentó en el 53,8% de los casos. La hipocomplementemia se presentó únicamente en esta patología, con un 53,8%, y la IRC se presentó en un 38,4% de los niños.

La prevalencia de glomerulonefritis mesangial proliferativa fue de 9%, la hematuria macroscópica, hematuria microscópica y la corticoresistencia se presentaron en el 33.3% de los casos cada una. La IRC no se presentó en ningún caso.

La prevalencia de glomerulonefritis membranosa fue de 6%, la hematuria macroscópica y microscópica se presentaron en el 75% de los casos. La corticoresistencia se presentó en el 50% de los pacientes. La IRC se presentó en el 25 % de los casos.

La esclerosis mesangial difusa se presentó en un caso, con una prevalencia de 1,5%. Este paciente se presentó con hematuria macroscópica y hematuria microscópica, proteinuria en rango nefrótico en muestra de 24 horas y en muestra aislada, HTA e IRC.

La enfermedad difusa de la célula epitelial (congénito tipo finlandés) también se presentó en un sólo caso con una prevalencia de 1,5%. Este paciente presentó HTA, hipoalbuminemia e IRC. (ver tabla 9)

Tabla 9. Características clínicas y paraclínicas asociadas a las diferentes histopatologías en la biopsia renal con síndrome nefrótico idiopático.

Hallazgos	GEFS	GNMP	GMPF	GNM	VF	EMD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hematuria microscópica	7 (28.0)	2 (33,3)	12 (92,3)	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Hematuria macroscópica	8 (32.0)	2 (33,3)	11 (84,6)	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Proteinuria en rango nefrótico en muestra de 24 horas	21 (84.0)	4 (66,6)	10 (76,9)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Proteinuria en rango nefrótico en muestra aislada	20 (80.0)	5 (83,3)	10 (76,9)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Hipertensión arterial	5 (20.0)	1 (16,6)	6 (46,1)	1 (25.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Hipoalbuminemia	10 (40.0)	2 (33,3)	2 (23.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Insuficiencia renal crónica	3 (12.0)	0 (0.0)	5 (38,4)	1 (25.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Hipocomplementemia	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (53,8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Edema	6 (24.0)	1 (16,6)	3 (23.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Corticoresistencia	17 (68.0)	2 (33,3)	7 (53,8)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
--------------------	-----------	----------	----------	----------	---------	---------

La IRC se presentó en el 18,1% de los niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal en el momento de la primera valoración en la consulta de nefrología pediátrica en la Fundación Cardio Infantil. La patología que más se relaciona con insuficiencia renal crónica fue la glomerulonefritis membranoproliferativa con 41,6% de los casos, seguido de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con un 25% de los pacientes. La glomerulonefritis membranosa, la esclerosis mesangial difusa, la variedad Finlandesa y la nefropatía de cambios mínimos presentó un caso con un 8,3% de IRC en cada una. (ver tabla 10)

Tabla 10. Relación de la insuficiencia renal crónica con las diferentes histopatologías en biopsia renal en niños con síndrome nefrótico idiopático.

Patologías	n (%)
Total: 12 niños	
GMPF	5 (41,6)
GEFS	3 (25.0)
GNM	1 (8,3)
EMF	1 (8,3)
VF	1 (8,3)
NCM	1 (8,3)

* GMPF glomerulonefritis membrano proliferativa, GEFS glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GNM glomerulonefritis membranosa, EMF esclerosis mesangial difusa, VF la variedad Finlandesa, NCM nefropatía de cambios mínimos.

IX. Discusión

La población de nuestro estudio corresponde a un subgrupo de pacientes con síndrome nefrótico idiopático que fueron llevados a la realización de biopsia renal y valorados en el servicio de nefrología pediátrica de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá, encontrando una prevalencia de nefropatía de cambios mínimos de 24,2%, a diferencia de la literatura mundial en donde se reporta una prevalencia de hasta 85%,^{11,2} y en un estudio Cubano del 2007, se reportó una prevalencia del 45,7%⁵; a nivel nacional también encontramos diferencias en cuanto a esta prevalencia, respecto a un estudio realizado en Bogotá en 1999, se describe una prevalencia de 49,5%⁶.

Se ha reportado en la literatura mundial que la nefropatía de cambios mínimos entre un 90% a 95% de los casos son corticosensibles, por lo que también han sido clasificados como “síndrome nefrótico idiopático sensible a corticoides”¹³, considerada como una entidad benigna con excelente pronóstico a largo plazo y que usualmente no requiere de realización de biopsia renal^{2,3}. Las indicaciones de biopsia renal reportadas en la literatura mundial son la corticoresistencia, corticodependencia, recaídas frecuentes, deterioro en la función renal, hematuria macroscópica persistente que es un signo usual de resistencia a esteroides, HTA severa, insuficiencia renal persistente, hipocomplementemia, en menores de un año de edad, mayores de 8 años de edad y en síndrome nefrótico familiar^{2,10}.

Este es el primer estudio en la Fundación Cardio Infantil, en el lapso de los últimos 11 años que se planteó con el objetivo de conocer la prevalencia de la nefropatía de cambios mínimos en pacientes con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal. Este es un estudio de una serie de niños que han tenido la indicación de realización de biopsia renal y no representa la población general de síndrome nefrótico idiopático.

A diferencia de lo reportado en la literatura mundial en donde se encuentra que es más frecuente el síndrome nefrótico idiopático en hombres durante la infancia y que esto se invierte durante la adolescencia^{2,4}, en nuestro estudio, el predominio en general fue en el sexo femenino.

En cuanto a la edad de los pacientes encontramos un promedio de 9 años, con una desviación estándar de 4,6 años con alto porcentaje de pacientes en la etapa de adolescencia, probablemente relacionado con que nuestro centro es una institución de referencia a nivel nacional en el cual,

frecuentemente los pacientes llegan más tardíamente a nuestra fundación, a valoraciones en edades más avanzadas.

En el síndrome nefrótico idiopático, la hematuria macroscópica se presentó en la mitad de los niños, la corticoresistencia se presentó en el 47% de los casos siendo más elevado que lo reportado en un estudio realizado en Bogotá en el año 2003, que fue del 20% ⁷. Como es lo usual, la hipocomplementemia sólo se presentó en la glomerulonefritis membrano proliferativa.

En la NCM, la corticoresistencia se presentó en el 18,7% siendo un poco mayor que lo reportado en la literatura mundial en población general, que describen una corticoresistencia de 5-10% de los casos ^{2, 12}; este hecho se podría explicar por la característica de nuestra fundación de ser la referencia a nivel nacional, llegando casos más complejos y atípicos. Ningún paciente presentó hipocomplementemia, siendo lo usual en este tipo de patología.

La patología más frecuente en nuestro estudio fue el tipo GEFS con 37,8%, siendo un porcentaje mucho más elevado que los reportados a nivel mundial que es de 10-15% ^{11,2}, en el estudio de Cuba fue de 22,9% ⁵ y en el estudio nacional del 1999 se reportó que fue de 13,9% ⁶. Sin embargo, esta histopatología a nivel mundial presenta un aumento en su prevalencia, según el estudio de Paik et al del 2007 se reporta hasta un 28% ⁴. Nuestro centro siendo el de referencia a nivel nacional, recibe niños con mayor complejidad encontrando un porcentaje mucho más elevado que los reportados a nivel mundial y local. Por ser este estudio de una sola institución no se puede generalizar este dato a nivel nacional o local. En este grupo, el hallazgo clínico más frecuentemente asociado fue la proteinuria en rango nefrótico seguido de la corticoresistencia (68%). La HTA y la hipoalbuminemia se presentó en una quinta parte de los pacientes. La hematuria macroscópica se presentó en una tercera parte de los pacientes. Estos hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura mundial, encontrándose más frecuentemente con la hematuria macroscópica, la corticoresistencia hasta en 70-80% y la proteinuria en rango nefrótico ^{14, 15, 16, 20,22}. En nuestra investigación se encontró que el 20% de los pacientes presentaban HTA al igual que lo reportado en otros estudios ^{14, 15, 16}.

La segunda patología frecuente en nuestro estudio fue la nefropatía de cambios mínimos ya mencionada y la tercera más frecuente fue la glomerulonefritis membranoproliferativa con un 19,6%. El hallazgo clínico más frecuente fue la hematuria microscópica y macroscópica seguido de la proteinuria en rango nefrótico, casi en la mitad de los niños se presentó HTA y corticoresistencia. La

hipocomplementemia se presentó únicamente en esta patología, coincidiendo con lo descrito en la literatura mundial, que además se describen hallazgos como la hematuria, HTA y la corticoresistencia. En el estudio de Bogotá de Gastelbondo et al del año 2003⁷, la suma de prevalencia de GEFS y GMPF fue de 60%, coincidiendo esta cifra con la de nuestro estudio que fue de 57,4%.

La GNM se presentó en un 6% de los casos. Un poco más alto de lo reportado en la literatura mundial que es de 4%^{2, 12}, y en el estudio de Cuba describe de 2,9%⁵. El hallazgo clínico asociado más frecuente es la hematuria seguido de la proteinuria en rango nefrótico y la corticoresistencia. La HTA, la hipoalbuminemia y el edema se presentaron en una cuarta parte de los pacientes.

La insuficiencia renal crónica (IRC) en nuestro estudio se presentó en 18.1% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal. La patología que más se presentó con IRC fue la GMPF con 41,6% del total, similar a los reportados en la literatura mundial que es de 50%²⁵, seguido de GEFS con un 25% del total también similar a lo reportado que es de 25-62% en un curso de 5 a 10 años desde el diagnóstico⁴. Las patologías NCM, GNM, EMD y la variedad Finlandesa presentaron IRC un caso en cada una.

X. Conclusiones

- La prevalencia de nefropatía de cambios mínimos en niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá, es la tercera parte de lo reportado en la literatura mundial en población en general con síndrome nefrótico idiopático. Esta prevalencia menor en nuestro estudio se puede deber a que nuestro estudio analiza un subgrupo de pacientes con indicación de biopsia renal, además de ser la Fundación Cardio Infantil, central de referencia a la que llegan remitidos pacientes con patologías más complejas.

- La histopatología más frecuente en nuestra institución de los niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con una cifra de corticoresistencia similar a lo reportado en la literatura mundial. Se debe tener en cuenta que su prevalencia a nivel mundial está en aumento al igual que en nuestra institución.

- La prevalencia de insuficiencia renal crónica fue de 18,1% en niños con síndrome nefrótico idiopático con biopsia renal en nuestra institución, y la histopatología que más se relacionó con IRC fue la glomerulonefritis membranoproliferativa seguido de glomeruloesclerosis focal y segmentaria por lo que se debe vigilar la progresión a falla renal en pacientes con estas histopatologías a largo plazo.

XI. Recomendaciones

- Nuestro estudio es de una sola institución, adicionalmente es un centro de referencia a nivel nacional, esto dificulta generalizar los hallazgos encontrados en este estudio a nivel local o nacional, para esto se requieren estudios que incluyan más centros para conocer la situación a nivel de Bogotá o de Colombia. Además, la población de nuestro estudio es un subgrupo de pacientes con biopsia renal y no representa a la población general de niños con síndrome nefrótico idiopático.

- A partir de este estudio, se sugiere realizar estudios prospectivos en donde se correlacionen las diferentes presentaciones clínicas en el momento del diagnóstico de la enfermedad con los diferentes tipos de histopatologías de síndrome nefrótico idiopático, adicionalmente describir los posibles factores de pronóstico negativo y/o positivo y tener conocimiento de la funcionalidad renal a largo plazo en cada tipo de histopatologías en síndrome nefrótico idiopático para poder disminuir la morbilidad y la mortalidad por esta patología en nuestra población pediátrica.

XII. Referencias bibliográficas

1. Gordillo PG, Mota HF, Velásquez JL. Nefrología pediátrica. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México; 1976.
2. Gordillo R, Spitzer A. The Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 2009. March 2009; 30:94-105.
3. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:485-486
4. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* (2007) 22: 389-395.
5. Noguera RA, Madrigal G, Carranza I. Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79(3).
6. Lammoglia JJ, Gastelbondo R. Guía de manejo en niños con síndrome nefrotico. *Revista de pediatría*. Vol. 34. No 3. Sept/1999.
7. Gastelbondo R, Benavides J, Botero D. Síndrome nefrótico: experiencia en el servicio de nefrología pediátrica de la fundación cardio-infantil (FCI) y clínica infantil Colsubsidio (CIC), Bogotá 2202-2012. *Fundación Santa Fé de Bogotá – Vol 13 No 3-4. Septiembre-Dic-2003.*
8. Chang JW, Tsai HL, Hwang HH, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Eur J pediatr* (2009) 168: 1189-1194.
9. Lombel RM. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome: new guidelines form KDIGO. *Pediatr Nephrol*. DOI 10.1007/500467-012-2310-X.

10. Ortiz ER, Oteiza SM. Síndrome Nefrótico en la infancia. Capítulo 12. Nefrología pediátrica, Manual práctico. Asociación española de Nefrología pediátrica (AENP). Ed. Panamericana. 2011.
11. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. The New England Journal of Medicine. April 23, 1998. Volume 338 Number 17. Pag. 1202-1211.
12. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 529-42.
13. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr. 1981; 98: 561-4.
14. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Ritting S. Early age debut is a predictor of steroid dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol (2010) 25: 1299-1304.
15. Barisoni L, Schnapper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2: 529-542, 2007.
16. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. Kidney international (2006) 70, 1783-1792.
17. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 2000; 105; 492.
18. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, Van't Hoff W, et al. predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol (2007) 22: 215-221.
19. La Cruz J de, Malagon M, Cassalet G. Síndrome nefrótico primario en el niño. Sociedad de pediatría de Santander. Memorias de XIV congreso colombiano de pediatría, urgencias pediátricas. Agosto 16 al 19 de 1984, Bucaramanga.

20. Mota F, Jiménez R, Gordillo G. Síndrome nefrótico idiopático con proliferación mesangial difusa. Boletín médico del Hospital Infantil de México. Vol. XXXVI, No 2. marzo-abril, 1979.
21. Travis LL, Chan JC. Risk profiles of progression in primary focal segmental glomerulosclerosis. World J pediatr, 2010; 6 (3): 244-248.
22. Gastelbondo AR, Mariño A, Torres A de, Ossa JL. Síndrome nefrótico infantil idiopático durante el primer año de la vida. Sociedad de pediatría de Santander. Memorias de XIV congreso colombiano de pediatría, urgencias pediátricas. Agosto 16 al 19 de 1984, Bucaramanga.
23. Cuervo JE, Aroca SA, Ossa GL, Acosta PA. Síndrome nefrótico idiopático con lesiones glomerulares mínimas y sus variantes: proliferación mesangial difusa y glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Sociedad pediátrica de Manizales. Memorias XV congreso colombiano de pediatría. Noviembre 1 al 5 de 1986, Manizales.
24. La Cruz J de, Murcia I, Díaz L, Estrada E. Factores pronósticos en la nefrosis lipoídica. Sociedad pediátrica de Manizales. Memorias XV congreso colombiano de pediatría. Noviembre 1 al 5 de 1986, Manizales.
25. Gastelbondo AR, Cuervo TE, Aroca SA, Ossa GL, Acosta PA. Síndrome nefrótico idiopático con glomerulonefritis membranoproliferativa. Sociedad pediátrica de Manizales. Memorias XV congreso colombiano de pediatría. Noviembre 1 al 5 de 1986, Manizales.
26. Mc Vicar M. Síndrome nefrótico primario. Notas editoriales. Boletín médico del Hospital Infantil de México. Vol 39. No 2. Febrero 1982.
27. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, Penido JM, Diniz JS, Bambilra EA, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol (2006) 21: 1003-1012.
28. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Pediatric of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol (2008) 23: 2221-2226.

29. Chang JW, Tsai HL, Young LY, Chen TJ. Epidemiology and predictors of end-stage renal disease in Taiwanese children with idiopathic nephrotic syndrome. *J. Epidemiol* 2012. DOI: 10.2188/jea. JE 20120033.
30. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 2004; 114:555–76.
31. Caletti MG, Gallo G, Zumino D, Díaz MA, Vitacco M. Síndrome nefrótico primario. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. Vol. 38. No 3. Mayo-junio, 1981.
32. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *JNephrol* 2010; 23 (02): 156-163.

XIII. Anexos

13.1 Carta de aprobación del comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá



Bogotá, 27 de febrero de 2013

Doctor
RICARDO GASTELBONDO
Investigador Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref. Prevalencia de lesiones de cambios mínimos en biopsia renal en niños con síndrome nefrótico idiopático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá. Código: **PR-629-2013**

Estimado doctor Gastelbondo:

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el **Acta No. 381** del 20 de febrero de 2013.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, el reclutamiento de sujetos o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

**FUNDACION CARDIO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACION CLINICA**

J. SINAY AREVALO LEAL, MD
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigaciones@cardioinfantil.org
IRB00007736

Olga C.

13.2 Carta de aprobación del comité de investigaciones de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá



DDI-045-2013

Bogotá, 11 de febrero de 2013

Doctor
RICARDO GASTELBONDO
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimado doctor Gastelbondo:

Una vez presentado y discutido el protocolo “**Prevalencia de lesiones de cambios mínimos en biopsia renal en niños con síndrome nefrótico idiopático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá**” Código PR-625-2013, en el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.

Se recomienda al grupo investigador una mayor y más clara descripción de cuál es la población entre los pacientes con síndrome nefrótico idiopático que va a biopsia renal y cómo limitaría esto la generalizabilidad del estudio.

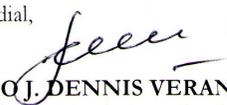
Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un informe de avance de estricto cumplimiento. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Agosto 11 del 2013
- Febrero 11 del 2013

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc
Secretario Comité de Investigaciones

Calle 163A No. 13B-60 - Conmutador: 667 2727 - Citas Médicas: 667 2828 - Fax: 671 7506 - A.A. 102973 - Bogotá, D.C. Colombia
www.cardioinfantil.org