6

Volumen 67 Noviembre-Diciembre 2011

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

NÚMERO MONOGRÁFICO

"En memoria del Prof. Juan Rodríguez Soriano"

Sumario

PRESENTACIÓN

321 **Profesor Juan Rodríguez Soriano (1933-2010). Un maestro de la Pediatría**
S. Málaga Guerrero

ORIGINALES

324 **Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano**
V.M. García Nieto, J. Grünberg, M.I. Luis Yanes

332 **Ciliopatías renales**
J.L. Nieto Reu

340 **Nuevas alternativas en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático**
I. Zamora Marti

347 **Hipomagnesemia renal hereditaria**
L. Madariaga Domínguez, M. Aguirre Meñica, G. Ariceta Iraola

354 **Hipopotasemia: aproximación diagnóstica en Pediatría**
F. Santos

358 **Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes**
E. Lurbe, J. Álvarez, I. Torró

366 **Hipertensión arterial en Pediatría. Factores de riesgo inflamatorios y sensibilidad gustativa salina**
S. Málaga, J.J. Díaz, J. Argüelles, M. Vijande

372 **Guías de Práctica Clínica sobre el manejo del Reflujo Vesicoureteral**
C. Loris y Grupo elaborador de la GPC de RVU y GPC de la ITU

380 **El receptor infantil de donante vivo**
M. Navarro Torres, L. Espinosa Román

388 **Complicaciones quirúrgicas precoces en el trasplante renal pediátrico**
V. Roldán Cano, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, A. Moreno Vega, R. Bedoya Pérez

394 NOTICIAS

396 AGRADECIMIENTO A JUECES

397 ÍNDICE DE AUTORES

399 ÍNDICE DE MATERIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre-Diciembre 2011

Volumen 67 - Número 6

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M. Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A. Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J. Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2011 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre-Diciembre 2011

Volumen 67 - Número 6

NÚMERO MONOGRÁFICO

"En memoria del Prof. Juan Rodríguez Soriano"

Sumario

PRESENTACIÓN

321 **Profesor Juan Rodríguez Soriano (1933-2010). Un maestro de la Pediatría**
S. Málaga Guerrero

ORIGINALES

324 **Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano**
V.M. García Nieto, J. Grünberg, M.I. Luis Yanes

332 **Ciliopatías renales**
J.L. Nieto Reu

340 **Nuevas alternativas en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático**
I. Zamora Marti

347 **Hipomagnesemia renal hereditaria**
L. Madariaga Domínguez, M. Aguirre Meñica, G. Ariceta Iraola

354 **Hipopotasemia: aproximación diagnóstica en Pediatría**
F. Santos

358 **Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes**
E. Lurbe, J. Álvarez, I. Torró

366 **Hipertensión arterial en Pediatría. Factores de riesgo inflamatorios y sensibilidad gustativa salina**
S. Málaga, J.J. Díaz, J. Argüelles, M. Vijande

372 **Guías de Práctica Clínica sobre el manejo del Reflujo Vesicoureteral**
C. Loris y Grupo elaborador de la GPC de RVU y GPC de la ITU

380 **El receptor infantil de donante vivo**
M. Navarro Torres, L. Espinosa Román

388 **Complicaciones quirúrgicas precoces en el trasplante renal pediátrico**
V. Roldán Cano, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, A. Moreno Vega, R. Bedoya Pérez

394 NOTICIAS

396 AGRADECIMIENTO A JUECES

397 ÍNDICE DE AUTORES

399 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

November-December 2011

Volume 67 - Number 6

MONOGRAPHIC ISSUE

"In memory of Prof. Juan Rodríguez Soriano"

Contents

PRESENTATION

321 **Professor Juan Rodríguez Soriano (1933-2010). A master of Pediatrics**
S. Málaga Guerrero

ORIGINALS

324 **Disciples and teachers. What we learn from Juan Rodríguez Soriano**
V.M. García Nieto, J. Grünberg, M.I. Luis Yanes

332 **Renal ciliopathy**
J.L. Nieto Reu

340 **New alternatives in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome**
I. Zamora Marti

347 **Inherited renal hypomagnesemia**
L. Madariaga Domínguez, M. Aguirre Meñica, G. Ariceta Iraola

354 **Hypokaliemia: diagnostic approach in Pediatrics**
F. Santos

358 **Diagnosis, evaluation and treatment of arterial hypertension in children and adolescents**
E. Lurbe, J. Álvarez, I. Torró

366 **Arterial hypertension in Pediatrics. Inflammatory risk factors and salt taste sensitivity**
S. Málaga, J.J. Díaz, J. Argüelles, M. Vijande

372 **Clinical Practice Guidelines on the management of vesicoureteral reflux**
C. Loris y Grupo elaborador de la GPC de RVU y GPC de la ITU

380 **Child receptor of living donor**
M. Navarro Torres, L. Espinosa Román

388 **Early surgical complications in pediatric kidney transplantation**
V. Roldán Cano, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, A. Moreno Vega, R. Bedoya Pérez

394 NEWS

396 ACKNOWLEDGEMENT TO THE JUDGES

397 AUTHORS' INDEX

399 SUBJECTS' INDEX

Profesor Juan Rodríguez Soriano (1933-2010). Un maestro de la Pediatría

S. Málaga Guerrero

Presidente de la Asociación Española de Pediatría

El 13 de octubre de 2010 fallecía en su casa de Neguri-Getxo el profesor Juan Rodríguez Soriano, uno de los pediatras españoles contemporáneos con mayor proyección internacional y referencia obligada en Nefrología Pediátrica.

EL PEDIATRA

Juan Rodríguez Soriano nació en Barcelona el 5 de marzo de 1933, en cuya Universidad se graduó en Medicina (1950-56) con Premio Extraordinario. En esta misma Universidad finalizó, también con Premio Extraordinario, su tesis doctoral sobre *"Exploración funcional de las acidosis renales"*. A los 26 años de vida y siguiendo un camino poco habitual por aquellos tiempos, realizó dos prolongadas estancias posdoctorales en el extranjero que marcarían su futura carrera científica. La primera de ellas, en 1959, la realizó en París como médico asistente extranjero, en el Servicio de Pediatría del Profesor Pierre Royer en el Hôpital des Enfants Malades, donde permaneció tres años hasta conseguir el título de "*Assistant Etranger*" de los Hospitales de París por la Universidad de París (1962). La segunda, más prolongada en el tiempo (1963-67), como *Fellow* en el Albert Einstein Medical College de Nueva York, dirigido por los profesores Henry Barnett y Chester Edelmann, que le permitiría alcanzar, sucesivamente, los títulos de *"Educational Council for Foreing Medical Graduates"* e *"Instructor of Pediatrics"* (1965-67).

A finales de los años sesenta (1967) regresó a Barcelona para incorporarse como Jefe Clínico de Pediatría en el recién creado Hospital Infantil Vall d'Hebron, dirigido entonces por el profesor Ángel Ballabriga. Como experto en trastornos electrolíticos y equilibro ácido-base, dirigió la Unidad de Deshidratación, cuando en nuestro país se atendían a un alto número de pacientes afectos de esta patología, secundaria en su mayor parte a la profusión de alimentación artificial con fórmulas con alto contenido proteico-salino. Allí permaneció durante 3 años hasta que, en 1970, se trasladó al País Vasco para hacerse cargo de la dirección del Departamento de Pediatría en el Hospital Infantil de Cruces en Baracaldo-Bilbao, compatibilizándola, a partir de 1995, con la cátedra de Pediatría de la Universidad del País Vasco. En paralelo con otros grandes hospitales de nuestro país, se encargó de contactar con pediatras jóvenes en formación, algunos fuera de España, para tratar de incorporarlos a su proyecto que no era otro que modernizar la Pediatría de nuestro país a través del desarrollo de las especialidades pediátricas. A día de hoy, muchos de ellos son reputados docentes e investigadores en diferentes áreas de la pediatría. De su labor como director del Departamento de Pediatría durante esos años dan fe la formación de más de 300 pediatras y especialistas pediátricos y una gran parte de los actuales nefrologos pediátricos

Correspondencia: Dr. Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo
E-mail: smalaga@hca.es
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 321-323

españoles, que perfeccionaron su adiestramiento a su lado gracias a su disponibilidad para acogerlos temporalmente en su Sección de Nefrología Pediátrica, ostentada por su imprescindible colaborador y amigo Alfredo Vallo.

No abandonó nunca el País Vasco, donde permaneció hasta su jubilación en el año 2003. A partir de su retiro, nunca al completo, compartía su tiempo manteniendo su actividad como publicista y conferenciante en reuniones científicas nacionales e internacionales y disfrutando de su familia: su esposa, María Jesús Vita, radióloga pediátrica en su mismo hospital, sus 3 hijos, María Luisa, Emilio y Juan, y sus 2 nietos, Eduardo y Santiago.

EL DOCENTE

Juan Rodríguez Soriano accedió al profesorado numerario univesitario al obtener la plaza de Profesor Titular de Pediatría del País Vasco en el año 1984, alcanzando la Cátedra de Pediatría de dicha Universidad en noviembre de 1995. Tras su jubilación en 2003 se le concedió el título de Profesor Emérito. Como docente, cabe destacar su ingente labor en la enseñanza de pregraduados durante más de tres décadas, si bien donde ha dejado profunda huella ha sido en la formación de más de 300 especialistas en Pediatría y fundamentalmente en la formación de un gran número de los nefrólogos pediátricos españoles.

El Profesor Rodríguez Soriano fue director de numerosas tesis doctorales, todas ellas merecedoras de las máximas calificaciones, que dieron lugar a originales publicados en prestigiosas revistas nacionales e internacionales de alto impacto. En su Hospital de Cruces consiguió liderar a un grupo brillante de colaboradores y discípulos, algunos formados como él en los Estados Unidos, a los que les correspondió iniciar y promocionar el desarrollo de las subespecialidades pediátricas en nuestro país.

Sus numerosos discípulos le han reconocido siempre como un verdadero maestro. Un claro exponente de ello es que formó una destacada escuela pediátrica entre cuyos componentes merecen citarse los actuales profesores de Pediatría del País Vasco Pablo Sanjurjo, Juan Carlos Vitoria, Adolfo Valls y Luis Castaño. Todos ellos y un numeroso grupo de pediatras de su propio hospital, de todo el País Vasco y del resto de España, le rendimos un emotivo homenaje en Bilbao el pasado 17 diciembre de 2010, en presencia de su esposa e hijos.

EL CIENTÍFICO

Sus inicios como investigador en Nefrología pediátrica se iniciaron durante su estancia en París. Entre ellas cabe destacar su trabajo *"Exploration fonctionelle des acidoses rénales"*, publicado conjuntamente con el profesor Pierre Royer en *Actualités Néphrologiques de l'Hopital Necker*. A esta aportación inicial siguieron otros cinco trabajos al lado de eminentes figuras de la Nefrología pediátrica francesa de ese momento, los profesores Mathieu, Habib, Broyer y Lestradet como más significativos.

Su consolidación como investigador tuvo lugar en EE.UU. durante su estancia en el Albert Einstein Medical College de Nueva York. Es allí cuando en 1967, formando equipo con figuras tan conocidas de la Nefrología pediátrica norteamericana como los doctores Boichis, Stark y Edelmann, publica en la revista *Pediatric Research* la descripción de un nuevo síndrome que él denominó acidosis tubular proximal, todo un hito de la Nefrología pediátrica, como recientemente ha reconocido Russell Chesney en esta misma revista al abordar el desarrollo de la Nefrología Pediátrica. Conjuntamente con otros prestigiosos colegas profundizó en el diseño de numerosas pruebas funcionales renales, que han permitido conocer en profundidad, entre otros aspectos, la fisiología de la acificación renal durante la infancia o la capacidad del riñón del recién nacido para concentrar la orina. Gracias a él se divulgó la práctica de biopsia renal en niños mediante control fluoroscópico.

A su vuelta a España retomó de inmediato su labor investigadora, integrándose en los nacientes grupos europeos y americanos de Nefrología pediátrica. Así lo atestigua el hecho de que fuera él y el doctor Luis Callís los únicos miembros españoles del congreso constitutivo de la European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), celebrado en septiembre de 1967 en Glasgow, bajo la presidencia de Garvin Arneil. Un año más tarde, en septiembre de 1968, se convirtió en miembro fundador de la International Society of Pediatric Nephrology (IPNA) con motivo de la celebración de su primer congreso en Guadalajara, México, presidido en esta ocasión por Gustavo Gordillo. A partir de entonces fue un ponente habitual en la mayoría de los congresos de la ESPN y la IPNA, llegando a formar parte de sus comités ejecutivos. La culminación de su actividad científica internacional se llevó a efecto en 2002, cuando el profesor Rodríguez Soriano organizó el 36th Annual Meeting of the ESPN, en Bilbao, que convocó a más de 600 congresistas de 50 países. Durante este evento, recibió el *Golden Kidney*, máxima distinción otorgada por la European Society for Paediatric Nephrology en reconocimiento a su labor investigadora en el campo de la Nefrología. Gracias a su fluida relación con la Asociación Latino-Americana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE), era un visitante habitual de los países latinoamericanos.

Es, asimismo, destacable su activa labor en Sociedades Científicas tan prestigiosas como la European Society for Pediatric Research, International Pediatric Association, International Society of Nephrology, American Federation for Clinical Research y el Grupo Latino de Pediatría.

Ya en nuestro país, fue miembro numerario de la Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Nefrología (SEN), Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), de la que fue miembro fundador (Zaragoza, 1973) y presidente (1976-1981), y de las Sociedades

regionales de Pediatría y Nefrología del País Vasco, así como de la Sociedad Catalana de Pediatría.

El Profesor Juan Rodríguez Soriano ha sido uno de los pediatras contemporáneos con mayor proyección internacional, como lo atestigua su incansable actividad como autor de más de 300 artículos en las más prestigiosas revistas de Pediatría y Nefrología, capítulos de libros y monografías, actividad que mantuvo después de su jubilación. Impartió conferencias por todo el mundo, compatibilizando esta actividad con la de miembro del Comité Científico de la ALANEPE, director asociado y editor de *Pediatric Research* y miembro del Comité Editorial de las revistas *International Journal of Pediatric Nephrology*, *Pediatric Nephrology*, *Acta Paediatrica Scandinavica* y *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Fue director de *Revista Española de Pediatría*, posteriormente de *Anales Españoles de Pediatría* (1995-2000) y miembro del Comité editorial de *Acta Pediátrica*, *Nefrología* y *JANO*.

Sus aportaciones científicas fueron merecedoras de altas distinciones, entre ellas cabe destacar la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad (1990) y la Orden Académica "Alejo Zuloaga", la más alta distinción de la Universidad de Carabobo de Valencia, Venezuela.

Fue nombrado socio de honor de las siguientes sociedades cientificas: Sociedad Argentina La Plata de Pediatría, Sociedad Francesa de Pediatría, ALANEPE, AEP, SEN, AENP, AVNP, Sociedad Catalana de Pediatría, Sociedad Valenciana de Pediatría, Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría y Sociedad de Pediatría de Galicia. En 2002, la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León le distinguió con la Medalla Conmemorativa del Memorial Arce-Sánchez Villares.

EL AMIGO

Juan disfrutaba en compañía de sus discípulos a los que consideraba sus amigos. Buen amante de la selecta gastronomía, en los numerosos encuentros mantenidos con motivo de los congresos de nuestra especialidad, era el último en retirarse de las prolongadas tertulias nocturnas sin por ello dejar de estar presente en la primera sesión científica de la mañana siguiente. Dotado de un don de gentes fuera de lo habitual, escasamente tolerante con la mediocridad, su amistad ha sido un privilegio para muchos de nosotros. Como aspectos más destacados de su personalidad cabe destacar su envidiable agilidad mental, precursora de su innata inteligencia, su admirada capacidad docente y su vitalidad, ingredientes todos ellos capaces de explicar su ingente labor investigadora. Su reconocida capacidad de trabajo, dominio de los idiomas, su facilidad para la transmisión de conocimientos y su cercanía con los compañeros, troquelaron su apreciada forma de ser.

Para la mayoría de los pediatras y nefrólogos españoles, el reconocimiento de la subespecialidad pediátrica está íntimamente unido a la figura unánimemente reconocida de Juan Rodríguez Soriano. Deseo agradecer la gentileza del Comité Editorial de *Revista Española de Pediatría*, al ofrecernos la oportunidad de editar este número extraordinario en su memoria. Han sido invitados a participar en él los grupos de Nefrología pediátrica más representativos en actividad clínica e investigación en España. Estoy seguro que se sentiría orgulloso de comprobar el nivel alcanzado por la Nefrología pediátrica española a la que tanto él como otros pioneros de nuestra especialidad tanto han contribuido.

Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano

V.M. García Nieto[1], J. Grünberg[2], M.I. Luis Yanes[1]

[1]*Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*
[2]*Servicio de Nefrología de Niños y Adolescentes. Hospital Evangélico. Montevideo, Uruguay.*

RESUMEN

Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) fue un eminente nefrólogo pediátrico español, formador de varias generaciones de pediatras y nefrólogos pediátricos. Estaba considerado internacionalmente como uno de los pioneros de la nefrología pediátrica y, referente, en el de las tubulopatías. Su prestigio en esa especialidad fue unánimemente reconocido. Realizó sus estudios de Medicina en la Universidad de Barcelona. En 1959, obtuvo una beca para ampliar su formación en el *Hôpital des Enfants Malades* de Paris. En 1963 fue admitido en el *Albert Einstein College of Medicine* de Nueva York, en el que identificó la acidosis tubular proximal renal como una entidad fisiopatológica independiente. En 1970, se hizo cargo del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces, cerca de Bilbao. Allí, junto a Alfredo Vallo, siguió investigando y publicando sobre muchos temas pediátricos pero, especialmente, sobre diversos aspectos de sus dos grandes temas de interés, las pruebas de función renal y las tubulopatías. A lo largo de 30 años, ambos desarrollaron las bases para la creación de una auténtica "escuela científica" nefrológica pediátrica.

Palabras clave: Nefrología Pediátrica; Tubulopatías; Acidosis tubular renal; Pruebas funcionales renales.

ABSTRACT

Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) was an eminent Spanish nephrologist, forming several generations of paediatricians and paediatric nephrologists. He was internationally regarded as one of the pioneers of paediatric nephrology, and reference in tubulopathies. His reputation in that field was unanimously recognized. He studied medicine at the University of Barcelona. In 1959, he won a scholarship to further their training in the *Hôpital des Enfants Malades* in Paris. In 1963 he was admitted to the *Albert Einstein College of Medicine* in New York where identified the proximal renal tubular acidosis as an independent physiopathological entity. In 1970, he took charge of the Department of Pediatrics, University Hospital of Cruces, Bilbao. There, next to Alfredo Vallo, continued its research and publications on many paediatric topics, but especially on various aspects of its two main topics of interest: renal function tests and tubulopathies. Over 30 years, both developed the basis for creating a true "scientific school" of the paediatric nephrology.

Key words: Paediatric nephrology; Tubulopathies; Renal tubular acidosis; Renal function tests.

INTRODUCCIÓN

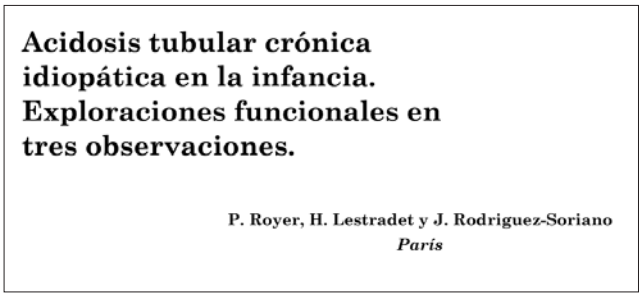
Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) fue un eminente nefrólogo pediátrico español, formador de varias generaciones de pediatras y nefrólogos pediátricos en el Hospital de Cruces, de Bilbao. Estaba considerado internacionalmente como uno de los pioneros de la Nefrología pediátrica. Su prestigio en esta especialidad fue unánimemente reconocido. Por su departamento de Pediatría pasaron una gran parte de los nefrólogos pediátricos de España, así como muchos de otros países europeos y latinoamericanos. La biografía del Dr. Soriano es la propia historia de la Nefrología pediátrica. No obstante, antes de convertirse en un maestro, tuvo que ser discípulo y aprender, a su vez, de sus maestros, dentro de esa escalera del aprendizaje médico continuado que se pierde en el comienzo de los tiempos en aquel instante en el que alguien, situado el primer escalón de esa escalera, aprendió algo útil para mitigar el sufrimiento de alguno de sus congéneres, el extracto de una planta que ayudaba a

Correspondencia: Dr. Víctor M. García Nieto. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.
E-mail: vgarcianieto@gmail.com
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 324-331

cicatrizar una herida o la mejor forma de inmovilizar una extremidad, por ejemplo. Él aprendió de otros y nosotros de él. En este artículo comentamos sus logros más importantes en este proceso continuo de adquisición del conocimiento.

El primer y tercer autores de este texto hemos invitado a José Grünberg, el gran nefrólogo pediátrico uruguayo y, al mismo tiempo, amigo y conocedor de la obra de Juan, para que escribiera algunos comentarios alusivos. Estos aparecen en cursiva y con sus iniciales (J.G.) al final de tres de las cuatro secciones del manuscrito.


Acidosis tubular crónica idiopática en la infancia. Exploraciones funcionales en tres observaciones.

P. Royer, H. Lestradet y J. Rodriguez-Soriano
París

FIGURA 1. Encabezamiento del primer artículo publicado por Juan Rodríguez Soriano en *Revista Española de Pediatría* en 1961[2].

SU ESTANCIA EN PARÍS

Juan Rodríguez Soriano realizó sus estudios de Medicina en la Universidad de Barcelona. En 1956 era médico. Tras unos años de formación en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Barcelona, obtuvo en 1959 una beca del gobierno francés para continuar su formación en el Servicio del prestigioso pediatra Pierre Royer, en el *Hôpital des Enfants Malades*. El reclamo que le indujo ir a París a aprender de sus primeros maestros fue la lectura del trabajo *Troubles héréditaires du tubule rénal chez l´enfant*, firmado conjuntamente por Pierre Royer y Henri Lestradet[1]. En aquellos años, diversos pediatras de diferentes países habían sentido la necesidad de profundizar en el conocimiento de las enfermedades renales pediátricas, como Karl Schärer en Alemania, Hayim Boichis en Israel, Luis María Callís en España o, por ejemplo, Gustavo Gordillo en México. El profesor Royer tenía a su cargo, en el *Hôpital des Enfants Malades*, unas pocas camas dedicadas, fundamentalmente, a enfermedades metabólicas y hereditarias. Al mismo tiempo, en el cercano *Hôpital Necker*, en el Servicio del profesor Jean Hamburger, estaba naciendo la Nefrología como especialidad diferenciada de la Medicina interna. Los intercambios entre ambos hospitales eran continuos. La biopsia renal percutánea se había empezado a realizar en niños desde su descripción al inicio de los años 50 y la clasificación patológica de las nefropatías infantiles era aún un capítulo abierto que escribía con renglones bien derechos la Dra. Renée Habib. De las discusión de las biopsias renales de cientos de enfermos, niños y adultos, surgieron nuevos síndromes, hoy día universalmente reconocidos, como la microangiopatía trombótica (base anatomopatológica del síndrome hemolítico-urémico), la esclerosis segmentaria y focal, la esclerosis mesangial difusa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la hipoplasia segmentaria, la hipoplasia oligomeganefrónica, etc. A este respecto, Juan escribió lo que sigue: "Recuerdo que el Prof. Hamburger era especialmente escéptico en la aceptación de estos nuevos síndromes nefrológicos infantiles, lo que obligaba a Pierre Royer y a Renée Habib a extremar los argumentos, sesión tras sesión, para conseguir convencerle de su identidad clínica. ¡Qué privilegio haber asistido durante tres años a aquellas discusiones entre maestros de la Medicina! En aquellas grises tardes invernales de París, encerrado en el laboratorio que dirigía Henri Lestradet, aprendí que la Nefrología, además de en la Anatomía patológica, debía también sustentarse en una segunda columna, la Bioquímica"[1]. En 1961 remitió a la *Revista Española de Pediatría* la misma revista que, por azares del destino, edita 50 años después este número monográfico dedicado a su memoria, su primera publicación (Fig. 1). Como si de un presentimiento se tratase, este trabajo versaba sobre lo que iban a constituir dos de sus pasiones en el ámbito de la Nefrología, la acidosis tubular renal y las pruebas funcionales[2]. Ni que decir tiene que escribir sobre las pruebas de perfusión de bicarbonatos y de sulfatos o acerca de la sobrecarga ácida con cloruro amónico en la infancia era una absoluta novedad en nuestro país. Ese mismo año de 1961 presentó en las *Actualidades Nefrológicas del Hospital Necke*r, junto al profesor Royer, un trabajo que versaba, asimismo, sobre la exploración funcional en las acidosis renales[3].

Es preciso recordar que el primer caso nacional de acidosis tubular renal hiperclorémica fue publicado por Ángel Ballabriga, aunque se trataba de una tubulopatía, aparentemente secundaria, asociada a una uropatía[4]. El destino iba a querer que ambos coincidieran en Barcelona cuando Juan concluyó su estancia en Nueva York. La convivencia de dos personalidades científicas tan acusadas en el mismo recinto hospitalario debió ser "complicada". La existencia de una plaza de jefe de Departamento en Bilbao resolvió la cuestión y, gracias a ello, muchos de nosotros íbamos a poder disfrutar de una de las grandes "escuelas" pediátricas españolas. Pero, volvamos a su periodo parisino. En 1962, fue firmante de otro trabajo basado en los estudios funcionales realizados a cuatro niños diagnosticados de acidosis tubular distal a los que se les detectó hipocitraturia, un dato bioquímico característico de esa tubulopatía[5]. Ese mismo año, el equipo del *Hôpital des Enfants Malades* publicó un artículo referente a una "extraña" tubulopatía que cursaba con hipercalciuria, talla baja, poliuria y otros datos sugestivos de disfunción tubular[6]. Durante muchos años, esta entidad fue conocida como "hipercalciuria tipo Royer"[7]. Y tal como surgió, desapareció. No se han publicado nuevos casos desde hace muchos años. Seguramente, bajo ese término se agrupaban

diversos trastornos tubulares que con el paso del tiempo se han individualizado en entidades distintas.

Juan redactó su tesis escrita en idioma francés con una máquina de escribir sobre la prueba de acidificación con cloruro amónico. ¡No se disponía de micrométodos ni de computadoras en esa época en Enfants Malades*, siendo necesario extraer varios ml de sangre y se cubría la muestra de orina con parafina o un aceite para evitar las pérdidas de CO_2!. Los becarios que llegaron en el invierno parisino de 1963 conocieron ya a un Juan ausente, había partido a Nueva York. Su ausencia era una presencia "oximorónica" muy fuerte. En los ateneos clínicos y anécdotas de la vida cotidiana del Servicio emergía su vital ausencia. Era el tema de conversación, sus ideas, su oratoria y trabajo científico y las inolvidables tertulias. Royer nos recomendaba "cuando dominen el idioma francés, ustedes tienen que trabajar y publicar como Rodríguéz Sorianó" (los acentos de acuerdo a la fonética del hablante) (J.G.).*

SU ESTANCIA EN NUEVA YORK

"En el terreno de la fisiopatología de las enfermedades renales, el liderazgo fue pronto asumido por el grupo de Nueva York. El Prof. Henry Barnett, que ocupaba el puesto de *Chairman* de Pediatría en el *Albert Einstein College of Medicine*, había sido discípulo de Homer Smith y había aplicado por primera vez, durante los años 50, las técnicas de aclaramiento de inulina al recién nacido y prematuro. Su alumno Chester Edelmann comenzó a desarrollar la Nefrología en dicho Departamento a inicios de los años 60 con un marcado enfoque en la investigación de la función renal neonatal. "Conocedor de estos hechos y, gracias al apoyo del Prof. Royer, pude incorporarme a dicho grupo en enero de 1963 como uno de sus primeros becarios"[1]. En poco tiempo, Henry Barnet llegó a considerar a Juan como a uno de sus grandes discípulos junto a Edelmann, Boichis y Spitzer. La labor de investigación clínica desarrollada en estos años fue, sin duda, fructífera, como lo demuestra la protocolización de diversas pruebas de estudio de la función renal en la infancia. Debe señalarse que el conocimiento de la fisiología renal del recién nacido y lactante no era aún un hecho extendido en los Servicios de Pediatría. Así, establecieron los valores de normalidad de la prueba de acidificación con cloruro amónico[8] y los de la sobrecarga de bicarbonato destinada a determinar los valores del umbral y del Tm de reabsorción proximal del mismo en distintas etapas de la infancia[9]. Igualmente, estudiaron la capacidad de concentración renal con "dieta seca" en la que se estimula la secreción de la ADH endógena[10]. El estudio de la osmolalidad urinaria máxima sigue siendo una prueba muy útil en la actualidad ya que es la más sensible para detectar alteraciones discretas en la función renal. Los estudios de normalidad conducentes a estudiar la capacidad de acidificación renal en circunstancias de normalidad, sirvieron para identificar la acidosis tubular proximal como una entidad fisiopatológica independiente, hallazgo que marcó toda su vida profesional. El trabajo fue publicado en 1967 en el *Pediatric Research*[11]. Hasta entonces solo se conocía la acidosis tubular distal tipo I, que había sido descrita en 1936 por Butler et al.[12] y confirmada su existencia, cuatro años después, por Albright et al.[13]. En una publicación posterior del grupo de New York se supo que los pacientes diagnosticados de acidosis tubular proximal aislada eran portadores de un cuadro transitorio[14]. Mucho después, el Dr. Soriano escribió que sospechaba que se trataba de un cuadro consistente en una inmadurez del intercambiador luminal Na^+-H^+ (NHE-3)[15].

En septiembre de 1967, Juan viajó a Glasgow donde se fundó, presidida por Gavin Arneil, la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (ESPN). Asimismo, en diciembre de 1968 acudió a México, donde tuvo lugar la primera reunión de la Sociedad Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA). En Puerto Vallarta se celebró la primera reunión del *Grupo Internacional de Estudio de las Enfermedades Renales de los Niños (ISKDC)*, presidido por Henry Barnett. Fruto de esta colaboración internacional fue la clasificación anatomopatológica del síndrome nefrótico publicada en 1970 por Churg, Habib y White[16]. Juan regresó a Barcelona en el año 1967. Allí ocupó la plaza de Jefe Clínico en el Hospital Infantil Vall d´Hebrón, como ya se ha indicado, hasta 1970. Allí conoció a Mª Jesús Vita, radióloga infantil, que sería su inseparable mujer y madre de sus tres hijos.

Coincidimos ex becarios parisinos en ambos eventos. IPNA no existía aún. Es un reiterativo error histórico considerar Guadalajara '68 como el primer Congreso de IPNA. El congreso de Guadalajara fue puesto en práctica por iniciativa de Gustavo Gordillo. De Guadalajara, un grupo partió a Puerto Vallarta al evento antes mencionado, donde se había rodado una película con Elizabeth Taylor y Richard Burton, "La noche de la iguana". Muchísimo glamour*, y gran concurrencia científica, estadígrafos, nefrólogos, Henry L. Barnett, René Habib, Gordillo, Ira Greifer y otros protagonistas mayores de la historia de la Nefrología pediátrica (J.G.).*

LA CREACIÓN DE LA "ESCUELA" DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA DE BILBAO

En 1970, se hizo cargo del Departamento de Pediatría del hoy denominado Hospital Universitario de Cruces, situado en Baracaldo, muy cerca de Bilbao. Permaneció en esta plaza hasta su jubilación en 2003. Desde el hospital de Cruces en el que realizó su labor asistencial, docente e investigadora, lideró a un grupo de jóvenes pediatras, muchos formados en EE.UU. como él, que impulsaron la asistencia pediátrica especializada y potenciaron la formación de subespecialistas pediátricos en nuestro país. Siempre con una visión amplia e imprescindible de la Pediatría general como base, Juan formó a más de 300 pediatras que recibieron, sobre todo, su ejemplo de honestidad y buen quehacer profesional. Sus

increíbles dotes docentes, conocimientos pediátricos, capacidad de análisis y de llegar al diagnóstico correcto, han sido reconocidas por todos.

Junto a otros 18 pediatras españoles, fundó en 1973 la *Sección de Nefrología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría*, más tarde *Asociación Española de Nefrología Pediátrica*, de la que fue presidente desde 1976 a 1981.

En las tres décadas que se sucedieron a partir de 1970, siguió investigando y publicando, junto a los miembros de su equipo, sobre los dos grandes temas propios de su actividad intelectual, las pruebas de función renal y las tubulopatías.

Entre las pruebas funcionales renales que se desarrollaron en el grupo de Bilbao, siempre en la edad pediátrica, queremos reseñar, ahora, la sobrecarga hiposalina, diversas pruebas que estudian la capacidad de acidificación renal y el gradiente transtubular de potasio.

La sobrecarga hiposalina valora el manejo de los iones sodio, potasio y cloruro en los distintos segmentos del túbulo renal en ausencia de la influencia hormonal de la aldosterona y la vasopresina. La inhibición de dichas hormonas se logra mediante una sobrecarga con fluido hipoosmolar que provoca una expansión aguda del volumen extracelular. En estas condiciones, la formación de agua libre debe ser máxima y la reabsorción tubular de electrólitos puede estimarse cuantitativamente mediante el cálculo de varios aclaramientos fraccionales. El aclaramiento de agua libre (CH_2O) es indicativo de la reabsorción del cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle. Se cuantifican, además, el término CH_2O + CNa, indicativo del sodio que llega a la nefrona distal (oferta distal de sodio) y el término CH_2O/CH_2O + CNa, que expresa el porcentaje de reabsorción distal de sodio. La aplicación clínica más importante de esta prueba reside en el estudio de las tubulopatías hipopotasémicas que cursan con pérdida salina ya que la existencia de una fuga de cloruro sódico a nivel del asa ascendente de Henle es característica de los síndromes de Bartter y de Gitelman. Esta prueba, relativamente compleja y muy poco utilizada en otros medios, fue uno de los "estandartes" identificativos del grupo de Bilbao por su capacidad para obtener conclusiones claras y correctas con su uso. Pues bien, en 1981 publicaron en el *Kidney International* su experiencia en el manejo renal del agua y sodio, realizado mediante la sobrecarga salina hipotónica, de 22 lactantes y 17 niños sanos. Usando las técnicas de aclaramiento, observaron las diferencias en el manejo tubular del filtrado según la edad. Sus hallazgos mostraron que la reabsorción fraccional proximal de agua y sodio se incrementa progresivamente durante el primer año de la vida, mientras que permanece constante en niños por encima de los dos años. A la inversa, observaron que la reabsorción fraccional distal de sodio se incrementa significativamente en los primeros años de la vida para reducirse *pari passu* con la reducción de la oferta distal de sodio[17]. Dos años después, en el *Pediatric Research* mostraron los resultados obtenidos con la misma prueba en 28 neonatos prematuros y nacidos a término[18]. La sobrecarga, esta vez, se hizo por vía oral. Las pruebas fueron útiles para demostrar que la pérdida urinaria de sodio observada en los recién nacidos de peso muy bajo al nacer depende de la incapacidad de las porciones distales de la nefrona para manejar el exceso de aporte de sodio que procede de las regiones proximales. Como consecuencia obligatoria, se apreció un discreto defecto de dilución asociado[18].

La prueba en la que se estimula la secreción de hidrogeniones en orina alcalina midiendo la pCO_2 urinaria es muy útil para estudiar la capacidad de acidificación tubular renal distal. Mediante una sobrecarga, el bicarbonato sódico se filtra a nivel glomerular y aumenta su concentración en el ducto colector cortical. Al crearse un gradiente negativo se estimula la secreción de hidrogeniones, formándose ácido carbónico (CO_3H_2). Puesto que a nivel distal no existe anhidrasa carbónica luminal (al contrario que en el túbulo proximal), la disociación del CO_3H_2 en CO_2 y H_2O es muy lenta. Si la secreción de hidrogeniones es adecuada, la pCO_2 urinaria debe ser superior a 70 mmHg. En la V Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica (Madrid, 1977), el Grupo presentó los resultados obtenidos con esta prueba realizada tanto en niños normales como con problema renales[19]. Tres años antes, Halperin había demostrado su utilidad en el diagnóstico de la acidosis tubular distal. A principios de los 80, publicaron una variante de la prueba. Así, corroboraron que algunos pacientes que no incrementan la pCO_2 urinaria en presencia de un líquido tubular con alta concentración de bicarbonato, pueden hacerlo tras la administración de fosfato, con lo que sugirieron que esta cualidad podía ser aplicada en la evaluación fisiopatológica de la acidosis tubular renal[20].

En 1982, estudiaron el defecto en la capacidad de acidificación urinaria distal que se aprecia en los casos mal controlados de síndrome nefrótico. Demostraron que debía ser producido por un descenso del aporte de sodio que llega a las porciones distales de la nefrona. Esta vez, mediante una prueba de acidificación realizada con estímulo de furosemida, observaron un incremento en la secreción de hidrogeniones al favorecerse un aumento en la oferta distal de sodio[21].

El gradiente transtubular de potasio (GTTK) estudia, de forma simple, la bioactividad de la aldosterona en los túbulos distal y colector. Para su cálculo, se necesitan los valores de potasio y de osmolalidad en sangre y en orina. En pacientes con hiperkaliemia, valores inferiores a lo esperado indican una tasa inapropiadamente baja de secreción de potasio en aquellos segmentos tubulares, como ocurre, por ejemplo, en el hipoaldosteronismo. En 1991, el Grupo publicó los valores de normalidad de GTTK en la infancia[22].

Pasando ahora a las tubulopatías, las que recibieron mayor atención por parte del Dr. Rodríguez Soriano fueron

la acidosis tubular renal[23-29], el síndrome de Bartter[30], las hipomagnesemias de origen tubular[31,32] y el pseudohipoaldosteronismo tipo II o síndrome de Gordon[33]. Sobre casi todos estos trastornos sería coautor de artículos, a partir de mediados los años 90, gracias a que llegaron a conocerse sus causas de origen genético.

Como hemos indicado, la acidosis tubular renal fue un objeto de estudio prioritario del Grupo de Bilbao, tanto en lo que hace referencia a la variedad distal (tipo I)[23-25], como a la proximal (tipo II)[26,27] o a la hiperpotasémica (tipo IV)[28,29]. Es de destacar que, a los pocos años de establecerse en Bilbao, Juan, Alfredo Vallo y Miguel García Fuentes demostraron, mediante la sobrecarga hiposalina, que en lactantes con acidosis tubular renal distal podía existir una pérdida urinaria asociada de sodio y bicarbonato motivada por un incremento en el aporte distal de ambos iones[23].

A finales de los 80, cuando aún no se disponía de las técnicas de biología molecular, no existía una ordenación sobre la clasificación de las hipomagnesemias de origen genético. En una revisión publicada en el *Pediatric Nephrology* deslindó, por primera vez, tres entidades, la "hipomagnesemia familiar aislada", la "hipomagnesemia-hipopotasemia familiar" (por entonces, esta entidad o enfermedad de Gitelman se confundía, con frecuencia, con el síndrome de Bartter) y la "hipomagnesemia-hipercalciuria familiar" (más tarde, conocida como hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis)[31]. Unos años después, estudió las causas del defecto de acidificación propio de esta última entidad, que fue atribuido tanto a un defecto en la transferencia de amonio a la nefrona como a una disminución en la secreción de iones hidrógeno a nivel del ducto colector medular, probablemente, secundarios a una nefropatía intersticial medular[32].

Llegados a este momento, es necesario recordar a su gran colaborador, el Dr. Alfredo Vallo Boado. Los que tuvimos la suerte de compartir unos años con ambos y el resto del equipo (Gonzalo Castillo, Roberto Oliveros, María Jesús Quintela) (Fig. 2), recordamos aquellas reuniones de los miércoles en las que se comentaban los casos clínicos de los pacientes ingresados. Era sorprendente escuchar las explicaciones fisiopatológicas que daba para interpretar los resultados de las pruebas funcionales que tan profesionalmente realizaba Alfredo Vallo. Juan nos asombraba con su interpretación de las complejidades de la función tubular, con la paradoja de que los que empezábamos no entendíamos ese nivel de complejidad, aunque nos asombraba la pasión y la ilusión que ponía en lo que decía. Siempre tenía una respuesta para todo.

A partir de mediados los años 90, vivió con entusiasmo las aportaciones de la biología molecular, de tal modo que colaboró con varios grupos pioneros en el conocimiento de la causa íntima de muchas tubulopatías de las que antes había estudiado su fisiopatología, como es el caso del

FIGURA 2. El grupo de Nefrología Pediátrica de Bilbao una vez concluida la VI Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica (Granada, noviembre de 1978). De izqda. a derecha, Gonzalo Castillo (†), Alfredo Vallo, el primer autor de este artículo, Roberto Oliveros y Juan Rodríguez Soriano (†).

síndrome de Bartter[34, 35], la acidosis tubular renal[36, 37], la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis[38,39] y el pseudohipoaldosteronismo[40,41]. Incluso, en la Unidad de Investigación de su propio hospital propició la creación de un Laboratorio de Biología Molecular junto al Dr. Luis Castaño. Fruto de esta colaboración fueron algunas publicaciones sobre tubulopatías[42,43] y otros trastornos genéticos con afectación renal[44]. Son dignas de destacar las revisiones que firmó para el *Pediatric Nephrology* de algunas tubulopatías como la acidosis tubular renal y el síndrome de Bartter en las que aunaba, de forma magistral, la clínica, las pruebas funcionales y los nuevos hallazgos obtenidos con las técnicas de biología molecular[15,45].

EL RESTO DE SU OBRA

Su curiosidad inacabable fue el motor de su labor investigadora. Tenía interés por todo y estaba al tanto de todos los progresos, no solo de la Nefrología, sino también de la Pediatría. Así, fue autor de numerosos artículos de tema exclusivamente pediátrico, en colaboración con muchos de sus colaboradores[46-49], especialmente con Pablo Sanjurjo, experto en metabolopatías[50-52]. Un hecho extraño es lo que aconteció a principios de los 80. Ingresó en el hospital un lactante con alcalosis metabólica hipoclorémica severa. El niño estaba siendo alimentado con una fórmula láctea que contenía, únicamente, 0,5 mEq/100 kcal de ion cloro. Este hecho condujo a la identificación de 30 lactantes más alimentados con la misma fórmula comercial que estaban afectos de un déficit dietético de cloro subclínico[53]. A partir de su descubrimiento, la fórmula fue retirada del mercado español.

Su obra científica fue ingente. Fue autor de más de 300 publicaciones, capítulos de libros, monografías, conferencias, etc. También lo han sido los premios y reconocimientos que

recibió a nivel nacional e internacional. Junto al Dr. Ballabriga, el Dr. Rodríguez Soriano ha sido el pediatra español más reconocido internacionalmente en el último tercio del siglo pasado y aceptado como uno de los más grandes nefrólogos pediátricos de la historia. En una ocasión el Dr. Luis Hernando, patriarca de la Nefrología española, me dijo que Juan era "una de las personas con más talento y con más capacidad de comunicación que había conocido y el más citado internacionalmente de los nefrólogos españoles". Para darnos cuenta de su importancia científica, en octubre de 2001, la *Fundación de Ciencias de la Salud* celebró la segunda edición del *Homenaje a la Investigación Biomédica Española*. La Fundación galardonó a diez investigadores afincados en España, elegidos, "mediante un riguroso proceso de bibliometría realizado sobre aquellos trabajos que habían aparecido en las 100 publicaciones científicas más prestigiosas en biomedicina". En aquel acto, estuvo presente Juan Rodríguez Soriano compartiendo su reconocimiento con otras personalidades españolas de talla internacional.

Fue Catedrático de Pediatría de la Universidad del País Vasco y miembro de honor de la *Asociación Española de Pediatría*. Desempeñó durante varios años la dirección de *Anales Españoles de Pediatría*. Fue miembro destacado de la IPNA y de la ESPN, a cuyas reuniones acudía con frecuencia. Fue miembro de la Junta Directiva de la IPNA desde 1990 a 1995 y del Consejo Editorial del *Pediatric Nephrology* en dos amplios periodos (1987-1992 y 1995-2002). Fue Presidente del Comité Organizador de la 36ª Reunión Anual de la ESPN, que se celebró en Bilbao en 2002. Especial fue su relación con la *Sociedad Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)*. En numerosas ocasiones viajó a muchos rincones de Latinoamérica donde mostró sus dotes de maestro extraordinario y donde su muerte ha causado un gran impacto. Se le rindió un merecido homenaje designando con su nombre el V Congreso de ALANEPE celebrado en Valencia, Venezuela, en 1999. En esa oportunidad fue nombrado Miembro de Honor de esa Sociedad y recibió la Orden Académica "Alejo Zuloaga", máxima condecoración de la Universidad de Carabobo (Fig. 3).

Tras su jubilación en 2003, siguió activo intelectualmente, y disfrutó del privilegio de ver crecer junto a él a sus dos nietos. Juan fue un médico pediatra irrepetible, sin lugar a dudas uno de los de mayor prestigio internacional. Sus discípulos le recordamos con emoción y creemos que su labor y su ejemplo le sobrevivirán. Nunca le olvidaremos.

Juan "desembarca" en Latino América invitado por Gustavo Gordillo, quien ya tenía en funcionamiento el primer Servicio de Nefrología pediátrica del mundo. Los cursos monográficos, con gran convocatoria, "eran una fiesta". Ciencia, comunicación, docentes excelentes invitados, tres semanas de cursos, que desbordaban la Nefrología, el túbulo y el glomérulo y se divagaba sobre la vida, la equidad, el trasplante renal. Con Gordillo, Juan diseminó la especialidad por Latino América. Lo académico y lo social eran indisociables, en el aula y en la tertulia disputábamos y aprendíamos, se establecían relaciones humanas que persisten hasta hoy.

El modelo expositivo de Juan, en un excelente idioma español, apasionado, de entusiasmo contagioso y vibrante, atraía a todos. Comentaban: ¡fascinante! En el evento de Córdoba, organizado por Rodolfo Martíni, abordé a varios pediatras no nefrólogos. En la conversación, en una amable tertulia con pediatras generales, indagué cuáles eran los motivos de su concurrencia, cómo se explicaba el lleno completo del aula y la concurrencia a todas las exposiciones tan sofisticadas de Juan. Algunos fueron más francos que otros. Probablemente, nunca tendrían pacientes con esas patologías complejas y, en confianza: "Doctor, es difícil, se entiende poco pero nos es muy útil y estimulante compartir su entusiasmo, escuchar la disertación y su oratoria". Aunque el tema científico quedara impreciso en sus conocimientos e improbable en su utilidad en la práctica, lo disfrutaban mucho, "nos hace bien compartir a este nivel con los grandes de la historia" *(J. G.)*.

FIGURA 3. V Congreso de ALANEPE celebrado en Valencia, Venezuela, en 1999. De izqda. a derecha, el primer autor de este artículo, Jorge de la Cruz (Colombia), Juan Rodríguez Soriano (†) portando la Orden Académica "Alejo Zuloaga" de la Universidad de Carabobo y Michael Freundlich (Miami, Florida).

REFERENCIAS

1. Rodríguez Soriano J. Nacimiento y desarrollo de la nefrología pediátrica. Una historia vivida. Bol Pediatr. 2002; 42: 313-6.
2. Royer P, Lestradet H, Rodríguez Soriano J. Acidosis tubular crónica idiopática en la infancia. Exploraciones funcionales en tres observaciones. Rev Esp Pediatr. 1961; 17: 661-83.
3. Royer P, Rodríguez Soriano J. L'exploration fonctionnelle des acidoses rénales. En: Actualités Néphrol Hôp Necker. Paris: Flammarion éd; 1961. p. 175.
4. Ballabriga A. Acidosis renal hiperclorémica secundaria, con otros defectos tubulares asociados. Rev Esp Pediatr. 1957; 13: 575-91.

5. Royer P, Lestradet H, Nordmann R, et al. Études sur quatre cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie. Ann Pediatr (Paris). 1962; 38: 80829.
6. Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, et al. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Ann Pediatr (Paris). 1962; 38: 767-83.
7. Royer P. Hypercalciurie idiopathique avec nanisme, ostéopathie et atteinte rénale de l'enfant. En: Néphrologie Pédiatrique, 3ª ed. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. Paris: Flammarion; 1983. p. 73.
8. Edelmann CM Jr, Boichis H, Rodriguez Soriano J, et al. The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. Pediatr Res. 1967; 1: 452-60.
9. Edelmann CM, Rodríguez Soriano J, Boichis H, et al. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. J Clin Invest. 1967; 46: 1309-17.
10. Edelmann CM Jr, Barnett HL, Stark H, et al. A standarized test of renal concentrating capacity in children. Am J Dis Child. 1967; 114: 639-44.
11. Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H, et al. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. Pediatr Res. 1967; 1: 81-98.
12. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. J Pediatr. 1936; 8: 489-99.
13. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, et al. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. Bull Johns Hopk Hosp. 1940; 66: 7-33.
14. Nash MA, Torrado AD, Greifer I, et al. Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment, and prognosis. J Pediatr. 1972; 80: 738-48.
15. Rodríguez Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis –from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 1121-36.
16. Churg J, Habib R, White HR. Pathology of the nephrotic syndrome: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet. 1970; 1: 1299-303.
17. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. Kidney Int. 1981; 20: 700-4.
18. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Oliveros R, et al. Renal handling of sodium in premature and full-term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. Pediatr Res. 1983; 17: 1013-6.
19. Quintela MJ, Vallo A, Oliveros R, et al. Determinación de la pCO_2 urinaria en el estudio de la capacidad de acidificación distal. An Esp Pediatr. 1978; 11: 443-4.
20. Vallo A, Rodríguez Soriano J. Oral phosphate-loading test for the assessment of distal urinary acidification in children. Miner Electrolyte Metab. 1984; 10: 387-90.
21. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Defect in urinary acidification in nephrotic syndrome and its correction by furosemide. Nephron. 1982; 32: 308-13.
22. Rodríguez Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. Pediatr Nephrol. 1990; 4: 105-10.
23. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Garcia Fuentes M. Distal renal tubular acidosis in infancy: a bicarbonate wasting state. J Pediatr. 1975; 86: 524-32.
24. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. J Pediatr. 1982; 101: 669-76.
25. Ariceta G, Vallo A, Rodríguez Soriano J. Acidosis increases magnesiuria in children with distal renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 1367-70.
26. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Chouza M, et al. Proximal renal tubular acidosis in the tetralogy of Fallot. Acta Paediatr Scand. 1975; 64: 671-4.
27. Rodríguez Soriano J, Rivera JM, Vallo A, et al. Proximal renal tubular acidosis in metachromatic leukodystrophy. Helv Paediatr Acta. 1978; 33: 45-52.
28. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Oliveros R, et al. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. J Pediatr. 1983; 103: 375-80.
29. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis in salt-losing congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr Scand. 1986; 75: 425-32.
30. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Oliveros R. Bartter's syndrome presenting with features resembling renal tubular acidosis. Improvement of renal tubular defects by indomethacin. Helv Paediatr Acta. 1978; 33: 141-51.
31. Rodríguez Soriano J, Vallo A, García Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. Pediatr Nephrol. 1987; 1: 465-72.
32. Rodríguez Soriano J, Vallo A. Pathophysiology of the renal acidification defect present in the syndrome of familial hypomagnesaemia-hypercalciuria. Pediatr Nephrol. 1994; 8: 431-5.
33. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Domínguez MJ. "Chloride-shunt" syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. Pediatr Nephrol. 1989; 3: 113-21.
34. Simon DB, Karet FE, Rodriguez Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. Nat Genet. 1996; 14: 152-6.
35. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. Nat Genet. 1997; 17: 171-8.
36. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genet. 1999; 21: 84-90.
37. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. J Med Genet. 2002; 39: 796-803.
38. Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. Science. 1999; 285: 103-6.
39. Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. Am J Hum Genet. 2006; 79: 949-57.
40. Geller DS, Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A, et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. Nat Genet. 1998; 19: 279-81.

41. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, et al. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 1429-36.
42. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Quintela MJ, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria: no mutations in the Ca^{2+}-sensing receptor gene. Pediatr Nephrol. 2001; 16: 748-51.
43. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Pérez de Nanclares G, et al. A founder mutation in the CLCNKB gene causes Bartter syndrome type III in Spain. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 891-6.
44. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Bilbao JR, et al. Branchio-oto-renal syndrome: identification of a novel mutation in the EYA1 gene. Pediatr Nephrol. 2001; 16: 550-3.
45. Rodríguez Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. Pediatr Nephrol. 1998; 12: 315-27.
46. Vitoria JC, Aranjuelo ME, Rodríguez Soriano J. Jejunal biopsy in cow's milk protein intolerance. Lancet. 1978; 1: 722-3.
47. Vazquez C, Labayru T, Rodriguez Soriano J. Poor bronchodilator effect of oral etamiphylline in asthmatic children. Lancet. 1984; 1: 914.
48. Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López Heredia y Goya J, et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. Pediatrics. 1998; 101: E4.
49. Vallo A, Rodriguez Leyva F, Rodríguez Soriano J. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. Acta Paediatr. 2006; 95: 332-9.
50. Sanjurjo P, Rodriguez Alarcon J, Rodriguez Soriano J. Plasma fatty acid composition during the first week of life following feeding with human milk or formula. Acta Paediatr Scand. 1988; 77: 202-6.
51. Sanjurjo P, Rodríguez Soriano J. Management of neonatal citrullinemia. J Pediatr. 1993; 123: 838-9.
52. Aldámiz Echevarría L, Prieto JA, Andrade F, et al. Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy. Pediatr Res. 2009; 66: 585-9.
53. Rodriguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Biochemical features of dietary chloride deficiency syndrome: a comparative study of 30 cases. J Pediatr. 1983; 103: 209-14.

Ciliopatías renales

J.L. Nieto Rey

Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil Valle de Hebron. Barcelona.

RESUMEN

Los cilios son organelos que emergen de la superficie de casi todas las células y aparecen solamente cuando la célula sale del periodo de mitosis y entra en periodo estacionario o quiescente y, al contrario, se reabsorben cuando se inicia un nuevo ciclo mitótico.

La estructura ciliar se compone de varios compartimentos, el cuerpo basal y zona de transición intracelulares y el cuerpo extracelular o axonema formado por microtúbulos y envuelto por una membrana específica.

Los cilios se clasifican en tres categorías según su estructura y función: móviles, inmóviles o primarios y nodales.

Los cilios primarios son organelos solitarios de las superficies celulares y su función principal es actuar como sistema extracelular de señales que contribuyen a la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Los cilios primarios están presentes en una gran variedad de tipos celulares como las de los túbulos renales, conductos biliares, neuronas, páncreas endocrino, musculatura lisa o fibroblastos.

Las alteraciones estructurales de los cilios primarios son responsables de un grupo de enfermedades conocidas como ciliopatías que se manifiestan como quistes renales o hepaticos, malformaciones del SNC, defectos esqueléticos, degeneración retiniana y obesidad.

Las cilopatías renales se manifiestan por enfermedades quísticas, las poliquistosis autosómica dominante o recesiva y la nefronoptisis y síndromes asociados.

Palabras clave: Ciliopatías; Poliquistosis renal; Nefronoptisis.

Correspondencia: Dr. J.L. Nieto Rey. Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil Valle de Hebrón. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: jlnieto@vhebron.net
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 332-339

ABSTRACT

Cilia are organelles that extend from the surface of almost all cell types, are only assembled when the cells exit the cell cycle from mitosis into a stationary state and viceversa, entry into the cell cycle is preceded by cilium resorption.

Cilia can be structurally divided into subcompartiments that include intracellular basal body and transition zone and extracellular body or axonema and ciliary membrane.

Acccording to its function and structures cilia are classified into three basic categories: motile, primary or nodal.

Primary cilia are solitary organelles projecting from the surface of cells and have sensory functions tha regulates cellular proliferation and diferentiation.

Primary cilia are present on a wide variety of cell types, such us kidney tubule, the bile duct, neurons, the endocrine pancreas, smooth muscle, and fibrobalsts.

Alterations in the structure of primary cilia are responsible for a group of diseases that have been denoted ciliopathies, these diseases are characterized by renal and hepatic cysts, malformations of the CNS, skeletal defects, retinal degeneration and obesity.

Among the ciliopathies mainly affecting the kidney are the policystic kidney diseases, autosomal dominant, autsomal recessive and nephronoptisis and related syndromes.

Key words: Ciliopathies; Polycystic kidney disease; Nephronoptisis.

INTRODUCCIÓN

En la última década, las alteraciones ciliares han emergido como causantes de enfermedad, sumándose a las ya conocidas de otros organelos celulares como las de los peroxisomas, lisosomas o mitocondrias.

Los cilios primarios, organelos celulares de características piliformes que emergen de la superficie de las células, están presentes en casi todas las células polarizadas de los

vertebrados y son cada vez mejor conocidos en su constitución, función y bases genéticas.

Las mutaciones genéticas que alteran la constitución y función de los cilios primarios son causantes de enfermedades conocidas como ciliopatías que, debido a la amplia distribución de estos organelos, presentan una gran variedad de expresión fenotípica que va desde las enfermedades quísticas renales, fibroquistosis hepática, malformaciones del SNC, degeneraciones retinianas, alteraciones esqueléticas u obesidad que pueden aparecer simultáneamente en múltiples combinaciones sindrómicas.

El objetivo de este artículo es contextualizar las ciliopatías renales a la luz de los conocimientos actuales.

CILIOPATÍAS RENALES

Los cilios primarios son organelos de morfología piliforme constituidos por microtúbulos que emergen de la superficie celular de casi todas las células polarizadas del cuerpo humano.

En contraste con otros organelos celulares, los cilios aparecen solamente cuando la célula sale del ciclo de mitosis y entra en un periodo estacionario o quiescente de célula diferenciada y, por el contrario, se reabsorben cuando se va a iniciar un nuevo periodo mitótico, es decir, son organelos de célula madura.

La estructura ciliar se constituye a nivel intracelular por un cuerpo basal formado por uno de los centríolos, el centríolo madre, del centrosoma, rodeado de material pericentriolar, y después de una zona de transición se continúa con el cuerpo extracelular denomiado axonema.

El axonema está formado por 9 pares de microtúbulos de distribución periférica (9+0) rodeados de una doble membrana lipoidea de continuidad con la celular; algunos cilios poseen además 2 pares de microtúbulos centrales (9+2) con una relación radial con la periferia (Fig. 1).

Los cilios pueden ser móviles, la mayoría con constitución 9+2 o inmóviles con constitución 9+0[1-3].

La formación de los cilios se origina en los cuerpos basales constituidos por centríolos del citoplasma que actúan como base de andamio desde donde se organiza el empaquetado en vesículas de todo el material proteico constituyente y su transporte especifico a lo largo del axonema. Este transporte de material proteico se mantiene después de la formación del cilio y es fundamental para su función; se conoce como sistema intraflagelar de transporte, con una vía anterógrada hacia el vértice del cilio realizado por kinesinas y una vía retrógrada hacia el interior de la célula ejecutada por dineínas.

El proteoma ciliar está constituido por más de 1.000 proteínas y mediante el sistema intraflagelar de transporte van a constituir un poderoso sistema de señales para las células maduras.

Los cilios móviles se caracterizan por su capacidad para batirse rítmicamente mediante consumo de ATP y sirven para eliminar o mover fluidos como el moco, para movimientos de organismos uni o multicelulares como los espermatozoides y para orientar el eje de rotación izquierda-derecha durante el desarrollo embrionario; las discinesias ciliares pueden provocar bronquiectasias, infertilidad o diferentes grados de *situs inversus*.

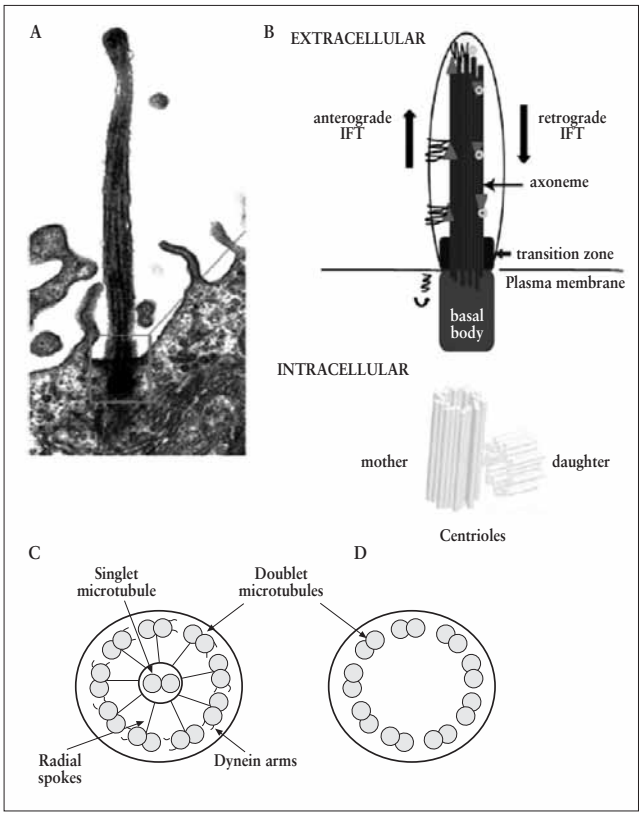


FIGURA 1. A) Visión ultraestructural del cilio primario. B) Esquema estructural y del sistema intraflagelar del transporte. C y D) Representación de los microtúbulos (9 + 2) (9 + 0) del axonema. *(Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1039-56, con permiso).*

Los cilios inmóviles, también llamados cilios primarios, constituyen un poderoso sistema de señales formado por quimiosensores, osmosensores, fotosensores y mecanosensores que transmiten sus señales vía anterógrada o retrógrada por el sistema intraflagelar de transporte y actúan como reguladores de la proliferación y diferenciación celular.

Sistemas de señales en los cilios primarios

Se presentan desglosados con fines expositivos, pero están íntimamente relacionados entre sí.

Mecanosensores

Actúan como sensores de división intracelular mediados por calcio y que se activan por la flexión del cilio primario inducida por flujo extracelular, que provoca una activación de los canales de calcio en el axonema con el consiguiente aumento del calcio intracelular que se extiende a las uniones

intercelulares; se considera un marcador de la proliferación y diferenciación celular.

Todo este proceso es mediado en forma heterodimérica por dos proteínas ciliares de interés renal; la policistina 1 es el sensor mecánico al flujo de fluidos y que activa la policistina 2 que abre el canal de calcio; este sistema mecanosensor de las policistinas en el que la fibricistina actúa como potenciador aparece como la principal señal de proliferación de la célula tubular renal, de los colangiocitos y también es un potente sensor de la formación de bilis mediada por calcio intracelular con secreción de bicarbonato.

Señal Wnt

Este sistema engloba un grupo de 19 proteínas secretadas que forman parte del proteoma ciliar y los cuerpos basales y desempeña un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la estructura renal; durante la organogénesis, la señal Wnt es imprescindible para la transformación del mesénquima metanéfrico para formar la parte proximal de la nefrona.

La señal Wnt se efectúa mediante dos vías de transducción, la canónica o de proliferación y la no canónica o de diferenciación, también conocida como la vía de la polaridad celular plana, que indica la adaptación celular al plano epitelial asignado.

El complejo de las 19 proteínas mediante un receptor específico activa la cascada β-catenina que induce la proliferación celular o actividad canónica; esta cascada está protegida por otra proteína Dvl que impide su degradación hasta que entra en acción otra proteína, inversina, que degrada la Dvl y marca el final del ciclo canónico o de proliferación e inicia el ciclo no canónico de diferenciación celular o de polaridad plana.

Señal Erizo

Es un sistema de señales muy conservado y de localización muy ubicua que dispone de sensores sónicos, fotónicos y osmóticos, que desempeñan un papel muy importante en los procesos de ordenación específica y proliferación celular. Su actividad se inicia mediante un receptor específico Shh de los sensores que transmite a un factor de transcripción Gli localizado en el vértice ciliar y vía retrógrada por el sistema intraflagelar de transporte envía la señal a su receptor específico en el núcleo.

La señal Erizo juega un papel muy importante durante la morfogénesis, patronaje y crecimiento de diferentes órganos y tejidos, sobre todo SNC y esqueleto.

Los cilios primarios están presentes en casi todas las células polarizadas del organismo humano, fundamentalmente túbulos renales, conducto biliar, neuronas, páncreas endocrino, tiroides, musculatura lisa y fibroblastos, por ello las mutaciones de los genes que codifican las más de 1.000 proteínas que componen el proteoma ciliar van a provocar alteraciones en los sistemas de señales descritos y su consiguiente traslación a la morfogénesis de los órganos afectados, dando lugar a lo que conocemos como ciliopatías.

Hasta la actualidad se han descrito unas 40 mutaciones genéticas pero, dada la magnitud el proteoma ciliar, es de suponer que irán apareciendo nuevas en un futuro próximo.

Las ciliopatías renales expresan su dismorfogénesis por la presencia de quistes y siempre forman parte de algún complejo sindrómico heterogéneo con afectación de múltiples órganos[3-6] (Tabla 1).

Poliquistosis renal

La poliquistosis renal es un grupo de alteraciones monogénicas que se caracterizan por la presencia de múltiples quistes, fundamentalmente en riñón e hígado, y que pueden presentarse desde el periodo neonatal hasta la edad adulta.

La enfermedad renal poliquística tiene dos patrones hereditarios: autosómica recesiva y autosómica dominante.

Poliquistosis autosómica recesiva

Es una enfermedad fibroquística hepato-renal caracterizada por la dilatación uniforme y fusiforme de los túbulos colectores renales de carácter no obstructivo y de malformación de la placa ductal, que provoca fibrosis hepática.

La frecuencia es de 1/20.000 nacidos vivos, con una estimación de portador de 1/70 y en la mayoría se realiza el diagnóstico antenatal por la presencia en el feto de grandes masas renales ecogénicas con oligoamnios, que a veces no son evidentes hasta el tercer trimestre.

El fenotipo es muy variable, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas según la edad de presentación. La forma neonatal puede presentarse como una secuencia Potter que tiene una mortalidad de un 25 al 30% por hipoplasia pulmonar e insuficiencia respiratoria. El 50% de los que sobreviven en el periodo neonatal presentará insuficiencia renal crónica terminal en la primera década de la vida y con una morbilidad asociada de hipertensión arterial, fibrosis hepática e hipertensión portal. Una minoría de pacientes se manifiestan en la pubertad y en la adolescencia con hepatoesplenomegalia como síntoma dominante, presentan menos afectación renal, con presencia de quistes de diferente tamaño; existe una cierta relación inversa entre la afectación renal y la hepática (Fig. 2).

Las manifestaciones hepáticas de la poliquistosis AR van desde la fibrosis hepatica a la enfermedad de Caroli o dilatación de los conductos biliares intrahepáticos; la enfermedad hepática puede evolucionar a la presentación de hipertensión portal, colangitis ascendente o tumores malignos o benignos tipo colangiocarcinoma. En estos pacientes, cuando llega la insuficiencia renal, debe proponerse el trasplante hepato-

TABLA 1. Ciliopatías renales.

Enfermedad	Clínica	Genes	Proteína	Localización	Funciones
PR autosómica recesiva (PRAR)	S. Potter Nefromegalia Dilatación quística túbulos colectores Fibrosis hepática	PKD1	Fibrocistina Poliductina	Cilios	Mecanosensor proliferación
PR autosómica dominante (PRAD)	Quistes renales, hepáticos, pancreáticos. Aneurismas	PKK1 PKD2	Policistina 1 Policistina 2	Ciliar	Mecanosensor proliferación
Nefronoptisis (NPHP)	Fibrosis renal, quistes tubulares renales, atrofia tubular	NPHP1-11	Nefrocistina/ Inversina	Cilio, cuerpos basales, centrosomas	Señal Wnt Diferenciación celular
		Síndromes Asociados a Nefronoptisis			
Sd. Senior-Loken	Distrofia retina	NPHP5-9	Nefrocistina	Cilios, conos y bastones	Fotosensor Diferenciación celular
Sd. Joubert	Hipoplasia cerebelo Ataxia cerebelar	NPHP4, CEP290	Nefrocistina CEP290	Cilio, cuerpo basal, centrosomas, unión celular	Ciliogénesis Señal Erizo
Sd. Bardet-Bield	Quistes renales, obesidad, polidactilia, distrofia retinal, retraso mental	NPHP9-10 CEP290	Nefrocistina CEP290	Centrosomas, cuerpos basales	Señal Wnt Diferenciación celular
Sd. Meckel-Gruber	Meningoencefalocele occipital, riñones quísticos, fibrosis	NPHP3 CEP290	Nefrocistina 3	Centrosomas, cilio membrana basal, cuerpo basal	Señal Wnt Diferenciación celular
Sd. oral-facial-digital	Malformaciones de cara, cavidad y dígitos, quistes renales, polidactilia	OFD1	OFD1	Cilio, cuerpo basal, centrosomas, núcleos	Ciliogénesis, asimetría I-D
Distrofia torácica Jeune	Quistes renales, huesos cortos, polidactilia, *situs inversus*	DYN2CH1 IFT80	2 cadenas IFT80	Condrocitos, cilio, cuerpos basales	Señal Erizo Ciliogénesis Diferenciación celular
Enfermedad renal asociada Uromodulina	Quistes renales, fibrosis, hipertensión, hipouricemia	UMOD, MCKD1 MCKD2	Uromodulina	Cilio, cuerpo basal, centrosomas, secreción	Función ciliar desconocida
Hipodisplasia renal	Diabetes Mody-5, quistes glomerulares, fibrosis hepática	TCF2	HNF1β	Célula embrionaria	Ciliogénesis síntesis de fibrocistina y policistina

renal que obvia las complicaciones hepáticas posteriores y mejora el pronóstico de ambos órganos trasplantados.

El diagnóstico de la poliquistosis AR se realiza por ecografía para el que existen unos criterios de consenso:

1. Masas renales ecogénicas con pobre diferenciación córtico-medular
2. 1 o más de los siguientes:
   - Ausencia de quistes renales en los padres, sobre todo si tienen más de 40 años.
   - Presencia de fibrosis hepática con signos de anomalías de la placa ductal.
   - Algún hermano afecto.
   - Consanguinidad en padres.

La poliquistosis AR se produce por una mutación del gen PKHD1 que codifica la proteína fibrocistina que forma parte del proteoma ciliar y con funciones de estímulo del sistema de señales mecanosensor y con presencia en las células tubulares renales y colangiocitos.

El gen PKHD1 es largo y complejo, solo permite su estudio por *linkage* o vinculación y solo está indicado para diagnóstico preimplantacional para fecundación *in vitro*.

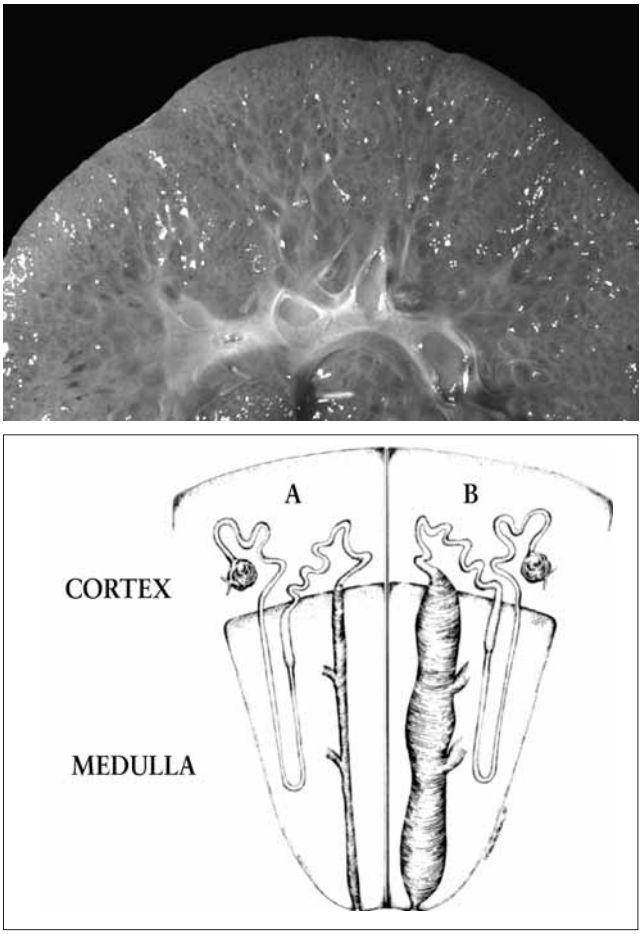


FIGURA 2. Aspecto macroscópico de poliquistosis renal autosómica recesiva y representación esquemática de la dilatación no obstructiva de los túbulos colectores.

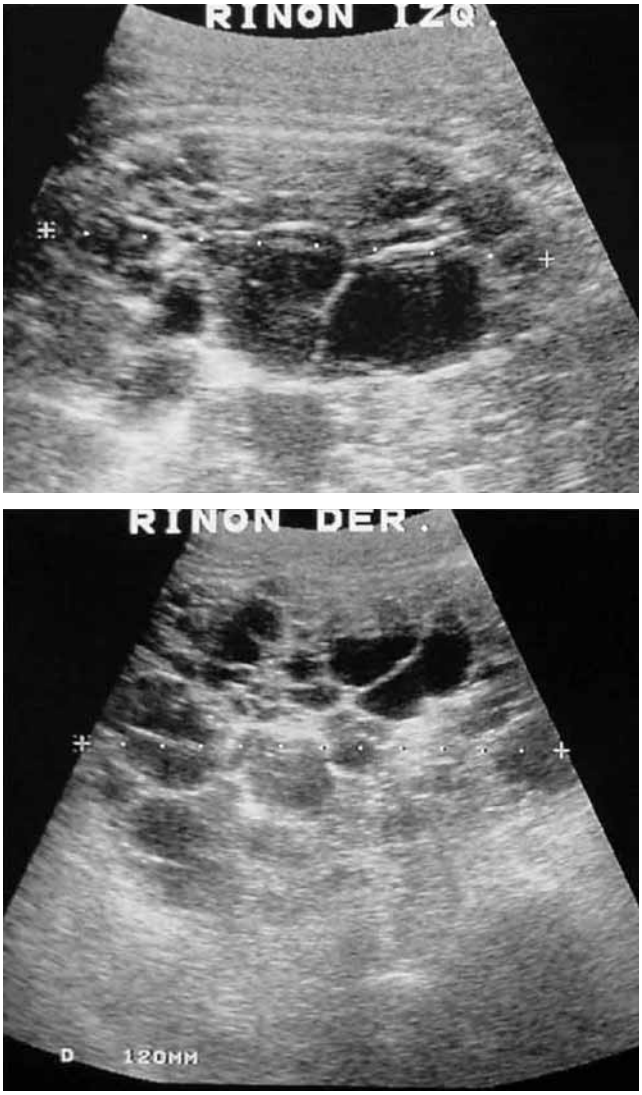


FIGURA 3. Apecto ecográfico de quistes de diferente tamaño y localización característico de la poliquistosis renal autosómica dominante.

Poliquistosis autosómica dominante

La poliquistosis AD es una de las principales causas genéticas de insuficiencia renal del adulto con una incidencia de 1/400 a 1/1.000 de población y, aunque puede aparecer en el periodo neonatal en forma sintomática y grave que no se distingue de la poliquistosis AR, normalmente sus manifestaciones clínicas aparecen a partir de la primera década de la vida.

La poliquistosis AD se manifiesta a nivel microscópico por grandes masas renales, con presencia de quistes a cualquier nivel de la nefrona cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser dolor lumbar, hematuria, infección urinaria e hipertensión arterial.

Pueden aparecer quistes en hígado, páncreas o vesículas seminales. Los aneurismas cerebrales pueden aparecer en un 8% de los pacientes y tienden a agruparse en familias; pueden romperse, aunque en la infancia es excepcional, por lo que se recomienda hacer un seguimiento angiográfico cerebral a partir de los 20 años y cada 10 años en pacientes con historia familiar. El fenotipo vascular de los pacientes con poliquistosis AD se completa con la posible presencia de prolapso mitral e hipertrofia ventricular izquierda.

El diagnóstico por imagen se realiza mediante ecografía, que también debe practicarse a los padres, y en casos precisos puede completarse con RMN. Existen unos criterios unificados para el diagnóstico sonográfico de la poliquistosis AD (Fig. 3):

- De 15 a 39 años: presencia de 3 o más quistes uni o bilaterales.
- De 40 a 59 años: 2 o más quistes en cada riñón.
- Más de 60 años: 4 o más quistes en cada riñón.

La mutación de los genes PKD1 y PKD2 que codifican las proteínas policistinas, que hemos visto que regulan el sistema macanosensor de señales en el cilio primario, aparece como la causante de la enfermedad, provocando

un aumento de la proliferación celular, anomalías de su secreción y de la diferenciación epitelial, que resulta en la formación de quistes.

La mutación en PKD1 se produce en el 85% de los pacientes y la PKD2 en el 15% restante; existe un pequeño número no relacionado con estas mutaciones, por lo que se piensa que pudiese existir una tercera mutación.

A pesar de su transmisión autosómica dominante, solo se afectan el 5% de las nefronas, lo cual hace suponer la presencia de una segunda mutación secuencial que afecte al 2º alelo; existe una correlación genotipo-fenotipo que muestra una afectación más grave en las mutaciones PKD1 en referencia en formación de quistes, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Las indicaciones del estudio genético son:

1. Identificación de donante de riñón en familia afecta de poliquistosis AD.
2. Pacientes que están solapados con otras enfermedades.
3. Diagnóstico preimplantacional para fecundación *in vitro*.
4. Identificación de familias de riesgo de afectación de accidente vascular.

El mayor conocimiento de las alteraciones filiares y su implicación en la cistogénesis ha hecho que se hayan realizado diversos intentos terapéuticos en la poliquistisis AD dirigidos a frenar el número de quistes y su crecimiento, sin que se hayan obtenido resultados satisfactorios hasta la actualidad[7-9].

Protocolos terapéuticos realizados en poliquistosis autosómica dominante:

Modelo animal	Tratamiento en humanos
- Roscovitina	- Antagonistas V2 de la vasopresina
- Triptolide	- Rapamicina
- Inhibidores VEGF	- Análogas de la somatostatina
- Inhibidores EGFR	- IECA/ARA II

Nefronoptisis

Es la causa genética más frecuente de insuficiencia renal hasta la adolescencia; su prevalencia en niños con insuficiencia renal es del 5%.

La presentación clínica habitual es con poliuria, polidipsia, enuresis secundaria y anemia. El estudio ecográfico muestra riñones de ecogenicidad alterada, con pérdida de diferenciación corticomedular y pequeños quistes en esa zona.

El examen histológico muestra presencia de quistes en la unión corticomedular, áreas de pérdida de membrana basal tubular y fibrosis intersticial (Fig. 4).

La nefronoptisis puede presentarse en asociaciones sindrómicas con manifestaciones extrarrenales, como el síndrome de Senior-Loken con degeneración retiniana, el de Joubert con hipoplasia cerebelosa, el de Meckel-Gruber con diversas anomalías cerebelosas, la displasia torácica de Jeune o el complejo Biedl-Bardet.

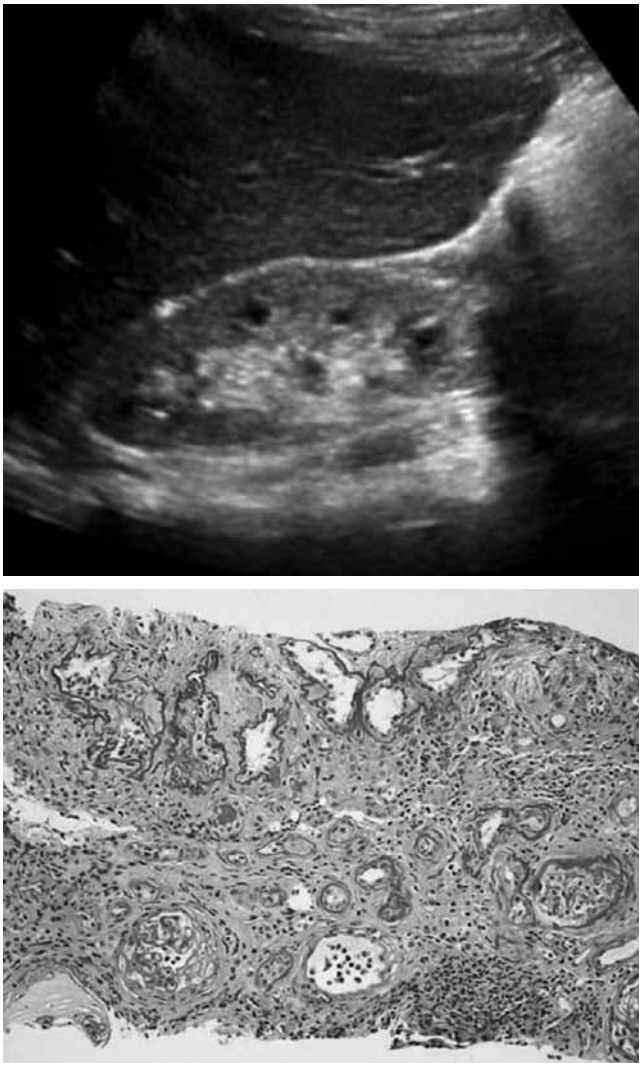


FIGURA 4. Nefronoptisis. Aspecto ecográfico con pequeños quistes de la unión corticomedular. Visión microscópica de dilatación quística de los túbulos y atrofia de su pared con fibrosis intersticial y glomerular.

La nefronoptisis tiene un patrón hereditario autosómico recesivo y se produce por mutaciones del gen NPHP del que se han descrito 12 variantes hasta la actualidad, NPHP1-NHPH11, que solo abarcan el 30% de los casos, quedando el 70% restante sin identificación del gen causal.

Los genes NPHP codifican las proteínas nefrocistinas, que se citan en la correlación numérica 1-11 y están localizadas en los cilios primarios, los cuerpos basales y los centrosomas con intervenciones en distintos pasos de los sistemas de señales.

– NPHP1. La nefrocistina 1 está implicada en el transporte intraflegelar para la transmisión de señales y en el epitelio de contacto célula-célula; su mutación es la causante del 20% de las nefronoptisis.
– NPHP2. Codifica la inversina, de la que habíamos relatado su participación en el sistema de señales Wnt,

encargada de marcar el cambio de la señal canónica de proliferación a la no canónica de diferenciación y polaridad celular plana; su mutación provoca la pérdida de esta función y está relacionada con la formación de quistes.

- NPHP3. La nefrocistina 3 interactúa con la inversina y aparece mutada en la nefronoptisis de presentación en la adolescencia y en interacción con otras proteínas en el síndrome de Meckel-Gruber.
- NPHP4. La nefrocistina 4 se localiza en la zona de transición intracelular, con intervención junto con la nefrocistina 1 en el tráfico intraflagelar de señales y en la unión intercelular; su mutación se relaciona con las formas juveniles de nefronoptisis, con la amaurosis de Leber y en interacción con otras proteínas con el síndrome cerebelo-óculo-renal de Joubert.
- NPHP 5. La nefrocistina 5 interviene en el tráfico intraflagelar de proteínas para la transmisión de señales y es muy importante en los cilios retinianos de los conos y bastones para la vehiculización de las señales de los fotorreceptores; su mutación se presenta siempre con el síndrome de Senior-Loken.
- NPHP 6-7-8. Estas nefrocistinas están directamente relacionadas con el sistema de señales Erizo que, como se ha descrito, se encarga de la transmisión de señales del vértice ciliar al núcleo celular, interviniendo en la formación del factor de transcripción Gli, que promueve la transición de mesénquima a tejido renal; su pérdida de función explicaría la presencia de fibrosis en estos pacientes.
- NPHP 9 y 10. Estas dos nefrocistinas aparecen relacionadas con alteraciones retinianas en interacción con otras proteínas en algunos pacientes con síndrome de Senior-Loken y con el de Biedl-Bardet.

La correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones NPHP viene determinada por la severidad de estas; las formas truncadas o nulas dan lugar a expresiones clínicas graves como el síndrome de Meckel-Gruber mientras que las mutaciones hipomórficas o sin sentido se expresan con formas intermedias de nefronoptisis; esta correlación también es válida para el progreso de la enfermedad, las formas severas expresan un fenotipo de formación precoz debido a defectos de desarrollo relacionados con formación y patronaje, mientras las formas intermedias expresan cambios más tardíos de degeneración, apotosis y fibrosis.

Recientemente se han identificado dos familias de genes NPHP que se localizan fuera de los cilios y del centrosoma, más concretamente en las mitocondrias, y se cree que su papel en la aparición de ciliopatías sería por su función sobre la división y modulación de la división de las proteínas ciliares[10,11].

Hipodisplasia renal quística

El gen TCF2 codifica el factor de trascripción HNF1β que se expresa en los estadios iniciales de la organogénesis del hígado, pulmón, páncreas, aparato digestivo y riñón; su importante papel en este periodo viene reflejado por el complejo fenotipo que presentan sus mutaciones.

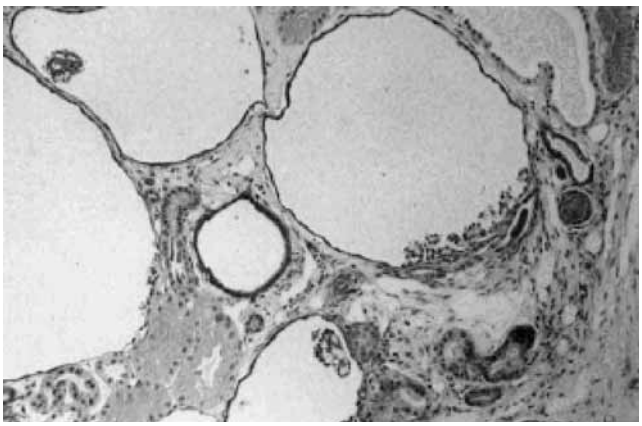


FIGURA 5. Hipodisplasia renal de diagnóstico antenatal por ecografía y aspecto microscópico de riñón glomeruloquístico.

El HNF1β aparece implicado en la síntesis del proteoma ciliar (poliductina/policystina) y, aunque no se requieren para el desarrollo del cilio primario, sí son importantes para su función, como ya se ha descrito anteriormente.

El rasgo fenotípico más importante de las mutaciones TCF2/HNF1β son las alteraciones renales. Su presentación prenatal más frecuente son los riñones hiperecogénicos, displasias quísticas asociadas o no a ectasia piélicas, agenesias renales o riñón multiquístico displásico sin hipertrofia contralateral.

Ya en el periodo postnatal se pueden añadir la hipoplasia renal glomeruloquística familiar, que a veces se asocia a hiperuricemia y otras veces a síndromes de pérdida de magnesio.

Estos pacientes sufren un tipo de diabetes especial, MODY5, caracterizada por defecto de secreción de insulina de aparición precoz, debido a atrofia pancreática, por lo que en casos dudosos en los que existen otras anomalías que lo sugieran, es útil la realización de la prueba de sobrecarga oral de glucosa. También desarrollan anomalías hepáticas, como elevación precoz de las enzimas o colostasis persistente

desde el periodo neonatal; con carácter más excepcional, pueden presentar anomalías genitales.

Aproximadamente el 30% de los niños con hipodisplasia quística o riñones hiperecogénicos presentarán una mutación HNF1β, por lo cual se puede afirmar que es la principal causa de esta anomalía[12] (Fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisgrove BW,Yost HJ. The roles of cilia in devepmental disorders and disease. Development. 2006; 133: 4131-43.
2. Davenport JR, Yoder BK. An incredible decade for the primary cilium: a look at a onceforgotten organelle. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289: F1159-69.
3. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8: 880-93.
4. D'Angelo A, Franco B. The primary cilium in different tissues-lessons from patients and animals models. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 655-62.
5. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1039-56.
6. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med. 2011; 364: 1533-43.
7. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenic mechanisms. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1181-95.
8. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1381-8.
9. Sweeney WE Jr, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 675-92.
10. Hildebrandt F, Zhou W. Nepronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1855-71.
11. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. Nephron Exp Nephrol. 2011; 118: e9-e14.
12. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta(TCF2) mutations in a pediatric cohort. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 497-503.

Nuevas alternativas en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático

I. Zamora Marti

Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es una patología propia de la infancia y relativamente frecuente. La mayor parte de los casos son corticosensibles pero un elevado porcentaje de casos evolucionan a la corticodependencia (CD) y precisan largos periodos de tratamiento con distintas drogas, potencialmente tóxicas. Ello hace que estos casos y los corticorresistentes (CR) sean patologías severas y graves por su posibilidad de evolucionar a la enfermedad renal terminal.

El tratamiento de elección al diagnóstico de SNI son los esteroides, con distintos protocolos según el tiempo más o menos prolongado de administración.

El tratamiento de los casos CD y CR está menos protocolizado y, a pesar de la amplia bibliografía acumulada con distintos protocolos, sigue sin existir evidencia para establecer una indicación clara.

Distintos tratamientos se han ido introduciendo a lo largo de los años, todos ellos con capacidad inmunomoduladora sobre la base de la etiología del SNI.

Los agentes alquilantes, los anticalcineurínicos, especialmente la ciclosporina y más escasamente el tacrolimus, y más recientemente el micofenolato mofetil y los anticuerpos monoclonales han sido preconizados.

Son múltiples los trabajos que muestran respuesta a estos distintos tratamientos, pero muy pocos prospectivos y randomizados y casi inexistentes los comparativos entre distintos fármacos.

En este trabajo hacemos una revisión de los tratamientos más recientes y un apunte sobre otros potenciales tratamientos en las formas graves de síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD) y corticorresistente (SNCR).

Palabras clave: Síndrome nefrótico idiopático; Tratamiento inmunosupresor; Tacrolimus; Micofenolato; Rituximab; Futuras alternativas.

ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common form of nephrotic syndrome in children. Patients are generally responsive to steroid therapy, but lots of them progress to steroid-dependent (SD) disease and require long periods of treatment with different drugs, potentially toxic. Patients who fail to respond to steroids: (steroid-resistant disease (SR)), are at increased risk for developing end-stage renal disease.

Treatment of choice for INS is steroids, with different protocols.

Treatment of SD cases and SR are less protocolized despite the amount of literature over different protocols, there is still no evidence to establish a clear indication. Different treatments have been introduced over the years, all with immunomodulatory capabilities based on the etiology of INS.

The alkylating agents, calcineurin inhibitors (cyclosporine), and more recently mycophenolate mofetil and monoclonal antibodies have been used.

There are many articles that demonstrate this response to different treatments, but few prospective, randomized and almost nonexistent comparing different drugs.

In this paper the latest treatments in severe SD and SR diseases are reviewed.

Key words: Idiopathic nephrotic syndrome; Immunosupressor treatment; Tacrolimus; Micofenolate; Rituximab; Future options.

Correspondencia: Dra. Isabel Zamora Marti. Sección Nefrología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Boulevard Sur, s/n. 46026 Valencia
E-mail: sanahuja_mar@gva.es
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 340-346

INTRODUCCIÓN

En niños el término síndrome nefrótico (SN) es una entidad definida por la presencia de severa proteinuria, superior a 40 mg/m²/hora, e hipoalbuminemia, inferior a 2,5 g/dl.

La causa más frecuente del SN es la idiopática, que incluye distintas formas histológicas: lesiones mínimas (LM) proliferación mesangial (GM) y esclerosis segmentaria y focal (ESF).

La mayor parte de los casos del síndrome nefrótico idiopático, 80%, son LM, e igualmente un alto porcentaje se muestran corticosensibles en su primera manifestación. Los esteroides han sido y son pues la primera alternativa de tratamiento.

El mecanismo de acción de los esteroides se basa en la supresión de los linfocitosT, mecanismo inmunológico principalmente implicado en la etiología de esta patología.

En la actualidad se sugiere que puedan tener también algún efecto en la estabilización del citoesqueleto de los podocitos[1], que explicaría su beneficio en formas no mediadas inmunológicamente.

Pese a la buena respuesta inicial a los esteroides, un elevado porcentaje de pacientes evolucionan a recaídas frecuentes y/o corticodependencia (CD). Estos casos representan un serio problema, especialmente si la CD se mantiene bajo otras alternativas terapéuticas. Los pacientes están expuestos a largos periodos de tratamiento con distintas drogas, potencialmente tóxicas, y las recaídas pueden mantenerse hasta la edad adulta. Así, el SNCD no puede catalogarse como una condición benigna aun cuando la función renal no esté comprometida.

En el ISKDC se define como SNCR cuando persiste la proteinuria tras 4 semanas del tratamiento con prednisona a 60 mg/m²/día. Actualmente algunos centros alargan el tratamiento hasta 8 o más semanas o incluyen dosis adicionales de metil-prednisolona i.v. para excluir casos de "respuesta tardía".

Así la valoración comparativa de los distintos estudios en casos de SNCR es difícil de establecer; distintos criterios de selección de los pacientes. A ello se añaden los distintos criterios de remisión parcial, en unos casos normalización de la albuminemia asociada a proteinuria no nefrótica, y en otros exclusivamente disminución significativa de la proteinuria.

Basados en la histología, la mayor parte de los casos de SNCR son ESF pero también existen casos de GM o LM, lo que también puede influir en los resultados con los distintos regímenes terapéuticos.

Por último y muy fundamentalmente, en la pasada década se han identificado varias causas de SNCR de base genética: podocina, WT1, etc., que pueden explicar hasta un 30% de los casos. El preciso impacto de estas mutaciones en la respuesta al tratamiento está por definir, aunque parece evidente que suponen un riesgo muy elevado de resistencia a los distintos esquemas terapéuticos, siempre inmunomoduladores y, por tanto, difícilmente efectivos ante un daño estructural. En la mayoría de estudios de SNCR, a falta de estudio genético, se incluyen estos casos con el consiguiente sesgo en los resultados.

Tras su clasificación como corticosensibles (CS) o CR se han establecido distintos esquemas terapéuticos[2].

En los casos CS con evolución a la CD o a recaídas frecuentes, los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida (CFM), son las drogas de elección, fundamentalmente con buena respuesta en los casos a recaídas frecuentes. Los primeros resultados mostraron remisiones de larga duración hasta en un 67% de los casos[3], aunque estudios posteriores no parecen confirmar estos excelentes resultados[4].

La distinta selección de pacientes en los diferentes estudios puede justificar estos resultados discrepantes. Los pacientes más jóvenes, con un sistema inmunitario más inmaduro, obtendrían peores resultados. También ciertos polimorfismos genéticos, tales como los asociados a la glutation transferasa[1], pueden predecir los resultados.

La CFM i.v. puede ser una alternativa con menores efectos tóxicos y mejores resultados inmediatos pero sin diferencias a largo plazo[5].

La ciclosporina ha sido ampliamente utilizada desde hace ya 3 décadas. Inhibe la interleuquina 2 (IL-2) producida por la activación de los linfocitos T. Habitualmente se administra a dosis de 5 mg/kg/día (150 mg/m²/día) en 2 dosis, no existiendo niveles sanguíneos recomendados.

Estudios iniciales, pero también recientes[6], muestran que la CFM permite periodos más prolongados de remisión. La ciclosporina precisa de tratamientos más prolongados, con alto índice de recaídas tras su supresión y el consiguiente riesgo de toxicidad.

En los casos de SNCR no existe un tratamiento universalmente aceptado. La corticorresistencia, inicial o tardía, implica un mal pronóstico con un alto porcentaje de pacientes que evolucionan a la insuficiencia renal terminal, alrededor de un 50%. Solo algunos niños, 10%, pueden presentar una remisión espontánea. Es por ello por lo que está justificado intentar cualquier tratamiento que, potencialmente, pueda inducir la remisión, aunque solo sea parcial.

Si el estudio genético es negativo, el cariotipo normal y la histología de LM, GM o ESF se iniciará tratamiento con ciclofosfamida, sola o asociada a metil-prednisolona[7-8], que pueden llevar a un porcentaje de remisión de hasta un 60%, si bien los datos no están confirmados con estudios randomizados.

La ciclosporina puede ser una alternativa terapéutica, con similares porcentajes de remisión y/o remisión parcial. Además de sus efectos inmunológicos, ejerce efectos hemodinámicos intraglomerulares y estabilización del citoesqueleto del podocito. Las tasas de recaídas tras su supresión son muy elevadas[9-10].

Tanto en los SNCS como ante la CR se han empleado, especialmente en los últimos años, otras alternativas terapéuticas como el tacrolimus, el micofenolato y más recientemente el rituximab.

La exposición de sus resultados y los de otras potenciales terapéuticas, actualmente en fases muy iniciales de estudio, es el objetivo de este trabajo.

TACROLIMUS

Existen escasas referencias sobre el uso de tacrolimus (TAC) tanto en el SNCD como en el SNCR. Sus bases de acción son idénticas a las de la ciclosporina aunque se ha aceptado como más potente, señalando su mayor efecto en la inhibición de las citoquinas o la mayor supresión del factor de permeabilidad. Igualmente, efectos hemodinámicos intrarrenales y/o estabilización de la permeabilidad de la membrana glomerular han sido invocados.

En 1993 se publicó un estudio piloto[11] en 7 pacientes CR incluyendo 4 niños con ESF, 3 previamente tratados con ciclosporina (CSA). En 2 casos hubo una remisión completa (RC) y en otro una remisión parcial (RP). Se concluía que el TAC era efectivo, planteando interrogantes sobre dosis, duración del tratamiento y efectos tóxicos.

El trabajo de Loeffler[12] que incluye 16 pacientes, CS o CR muestra RC en el 81% de los casos con 13% RP, indicando que la respuesta a la CSA no determina la respuesta a TAC.

Inicialmente los estudios se realizaron en pacientes resistentes a la CSA, evidenciando resultados similares, pero con posibles menores efectos de nefrotoxicidad y sobre todo ausencia de efectos cosméticos, y en oposición mayor riesgo de desarrollo de diabetes[13-15].

Butani[16] en 16 casos CR, con estudio genético negativo, encuentra RC en 15 casos pero con un alto índice de recaídas, 47%. Peores resultados se observan en otro estudio, sobre 20 casos con histología de ESF[17] tratados con TAC durante 12 meses, asociado a esteroides e IECA. Se observó RC en 40% y RP en 45%, con también un alto porcentaje de recaídas tras su supresión. Posiblemente la lesión histológica, en este caso ESF, tenga un papel en la respuesta.

En un estudio prospectivo publicado recientemente[18] que incluye 22 niños CR se obtiene RC en el 84% de los casos. Otro estudio prospectivo, también en SNCR y estudio genético negativo, compara CSA frente a TAC con una elevada tasa de RC y RP en ambos brazos, sin diferencias significativas pero con mayor tasa de recaídas en los tratados con CSA[19].

En un estudio[20] que incluye 19 niños con SNCR y distintas histologías se observa RC en el 53% y RP en el 32%. De los 10 pacientes con ESF, 40% tienen RC y RP en 50%, pero al final del seguimiento un 40% evolucionan a la enfermedad renal crónica por posteriores recaídas no respondedoras al tratamiento.

En pacientes con SNCD la experiencia es más limitada[21,22].

En resumen, los resultados sugieren similar eficacia de TAC frente a CSA, menores efectos nefrotóxicos y que la inicial respuesta a la CSA no predice el potencial beneficio del TAC.

MICOFENOLATO MOFETIL

El micofenolato mofetil (MMF) es una prodroga inmunosupresora cuyo componente activo, ácido micofenólico (MPA), inhibe la síntesis de las purinas, la proliferación de los linfocitos T y B y la supresión de la formación de anticuerpos por los linfocitos B, estos últimos también implicados, según estudios recientes, en la etiología inmunológica del SNI. Tiene también una acción renoprotectora, inhibiendo la proliferación de las células mesangiales y fibroblastos reduciendo la proteinuria y la fibrosis.

Se caracteriza por la ausencia de efectos tóxicos renales y metabólicos lo que lo hacen de elección frente a los anticalcineurínicos, pudiendo usarse durante periodos prolongados.

Aun cuando existen múltiples trabajos, especialmente en SNCD, la falta de estudios prospectivos y randomizados hace que sus indicaciones precisas, dosis y duración del tratamiento estén por definir.

En 2003 se publica un primer trabajo[23] con resultados del tratamiento del SNCD con MMF. Desde entonces son múltiples los estudios publicados, tanto en adultos como en niños, especialmente en SNCD. En un estudio posterior del mismo grupo, se presentan 42 pacientes tratados durante periodos prolongados con MMF: 6-45 meses (media 14 meses). Al año un 76% presentan menos del 50% de recaídas y 21,4% se mantienen en remisión. El número de recaídas disminuye en los tratados durante más de 18 meses e igualmente el porcentaje de pacientes que persisten CD[24].

Excelentes resultados, con un 76% de remisiones bajo tratamiento con MMF y prednisona alterna durante 6 meses se obtiene en un estudio multicéntrico publicado por Hogg[25] en niños con recaídas frecuentes.

En un estudio español[26] que incluye pacientes CD yCR, con distintas histologías, previamente tratados con CSA, se observa remisión en 9 de 21 pacientes CD en monoterapia con MMF y disminución significativa de la dosis de esteroides en otros 15. La supresión del MMF, tras 6 meses de tratamiento, resulta en una elevada tasa, 47% de recaídas. Se menciona el interés de mantener niveles adecuados de MMF para evitar recaídas.

En un trabajo posterior del mismo grupo[27] que incluye asimismo CD y CR, se analiza el resultado de MMF en 33 CD previamente tratados con CSA, 22 casos, o en los 11 que el MMF fue la primera alternativa de tratamiento tras la CFM, mostrando resultados, en ambos grupos, no inferiores a la CSA.

De gran interés es el estudio multicéntrico prospectivo randomizado, que incluye 24 pacientes con CD e histología de LM, que compara dos ramas de tratamiento[28]: 12 pacientes reciben MMF y 12 CSA durante 12 meses. El número de recaídas es algo superior en el grupo de MMF pero se destaca la ausencia de efectos secundarios de MMF, frente a los tratados con CSA, que presentan disminución de filtrado glomerular, mayor frecuencia de anemia e hipertensión.

En SNCR hay menos datos. Montane[29] trata con MMF + IECAS a 9 niños y adultos con ESF (sin estudio genético), con una disminución de la proteinuria en un 72% de casos a los 6 meses de tratamiento. Respuesta que se mantiene durante los 24 meses de tratamiento

Recientemente se han publicado dos estudios pediátricos[30,31]. El primero incluye 52 niños, previamente tratados con CFM, y 34 de ellos con CSA. En este último grupo se obtiene una RC en 20,6% y RP en 38,6%. En los no tratados con CSA la respuesta es similar. El segundo trabajo incluye 24 niños con distintas etiologías y edad de debut menor de 2 años; se observa RC en 37,5% y RP en un adicional 31,2% a los 2 meses de tratamiento, porcentajes que se incrementan a los 6 meses alcanzando una RC en el 62,5%.

En conclusión, el MMF es efectivo en casos de SNCD, en sustitución de CSA o TAC pero se precisan más datos, con estudios controlados y randomizados, para determinar su eficacia comparada con los anticalcineurínicos.

El MMF puede ser una alternativa terapéutica en casos CR, sensibles a la CSA, sustituyendo a esta para evitar sus efectos secundarios[32], especialmente nefrotóxicos.

En el ya mencionado estudio español[27] de 10 pacientes CR, 5 no responden a CSA y uno de ellos tiene RP tras MMF. En los 5 con respuesta a la CSA se obtiene idéntico resultado con MMF. Eficacia que debe ser valorada favorablemente ante el mejor perfil de seguridad del MMF.

RITUXIMAB

En la actualidad se conocen distintos datos que indican que ambos linfocitos T y B están implicados en la etiología del SNI[33]. Estas hipótesis se basan en: 1) recurrencia del SNI tras trasplante; 2) reducción del número de linfocitos B tras la remisión; y 3) remisión de la enfermedad tras la depleción de células B. Esto puede obtenerse con el anticuerpo monoclonal, quimérico, rituximab.

En 2004 Benz[34] comunica un caso SNCD, previamente tratado con CFM, CSA y TAC y que desarrolla una púrpura trombocitopénica idiopática. El tratamiento de la misma con rituximab resulta en remisión del SN.

En los últimos años se han comunicado casos y series del resultado de tratamiento con rituximab en el SNCD o CR, tanto del niño como del adulto y en casos de recidiva de SN postrasplante.

Parece que algunos, no todos, los pacientes responden al tratamiento, con mejores resultados en el SNCD frente al CR.

Las series son heterogéneas tanto en la selección de pacientes, tratamientos administrados previamente, histología, como en las pautas terapéuticas, dosis única de 375 mg/m^2 o repetidas hasta 4 dosis, por lo que la estrategia terapéutica idónea no está definida.

Parece que las recaídas tras el rituximab se producen tras la recuperación de las células B19 pero hay casos que permanecen en remisión tras esta recuperación, sugiriendo que otros factores pueden estar presentes.

En un estudio multicéntrico[35] que incluye 22 niños con SNCD que requieren de alta inmunosupresión, se administra rituximab, entre 2-4 dosis. En todos se obtiene una desaparición de los linfocitos CD19 que persisten entre 2-11 meses (media 6 meses) independientemente del número de dosis y la presencia o no de recaídas.

El seguimiento medio es de 9,5 meses[5-37]. En un 86% de los casos puede suspenderse uno o más inmunosupresores. De los 22 pacientes, 7 son tratados con SN activo y en 4 de ellos no hay respuesta; los otros 3 remiten entre 2-4 semanas, sugiriendo que aunque la depleción de las células B19 es inmediata, el efecto terapéutico se demora por lo que la supresión de la inmunosupresión debería retrasarse.

Un estudio prospectivo, multicentrico[36], trata 12 pacientes con SNCD (11 LM, 1 ESF) con una sola dosis de rituximab. En todos los casos se pueden suspender los esteroides y en 8 toda la inmunosupresión. En 9 casos se producen recaídas con un tiempo medio de 129 días. Se concluye el efecto beneficioso, pero temporal, planteándose la administración de una sola dosis repetida cada varios meses.

En un estudio español[37] sobre 10 niños, 2 CR (ESF) y 8 CD (2 LM, 5 GM y 1 ESF)se observa no respuesta en los CR con 4 pacientes CD en los que es posible suspender todo tratamiento y 3 se mantienen con bajas dosis de MMF. Tienen un porcentaje elevado de recaídas tras la reaparición de CD19. En este estudio se administran 2 dosis de rituximab.

En el registro internacional[38] se recogen 70 pacientes de 25 centros, 28 CD, 27 CR y 15 de recurrencia postrasplante. La mayor parte tratados con 4 dosis. Se obtiene una excelente respuesta en CD, 82%, peor en CR, 44%, y 60% en recidivas postrasplante, con una tasa leve de efectos secundarios, 27% generalmente vinculados de forma aguda, a la administración del fármaco.

En otro estudio reciente[39] sobre 10 casos de SNCD se observa una disminución en el número de recaídas y en la dosis necesaria de esteroides. Todas las recaídas están asociadas a una reaparición de células CD19.

Se señala que el efecto del rituximab aparece tras 4-6 semanas desde su administración y un dato de interés: aquellos pacientes en los que no se suspende la administración de CSA, todos habían sido previamente tratatados con ella, no presentan recaídas, sugiriéndose el papel de la misma en el mantenimiento de la remisión.

Un estudio francés[40] que incluye 22 pacientes CD muestra buena respuesta, con 2 dosis de rituximab. Los autores señalan retratamiento en 18 casos cuando hay un ascenso de linfocitos B >10/m^3. Una sola dosis es suficiente.

La experiencia en casos CR es más escasa. En alguno de los trabajos mencionados se incluían algunos casos. Destacar en el registro internacional[38] los 27 casos CR con significativa peor respuesta frente a los CD. Peeters[41] trata dos casos CR con ESF. El primero, con un 80% de esclerosis glomerular, no muestra respuesta. El segundo se mantiene en remisión bajo tratamiento con dosis bajas de prednisona y TAC. Se apunta que la ausencia de respuesta puede estar ligada al grado de esclerosis glomerular, si bien se han comunicado casos en situación de ERC con buena respuesta[42].

En la serie de Gulati[43], la respuesta es pobre con solo un 27% que adquieren la remisión completa y 21% RP. Igualmente la respuesta es casi inexistente[44] en un estudio reciente que incluye 4 niños CR con distintas histologías. Solo uno consigue una respuesta transitoria pese a que, tras la administración de una sola dosis de rituximab, todos consiguen una depleción completa de CD 18 que persiste 3 meses.

Se necesitan más estudios para determinar el papel de rituximab en estos casos.

Los resultados con rituximab, en principio favorables especialmente en SNCD deben tomarse con reservas. Se trata de series pequeñas. Existen pocas experiencias prospectivas y el sesgo de comunicar solo los resultados favorables debe tenerse en cuenta.

Por otra parte es importante valorar los posibles efectos secundarios a medio, largo plazo, destacando infecciones graves y, fundamentalmente, patología pulmonar[45-47]. Ello y la posibilidad de desarrollo de leucoencefalopatía múltiple progresiva por estimulación del virus VC.

ADALIMUMAB

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor TNF-α. Su uso se justifica en la observación de que este factor esta elevado en formas de ESF.

Existe un estudio en fase 1 mostrando que es bien tolerado, durante 16 meses de tratamiento, estabilizando la función renal[48], por su acción antifibrótica y renoprotectora. El estudio recoge 11 pacientes, de distintas edades, incluyendo niños y adultos.

ROSIGLITAZONA

Rosiglitazona está comercializado como tratamiento de la diabetes mellitus. Se ha demostrado su capacidad antifibrótica en la ESF[48]. Después de 16 meses de tratamiento, bien tolerado, se observa que el 71% de los pacientes estabilizan la función renal y disminuye la proteinuria, como se demuestra en el ya mencionado trabajo, en fase 1 (estudio FONT) que incluye 11 SNCR, adultos y niños.

NUEVAS TERAPÉUTICAS

Se ha demostrado en los casos de recidiva de la ESF, la existencia de un factor circulante causante de la proteinuria y que tiene afinidad por la galactosa.

Así, la galactosa puede bloquear o cambiar el factor circulante, previniendo su unión a los podocitos[49]. En un paciente con ESF recurrente, la galactosa administrada por vía oral reduce los niveles del factor circulante.

También en un adulto con ESF y SNCR la administración de galactosa oral reduce la proteinuria.

TERAPÉUTICAS FUTURAS

La lesión fundamental en la ESF reside en el podocito. Los podocitos son unas células diferenciadas con escasa capacidad para dividirse; sin embargo, hay datos que sugieren que, a lo lago de la vida, se eliminan podocitos por la orina sin que la ESF sea una enfermedad que se manifieste sintomáticamente de forma generalizada en la población. Es posible, por tanto, que exista alguna fuente capaz de regenerar los podocitos, posiblemente células procedentes de la médula ósea.

En una modelo en ratones de la enfermedad de Alport ya se ha demostrado la migración de células plasmáticas al ovillo glomerular[50]. Ello abre el camino a la terapia celular en las glomerulopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gbadegesin R, Larin P, Foreman J, et al. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1001-15.
2. Zamora I, Peña A, Mendizábal S, et al. Síndrome nefrótico primario en el niño. Nefrología. 2007; 27(supl 2): 33-44.
3. Ponticelli C, Edefoni A, Ghio L, et al. Prospective, controllled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of international study of Kidney Disease in children. Lancet. 1974; 2: 423-427.
4. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, et al. Inmunosuppresive agent in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. Kidney Int. 2001; 59: 1919-27.
5. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 494-498.
6. Sumegi V, Haszon I, Bereczki C, et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine A, therapy in steroid dependent and resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1085-1092.
7. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomeruoesclerosis with pulse methylprednisolone and alkilating agents. Pediatr Nephrol. 1990; 4: 303-307.
8. Shenoy M, Plant NA, Lewis MA, et al. Intravenous methylprednisolone in idiopathic childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 899-903.
9. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 dhildren with idiopathic focal seg-

mental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 735-742.
10. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome: works hop recommendations. Kidney Int. 2007; 72: 1429-1447.
11. McCarley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 1993; 8: 1286-1290.
12. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiv V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004. 18: 281-287.
13. Sinha MD, Macleod R, Rigby E, et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1848-1854.
14. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, et al. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1761-1763.
15. Dittrich K, Kuerr I, Rascher W, et al. Transient insulin dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 958-961.
16. Butani L, Ramsamoog R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2009; 25: 1517-1523.
17. Bhimma R, Adhikavi M, Asharam K, et al. Management of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. Am J Nephrol. 2006; 26: 544-551.
18. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 910-913.
19. Chordhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children witn steroid-resistant nephrotic syndrome a randomized contrrolled trial. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 760-769.
20. Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1117-1124.
21. Sinha MD, MacLeod R, Risby E, et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SNNS) in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1840-1845.
22. Xia Z, Liu G, Gao Y, et al. FK 506 in the treatment of children with nephrotic syndrome of different pathological types. Clin Nephrol. 2006; 66: 85-88.
23. Bagga A, Hari P, Mordil A et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 1114-1120.
24. Afzal K, Bagga A, Menon S, et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 2059-2065.
25. Hogg RS, Fitzgibbous L, Bruick J, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: A report from the Southwest pediatric Nephrology Study group. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 1173-1178.
26. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, et al. Mycophenolate mofetil in steroid/ciclosporin dependent/resistant nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol 2005; 20: 914-919.
27. Zamora I, Sanahuja MJ, Mendizabal S, et al. Results of mycophenolate mofetil treatment in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 573.
28. Dorresteign EM, Kist-van Holthe JE, Leutchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2013-2020.
29. Montane B, Abitbol C, Chandar J, et al. New therapy of focal glomeruloesclerosis with mycophenolate and angiotensin blockage. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 772-777.
30. Raposo de Mello V, Tinte Rodrigues M, Mastrocinque T, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 453-460.
31. Li Z, Duan C, He J, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 883-888.
32. Quellermann J, Guerfeld V. Long-term outcome of idiopathic steroid resistent nephrotic syndrome associated with focal segmental glomeruloesclerosis: a single study. Pediatr Nephrol. 2004; 24: 1807.
33. Kemper MJ, Meyer-Sark T, Liona M, et al. Combined T and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2003; 60: 242-247.
34. Benz K, Döstsch J, Rascher W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 794-797.
35. Guigonis V, Dallachio A, Bardovin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid-or cyclosporine-dependent syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1269-1279.
36. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory sterid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1321-1328.
37. Zamora I, Agusti S, Mendizabal S. Rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 573.
38. Prytula A, Ilfama K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 461-468.
39. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 539-544.
40. Sellier-Leclerc A, Macher MA, Loirat Ch, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1109-115.
41. Peters HPE, Van de Kar NCA, Wetzel JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of tour cases and review of the literature. Neth J Med. 2008; 66: 408-414.
42. Nakayama M, Kamei K, Nozu K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclersosis. Pediatr Nephrol 2008; 23: 481-485.
43. Gulati S, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for diffimets steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 2207-12.

44. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Besoky S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 733-7.
45. Charmais MC, Garnier A, Chalard F, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1733-1735.
46. Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1193.
47. Lands LC. New therapies, new concerng: rituximab-associated lung injury. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1001-1003.
48. Peyser A, MacHardy N, Tarapore F, et al. Fellow-up of phase 1 trial of adalimumab and rosiglitazone FSGS:111. Report of the FONT study group. BMC Nephrology. 2010; 11: 2-6.
49. Savin VS, McCarthy ET, Sharma R, et al. Galactosa binds to focal glomeruloesclerosis permeability factor and inhibits its activity. Transl Res. 2008; 151: 288-292.
50. Prodromidi El, Porlson R, Jeffery R, et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. Stem Cells. 2006; 24: 2448-2455.

Hipomagnesemia renal hereditaria

L. Madariaga Domínguez[1], M. Aguirre Meñica[1], G. Ariceta Iraola[1,2]

[1]Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. [2]Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco (UPV/EHU

RESUMEN

El magnesio (Mg) es el segundo catión intracelular más abundante del organismo y desempeña una función esencial en la síntesis de nucleótidos y proteínas, y en el transporte electrolítico. El balance corporal del Mg está regulado por el riñón. Se describen la homeostasis tubular del Mg y las causas de hipomagnesemia renal hereditaria.

Palabras clave: Magnesio; Hipomagnesemia; Tubulopatía.

ABSTRACT

Magnesium (Mg) is the second most abundant intracellular cation of the body and plays an essential function in the synthesis of nucleotides and proteins and in electrolytic transportation. The body balance of Mg is regulated by the kidney. Tubular homeostasis of Mg and causes of inherited renal hypomagnesemia are described.

Key words: Magnesium; Hypomagnesemia; Tubulopathy.

FISIOLOGÍA DEL MAGNESIO

El magnesio (Mg) constituye el segundo catión intracelular más abundante del organismo. Es un cofactor esencial en los procesos de síntesis de nucleótidos y proteínas, y participa en la regulación de los canales de sodio (Na), potasio (K), y calcio (Ca). Su acción se expresa fundamentalmente a nivel del sistema nervioso y cardiovascular, lo que explica los síntomas del cuadro de hipomagnesemia (Tabla 1)[1].

La dieta occidental habitual aporta los requerimientos diarios de Mg (≈360 mg en el adulto), especialmente abundante en los cereales integrales, vegetales de hoja verde, nueces, semillas, guisantes y alubias. En el intestino delgado, un 40-60% del Mg se absorbe mediante dos mecanismos: uno transcelular activo, saturable, a través del canal TRPM6 *(transient receptor potential channel melastatin 6)*, y otro pasivo transcelular no saturable[2]. El mayor contenido de Mg corporal se deposita en el sistema músculo-esquelético, sobre todo a nivel óseo. El Mg circulante en plasma representa únicamente un 1% del Mg corporal. En un 25% circula unido a proteínas, pero es el porcentaje no unido a proteínas o Mg ultrafiltrable (MgUF), el que representa la fracción biológicamente activa[3]. La magnesemia varía con la edad. Excepto en el periodo neonatal inmediato en el que el nivel plasmático es menor (1,74 ± 0,22 mg/dl), el Mg plasmático es más elevado en el lactante (1,86 ± 0,2 mg/dl), sobre todo en el prematuro (1,97 ± 0,4 mg/dl), si bien a partir del año de vida los plasmáticos de Mg en niños descienden a valores similares a los de los adultos (1,7-2,4 mg/dl)[4].

El riñón es el órgano responsable de mantener el balance corporal de Mg ya que la excreción urinaria de Mg varía en relación con la ingesta y pérdida digestiva. En situación de hipomagnesemia, el riñón es capaz de reducir la magnesiuria hasta <0,5% del Mg filtrado, mientras que en presencia de hipermagnesemia la excreción urinaria puede aumentar hasta el 80% del Mg filtrado[3]. El MgUF, aproximadamente un 70-75% del Mg plasmático total, se filtra libremente por el glomérulo, aproximadamente 2.500 mg diarios en el individuo adulto. A diferencia de lo que sucede con otros electrolitos, el túbulo contorneado proximal (TCP) es bastante impermeable al Mg, y únicamente el 10-20% del Mg filtrado se reabsorbe a este nivel mediante un mecanismo transcelular y dependiente de la concentración luminal de Mg. El mayor porcentaje de reabsorción de Mg, el 65-70% del Mg filtrado, tiene lugar en la porción gruesa del asa ascendente de Henle (AH), especialmente en su parte cortical. El mecanismo de reabsorción en este segmento es pasivo, paracelular y dependiente del gradiente eléctrico transepi-

Correspondencia: Dra. Gema Ariceta. Hospital de Cruces. Sección de Nefrología Pediátrica. P/ Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Vizcaya.
E-mail: m.gema.aricetairaola@osakidetza.net
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 347-353

TABLA 1. Sintomatología de la hipomagnesemia *(Modificado de 1)*.

Sistema nervioso:
- Hiperreflexia
- Irritabilidad
- Tetania
- Espasmo carpopedal
- Ataxia
- Vértigo
- Nistagmos
- Depresión
- Psicosis

Aparato cardiovascular:
- Anomalías eléctricas en el electrocardiograma
- Irritabilidad miocárdica
- Sensibilidad al digital
- Inotropismo reducido
- Hipertensión arterial

Sistema músculo-esquelético:
- Disfunción muscular
- Electromiograma de características miopáticas
- Fibrilación muscular
- Resistencia ósea a la Parathormona
- Hiperreninismo
- Hiperaldosteronismo
- Lipolisis reducida

Aparato digestivo:
- Disfagia

Sistema hematopoyético:
- Anemia
- Reticulocitosis
- Esferocitosis
- Microcitosis

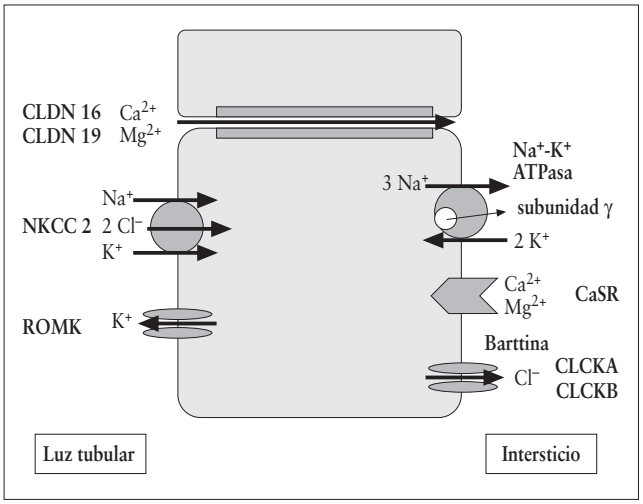


FIGURA 1. Transporte de Mg en la porción gruesa del asa ascendente de Henle (CLDN claudina, CasR receptor sensor de calcio).

telial. Este gradiente está generado por la actividad de la ATP-asa Na-K de la mebrana basocelular, acoplada con la del transportador NKCC2 de la membrana luminal, sobre el que a su vez actúa el canal secretor de K ROMK; y por la salida de Cl de la célula a través de los canales específicos ClC-Kb de la membrana basocelular, lo que globalmente genera un gradiente positivo en la luz tubular (Fig. 1)[5]. El Mg se reabsorbe de modo paracelular mediante la actividad del complejo Claudina 16/Claudina 19, y el flujo retrógrado de Na[6]. Asimismo, el receptor sensor del Ca (CasR), que inhibe la síntesis de AMP-c, actúa sobre el transportador NKCC2 y reduce el voltaje positivo de la luz tubular, lo que influye a su vez en la reabsorción de Mg[7]. Aunque en el túbulo contorneado distal (TCD) se reabsorbe sólo el 10-15% del Mg filtrado, es a este nivel donde se regula la excreción final de Mg en orina ya que las porciones tubulares más distales son impermeables al Mg. El TCD es el único segmento de la nefrona donde la reabsorción de Mg tiene lugar por un mecanismo activo y de naturaleza transcelular, en el que participa el canal epitelial de Mg *transient receptor potential cannel melastatin member 6* (TRPM6), que se colocaliza con el transportador Na-Cl (NCC) y el canal Kv1.1 a nivel de la membrana apical. Asimismo, el factor de crecimiento pro-epidérmico (EGFR), el canal de Cl CLC-Kb, el canal de K Kir4.1, la ATPasa Na-K, y la subunidad γ FXYD2, ubicados en la membrana basolateral participan en el transporte tubular de Mg a este nivel. Por otro lado, el factor nuclear hepatocítico 1β (HFN1β) que a su vez controla la expresión del gen FXYD2, participa en el transporte de Mg (Fig. 2)[8].

En condiciones de normalidad, la excreción de Mg urinario representa el 3-5% del Mg filtrado. La magnesiuria en el niño es de 1,6-2,8 mg/kg/d, con unos índices urinarios UMg/Cr (mg/mg) de 0,02 (0,02-0,14) en recién nacidos, 0,13 ± 0,08 en lactantes y 0,08 ± 0,04 en mayores de un año. La excreción fraccionada de Mg (EFMg%) en la población general es 1,66% (0,3-8,2) en recién nacidos, 3,77 ± 2,09 en lactantes y 3,93 ± 1,72, respectivamente, en mayores de un año. En adultos la magnesiuria normal es de 120-140 mg diarios[9].

Asimismo, el transporte renal del Mg está regulado por numerosos factores endocrinos que actúan modificando el gradiente eléctrico tubular, la permeabilidad transcelular en el AH, o bien el transporte activo a nivel del TCD. La parathormona (PTH), la calcitonina, el glucagón, la vasopresina y la insulina aumentan la reabsorción tubular de Mg. La aldosterona parece favorecer la absorción de Mg junto con la de Na, si bien la expansión del volumen extracelular subsiguiente provocará la pérdida urinaria de Mg. A su vez, otros factores no hormonales, como la propia disponibilidad de Mg en la luz tubular, el estado del equilibrio ácido-base y los niveles plasmáticos de K y fosfato (P) también participan en la regulación del transporte tubular de Mg[1,3].

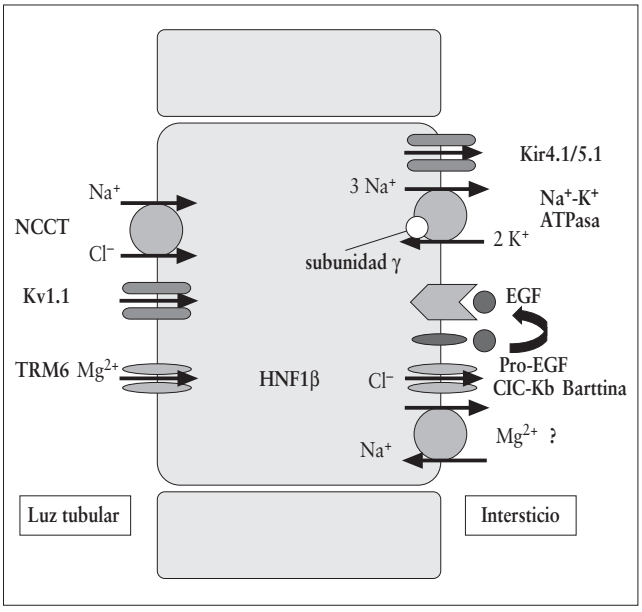


FIGURA 2. Transporte de magnesio en el túbulo contorneado distal.

CLÍNICA DE HIPOMAGNESEMIA

Se define hipomagnesemia a la cifra de Mg sérico total ≤ 1,6 mg/dl en lactantes, y ≤ 1,4 mg/dl en niños mayores y adultos. La aparición de sintomatología acontece cuando los niveles de Mg plasmático < 1,2 mg/dl, siendo de predominio neuromuscular[1,10] (Tabla 1).

Hipomagnesemia renal hereditaria

Las mutaciones de los genes que codifican los canales de Mg, o que alteran el transporte tubular de otros electrolitos, pueden causar pérdida urinaria de Mg, y secundariamente hipomagnesemia[11,12]. Las principales entidades se describen en la Tabla 2.

Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC) (OMIM 248250) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una pérdida renal significativa de Mg que cursa con hipomagnesemia secundaria persistente, hipercalciuria severa y nefrocalcinosis bilateral, y evoluciona a enfermedad renal crónica (ERC)[13]. No obstante, el Mg plasmático se eleva e incluso puede ser normal en individuos afectos con ERC avanzada. Esta entidad fue descrita por Michelis y cols.[14]. Su patogenia se explica por el defecto de reabsorción tubular de Mg y Ca en el segmento grueso de la rama ascendente del AH[11], causada por mutaciones de los genes que codifican la claudina 16 y 19 (CLDN 16 y 19), que regulan el transporte paracelular de dichos cationes[7,15]. Con frecuencia, los individuos afectos por mutaciones del gen CLDN 19 suelen asociar patología ocular severa (OMIM 248190)[15].

Se desconoce la incidencia o prevalencia de la enfermedad. Aproximadamente el 60% de los casos publicados pertenece al sexo femenino. La edad de diagnóstico es muy variable, oscilando desde los pocos meses de edad hasta la tercera década de la vida, con una edad media al diagnóstico de 3,5 a 15 años de edad[16].

Esta enfermedad es genéticamente heterogénea. Inicialmente se descubrió que estaba causada por mutaciones del gen CLDN-16, ubicado en el cromosoma 3q27-29, que codifica la claudina 16 (paracelina 1), proteína de la familia de las claudinas, que se expresa en el segmento grueso de la rama ascendente del AH y en el TCD[7]. Las mutaciones del gen CLDN-19, situado en el cromosoma 1p34.2, que se expresa también en tejido ocular, explican la aparición de HFHNC en algunos pacientes, especialmente los procedentes del área mediterránea[15] (Fig. 1). La claudina 16 es una proteína de las zonas de unión intercelulares de la membrana apical tubular, que participa en la reabsorción paracelular de Mg facilitada por el potencial transepitelial- lumen positivo que existe a dicho nivel. Ambas claudinas 16 y 19 interactúan y son necesarias para mantener el gradiente de voltaje transepitelial, lo que determina la selectividad para el transporte iónico y la reabsorción transcelular de Mg^{2+} y Ca^{2+}[17]. La falta de expresión o alteración de la estructura de ambas claudinas impide el paso de Mg, Ca y Na desde la luz tubular a la sangre, lo que se traduce en hipercalciuria e hipermagnesiuria[7]. La aparición de nefrocalcinosis está a su vez favorecida por la hipercalciuria severa y la hipocitraturia asociada, que son constantes[7,11].

Las mutaciones del gen CLDN16 identificadas en la HFHNC se ubican a lo largo de las asas extracelulares o en los dominios transmembrana de la claudina 16, y son tipo *missense*, *splicing*, *frameshift*, o de *codón-parada*[7,16,18]. Existe cierta correlación fenotipo-genotipo. Se ha demostrado que los individuos con pérdida completa de función en los 2 alelos del gen CLDN16 evolucionan precozmente a ERC, mientras que aquellos con función residual en al menos uno de las alelos, la progresión al fallo renal es más lenta[18]. Asimismo, el fenotipo clínico en las mutaciones del gen CLDN16 parece estar determinado por su ubicación, de modo que las mutaciones que afectan a aminoácidos del segmento transmembrana y extracelular causan un cuadro clásico de HFHNC mientras que las mutaciones que afectan a aminoácidos específicos en el dominio citosólico causan una hipercalciuria que se resuelve espontáneamente[19].

El cuadro clínico inicial cursa con infecciones urinarias, y con un síndrome de poliuria-polidipsia y fallo de medro desde los primeros meses de vida, con nefrocalcinosis medular difusa severa en todos los casos, y ocasionalmente nefrolitiasis. También se observa dolor abdominal, cólico renal recurrente y hematuria. Los síntomas propios de hipomagnesemia, como tetania muscular y convulsiones, son menos frecuentes[7,20]. Los pacientes con HFHNC por mutaciones del gen CLDN 19

TABLA 2. Hipomagnesemia hereditaria de origen renal *(Modificado de 5, 12)*.

Enfermedad	Gen	Proteína	Cromosoma	Herencia	Ubicación	Clínica
Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis	CLDN 16 CLDN 19	Claudina 16 Claudina 19	3q27-29 1p34.2	AR AR	AH, TCD AH, TCD	Hipomagnesemia Hipercalciuria Nefrocalcinosis, ERC, enfermedad ocular
Hipomagnesemia hipocalciúrica dominante	FXYD2	Subunidad γ Na/K ATPasa	11q23	AD	TCD	Hipomagnesemia Hipocalciuria
Hipomagnesemia aislada recesiva	EGF	EGF	4q25	AR	TCD	Hipomagnesemia
Hipomagnesemia con hipocalcemia	TRPM6	TRPM6	9q22	AR	TCD	Hipomagnesemia Hipocalcemia
Hipocalcemia autosómica dominante	CasR	CasR	3q21	AD	AH, TCD, TC	Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipoparatiroidismo
Hipomagnesemia aislada dominante	KCNA1	Kv1.1	12p13	AD	TCD	Hipomagnesemia Atrofia cerebral
Síndrome EAST/SeSAME	KCNJ10	Kir4.1	1q23	AR	AH, TCD	Tubulopatía "Gitelman-like", hipocalcemia Ataxia, epilepsia, sordera
Diabetes tipo Mody 5	HNF1β	HNF1β	17q12	ND	ND	Displasia renal quística, diabetes tipo Mody, Hipomagnesemia
Síndrome de Gitelman	SLC12A3	NCCT	16q13	AR	TCD	Pérdida renal de Na, K, y Mg Hipocalciuria
Síndrome de Bartter	SLC12A1 KCNJ1 CLCNKA/B	NKCC2 ROMK CLCNKA/B Barttina	15q21 11q24 1p36 1p31	AR AR AR AR	AH AH, TC AH, TCD AH,TCD	Pérdida renal de Na, K, Mg, Ca y/o sordera, ERC

presentan un fenotipo similar pero asocian patología ocular, que incluye discapacidad visual severa, coloboma ocular, nistagmo horizontal, coriorretinitis y miopía severa[15]. Además, se han descrito otras manifestaciones extrarrenales, como dolor articular, letargia, vómitos, raquitismo, condrocalcinosis, ataques de gota y sordera neurosensorial[11,21]. A nivel analítico, los datos significativos, constantes, y que determinan el diagnóstico, son hipomagnesemia con excreción urinaria de magnesio inapropiadamente elevada (EFMg > 15 ml/100 ml de GFR) e hipercalciuria. Es muy frecuente la disminución de la capacidad de concentración urinaria, hipocitraturia, niveles elevados de PTH desde épocas tempranas de la evolución de la enfermedad, incluso antes de presentar ERC, hiperuricemia y acidosis tubular renal distal incompleta. La ERC suele estar presente al diagnóstico y puede enmascarar la hipomagnesemia[12,22]. La progresión a la ERC se explica por la nefrocalcinosis severa, y probablemente por la propia disfunción de la paracelina. La histología renal demuestra depósitos de calcio, esclerosis glomerular, glomérulos inmaduros, atrofia tubular y fibrosis intersticial de grado variable[16]. Se ha reportado hipercalciuria y litiasis recurrente en familiares no afectos posiblemente portadores heterocigotos[21].

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Bartter neonatal, la hipercalciuria idiopática, riñones en esponja medular, enfermedad de Dent u otros cuadros de hipomagnesemia renal hereditaria[12,20]. El tratamiento es de soporte incluyendo la ingesta abundante de líquidos (2.000 ml/m²/día), restricción de sodio y proteínas y el control del hiperparatiroidismo secundario con vitamina D activa. Pueden ser útiles los suplementos de Mg oral (dosis de 0,5-1 mEq/kg/día repartido en 3-4 dosis), aunque es frecuente la hipomagnesemia persistente. En algunos casos la hidroclorotiazida (dosis de 1-2 mg/kg/día), y el citrato potásico (dosis de 100 mEq/1,73 m²/día en 3-4 dosis) pueden reducir la calciuria y aumentar la citraturia, respectivamente , y con ello la progresión de la nefrocalcinosis y la formación de litiasis, si bien lo habitual es que la ERC progrese inexorablemente pese al tratamiento[12]. La progresión a ERC terminal suele acontecer antes de la segunda o tercera década de la vida, siendo el transplante renal curativo, sin recurrencia en el injerto[23].

Hipomagnesemia hipocalciúrica dominante

La hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalciuria (OMIM 154020) está producida por mutaciones del

gen *FXYD2,* que codifica la subunidad γ del cotransportador Na-K ATPasa. Esta subunidad γ modula la actividad de dicho transportador, localizado en la membrana basolateral del TCD. No se conoce con exactitud el mecanismo que conduce a la hipomagnesemia. Se especula que la alteración de la subunidad γ de la Na-K ATPasa produzca variaciones en el gradiente electroquímico del Na y el K, y resulte en una menor reabsorción del Mg a través de los canales apicales TRPM6[12].

Esta enfermedad se describió inicialmente en una familia holandesa, en la cual se halló una mutación *missense* en heterocigosis en el cromosoma 11q.23 (Gly41Arg)[24]. Posteriormente se ha descrito otra familia con un fenotipo similar pero no asociado con la mutación descrita, lo que evidencia la heterogeneidad genética de la enfermedad[25].

Clínicamente se caracteriza por hipomagnesemia de origen renal, asociada con hipocalciuria, pero sin pérdida renal de Na y K. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, los individuos pueden estar asintomáticos o padecer convulsiones generalizadas o condrocalcinosis en la edad adulta[12,26].

Hipomagnesemia normocalciúrica aislada recesiva

La hipomagnesemia aislada autosómica recesiva (OMIM 611718) fue descrita por primera vez en dos hermanas fruto de un matrimonio consanguíneo, que presentaban un cuadro de hipomagnesemia severa, convulsiones y retraso mental. Se trata de una entidad rara caracterizada por un nivel de Mg en sangre muy bajo y una excreción de Mg urinario "anormalmente normal" para la magnesemia tan disminuida. En esta entidad la pérdida renal de Mg no se asocia con hipercalciuria ni con otras anomalías del transporte tubular[27].

Recientemente se ha identificado en ambas pacientes la mutación causante de la enfermedad. Se trata de una mutación en homocigosis del gen *EGF*, que codifica el pro-factor de crecimiento epidérmico o pro-EGF. El pro-EGF es una proteína de membrana de las células del TCD precursor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez actúa a través de un receptor específico (EGFR), situado en la propia membrana de dichas células, y regula la actividad del TRPM6. La mutación descrita altera la correcta externalización del pro-EGF, sobre todo en la membrana basolateral, impidiendo de este modo la acción estimuladora del EGF sobre el TRPM6[28].

De igual modo, se ha objetivado que el anticuerpo monoclonal antirreceptor-EGF o cetuximab, utilizado recientemente en el tratamiento del cáncer colorrectal, produce hipomagnesemia en los pacientes tratados a través del mismo mecanismo. Este hallazgo ha permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos de reabsorción tubular del Mg, así como describir la primera hormona reguladora de los mismos[29].

Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (OMIM 602014) está causada por las mutaciones del gen que codifica el canal TRPM6, cuya función es la reabsorción activa transcelular de Mg a nivel intestinal y renal. Está localizado en el borde en cepillo del intestino delgado y en el borde apical del TCD, donde funciona como regulador preciso de la reabsorción renal de Mg[30].

Los síntomas aparecen generalmente en los primeros meses de la vida, como convulsiones generalizadas o signos de hiperexcitabilidad neuromuscular. Los datos bioquímicos suelen demostrar hipomagnesemia severa. La magnesiuria puede ser inicialmente normal y con frecuencia la pérdida renal de Mg se pone de manifiesto tras la administración de Mg intravenoso[26]. Se acompaña de hipocalcemia, probablemente secundaria a una inhibición de la secreción de la PTH y a una resistencia a la PTH producida por la hipomagnesemia crónica[31].

El hallazgo de una hipocalcemia suele hacer descubrir secundariamente una hipomagnesemia severa (<1,2 mg/dl). Sin tratamiento, se pueden producir déficits neurológicos graves e incluso la muerte[32]. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con un cuadro de hipoparatiroidismo primario ya que el tratamiento de este último con calcio y vitamina D no logra corregir la hipocalcemia, y puede producir una hipercalciuria y una nefrocalcinosis. Sólo el tratamiento con altas dosis de Mg, inicialmente intravenoso y posteriormente oral, consigue controlar los signos clínicos y la calcemia, aunque la magnesemia no suele corregirse por completo.

El tratamiento de mantenimiento con Mg oral a altas dosis consigue aumentar la absorción pasiva paracelular a nivel intestinal, que no está mediada por el canal TRPM6. Sin embargo, la elevada carga osmótica de las sales de magnesio en la luz intestinal puede producir diarrea que obliga a ajustar las dosis[25,33].

Hipomagnesemia por ganancia de función del receptor sensor del calcio (CaSR)

El gen del receptor sensible al calcio o CasR, ubicado en el cromosoma 3q13.3-q21, desempeña un papel importante en la regulación del Ca y Mg. El CasR se expresa en diversos órganos, especialmente en la glándula paratiroides, donde regula la secreción de PTH, y en el riñón, donde participa en la absorción de Ca y Mg en la nefrona distal. Las mutaciones activadoras del CaSR causan la hipocalcemia autosómica dominante (OMIM 601198), cuya patogenia se debe al umbral de activación disminuido del CaSR mutado, que a niveles bajos de Ca inhibe la secreción de PTH y la reabsorción renal de Ca y Mg en el AH[34].

Clínicamente se caracteriza por la aparición de hipocalcemia, que puede ser asintomática, acompañada en la mayoría de los casos de una hipomagnesemia de origen renal, sin otras alteraciones. La forma más severa de estas mutaciones activadoras del CaSR se ha descrito denominado síndrome de Bartter tipo V (OMIM 601199). Los pacientes afectos presentan hipocalcemia asociada con pérdida urinaria de

Na y K, e hipomagnesemia en la mitad de los casos. El mecanismo más probable es que el aumento de función del CaSR induzca la pérdida renal de NaCl y agua por una disminución directa de su reabsorción en el AH[35].

Hipomagnesemia aislada dominante

Esta entidad (OMIM 160120) ha sido recientemente descrita en una familia brasileña. Los afectados presentan calambres musculares, tetania, temblor, debilidad muscular, atrofia cerebelosa, miocimia e hipomagnesemia severa. El defecto subyacente reside en la mutación del gen KCNA1 que codifica el canal de voltaje de K (Kv1.1), y crea el potencial de membrana luminal de la célula del TCD que a se vez controla la reabsorción de Mg por el canal TRPM6, con el que se colocaliza[36].

Otras causas de hipomagnesemia hereditaria de origen renal

Síndrome de Gitelman

Es una entidad autosómico recesiva relativamente frecuente. Su prevalencia en la población caucásica es de 1/40.000, con un 1% de portadores heterocigotos, mientras que en la etnia gitana la prevalencia es de 1/10.000, con un 2% de portadores[37].

El síndrome de Gitelman (OMIM 263800) es una tubulopatía causada por las mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3* que codifica el cotransportador Na^+-Cl^- sensible a tiazidas (NCCT) del TCD (Fig. 2). Cursa con pérdida urinaria de NaCl, depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que a su vez produce hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Los afectos presentan avidez por la sal, sintomatología neuromuscular, y con frecuencia, arritmias por trastornos de la repolarización ventricular, aunque es posible que el diagnóstico se realice tras el hallazgo casual de hipopotasemia[38]. Es típica la aparición de hipocalciuria, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial clínico con el síndrome de Bartter, especialmente con el tipo III (OMIM 607364) con el que guarda muchas similitudes[39].

Aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Gitelman presentan hipomagnesemia, que se explica por la reducción en la expresión del canal de Mg TRPM6 en la membrana apical de las células del TCD[8].

Síndrome de Bartter

El síndrome de Bartter es una tubulopatía genéticamente heterogénea (OMIM 601678, 241200, 602522, 607364), causada por las mutaciones inactivantes de distintos genes (SLC12A1, KCNJ1, BSND y CLCNKB) que codifican las proteínas involucradas (NKCC2, ROMK1, barttina, CLC-Kb respectivamente) en la absorción de Na, K y Cl a nivel de la porción gruesa del AH[39]. El cuadro clínico es severo (Tabla 2) y se caracteriza por avidez por la sal, depleción de volumen, fallo de medro, hipopotasemia y alcalosis metabólica con hipercalciuria y eventualmente nefrocalcinosis. Existe estimulación del SRAA y la presión arterial es normal-baja. Las formas más graves se manifiestan prenatalmente por polihidramnios y prematuridad[40]. Ocasionalmente puede asociarse con hipomagnesemia que ha sido atribuida a la pérdida de gradiente eléctrico transtubular provocada por el trastorno en el transporte de Na, Cl y K a nivel de la porción gruesa del AH[6].

Síndrome EAST/SeSAME

Se ha descrito un cuadro nuevo de tubulopatía pierde sal con hipomagnesemia que remeda los síndromes de Bartter o Gitelman, denominado síndrome EAST/SeSAME (OMIM 612780), y que se caracteriza por epilepsia, ataxia y pérdida salina tubular producida por las mutaciones del canal del potasio KCHJ10[41].

HNF1β

Las mutaciones del factor de transcripción HNF1β (OMIM 137920) son responsables de la aparición de cuadros de displasia renal quística, asociados con frecuencia con diabetes tipo MODY 5 en el adulto joven[42]. Se ha descrito la aparición de hipomagnesesemia, hipermagnesiuria e hipocalciuria en el 44% de los portadores de mutaciones del gen HNF1β, lo que ha permitido conocer la función reguladora que desempeña HNF1β sobre la expresión del gen FXYD (subunidad β de la ATPasa Na-K), cuya transcripción deficiente explicaría la pérdida renal de Mg[43].

CONCLUSIONES

El riñón es el órgano responsable de mantener el balance corporal de Mg que es un catión esencial, entre otros, para los sistemas neurológico y muscular. La hipomagnesemia hereditaria de origen renal se explica por mutaciones de los genes que participan en el transporte tubular del Mg. La descripción de estas entidades poco frecuentes ha permitido, no obstante, conocer la fisiopatología del transporte renal de Mg, y potencialmente el desarrollo de tratamientos específicos para la hipomagnesemia de origen renal.

REFERENCIAS

1. Quamme GA, Dirks JH. Magnesium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Naims RG, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 297-316.
2. Schweigel M, Martens H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. Front Biosci. 2000; 5: D666-77.
3. Quamme GA. Renal Magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int. 1997; 52: 1180-95.
4. Ariceta G, Rodríguez Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full-term neonates. Pediatr Nephrol. 1995; 9: 423-7.
5. San-Cristobal P, Dimke H, Hoenderop JGJ, et al. Novel molecular pathways in renal Mg^{2+} transport: a guided tour along the nephron. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19: 456-62.

6. Naderi ASA, Reilly RF. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. Nature Clin Pract Nephrol. 2008; 4: 80-9.
7. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velázquez H, et al. Paracellin-1 a renal tight junction protein required for paracellular Mg reabsorption. Science. 1999; 285: 103-6.
8. Glaudemans B, Knoers NVAM, Hoenderop JGJ, et al. New molecular players facilitating Mg2+ reabsorption in the distal convoluted tubule. Kidney Int. 2010; 77: 17-22.
9. Ariceta G, Rodríguez Soriano J, Vallo A. Renal Magnesium handling in infants and children. Acta Paediatr. 1996; 85: 1019-23.
10. Shafik IM, Dirks JH. Hypo and hypermagnesemia. En: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr J, Ritz E, eds. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 1802-21.
11. Rodríguez Soriano J, Vallo A, García Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. Pediatr Nephrol. 1987; 1: 465-71.
12. Knoers NVAM. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 697-705.
13. Manz F, Scharer K, Janka P, et al. Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria, and nephrocalcinosis in siblins. Eur J Pediatr. 1978; 128: 67-79.
14. Michelis MF, Drash AL, Linarelli LG, et al. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal tubular acidosis. Metabolism. 1972; 21: 905-20.
15. Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in tight junction gene Claudin 19 (CLDN 19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. Am J Hum Genet. 2006; 79: 949-57.
16. Weber S, Schneider L, Peters M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis associated with CLDN 16 mutations. Pediatr Nephrol. 2001; 12: 1872-81.
17. Hou J, Renigunta A, Gomez AS et al. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of Magnesium. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106: 15350-5.
18. Konrad M, Hou J, Webwer S, et al. CLDN 16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 171-81.
19. Müller D, Kausalya J, Claverie Martín F, et al. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. Am J Hum Genet. 2003; 73: 1293-301.
20. Alizadeh Naderi AS, Robert FR. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. Nature Clin Practice Nephrol. 2008; 4: 80-9.
21. Praga M, Vara J, González Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Kidney Int. 1995; 47: 1419-25.
22. Rodríguez Soriano J, Vallo A. Pathophysiology of the renal acidification defect present in the syndrome of familial hypomagnesaemia-hypercalciuria. Pediatr Nephrol. 1994; 8: 431-5.
23. Schingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 13-25.
24. Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+), K(+)-ATPase gamma subunit. Nat Genet. 2000; 26: 265-6.
25. Kantarovich V, Adamas JS, Gaines JE, et al. Genetic heterogeneity in familial renal magnesium wasting. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 612-7.
26. Blanchard A, Vargas Poussou R. Désordres de la magnésémie. EMC. 2011; 18-034-G-10.
27. Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 15-26.
28. Geven WB, Monnens LA, Willems HL, et al. Renal magnesium wasting in two families with autosomal dominant inheritance. Kidney Int. 1987; 31: 1140-4.
29. Groenestege WM, Thebault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of the pro-EGF causes isolated renal hypomagnesemia. J Clin Invest. 2007; 117: 2260-7.
30. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: A prospective study. Lancet Oncol. 2007; 8: 387-94.
31. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 1451-8.
32. Anast CS, Mohs JM, Kaplan SL, et al. Evidence for parathiroid failure in magnesium deficiency. Science. 1972; 177: 606-8.
33. Shalev H, Phillip M, Galil A, et al. Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesemia. Arch Dis Child. 2000; 78: 127-130.
34. Naderi AS, Reilly RF Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. Nature Clinical Practice. 2008; 4: 80-9.
35. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 2259-66.
36. Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, et al. A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. J Clin Invest. 2009; 119: 936-42.
37. Coto E, Rodriguez J, Jeck N, et al. A new mutation (intron 9 +1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. Kidney Int. 2004; 65: 25-9.
38. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. Kidney Int. 2001; 59: 710-717.
39. Rodríguez Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. Pediatr Nephrol. 1998; 12: 315-27.
40. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Inherited tubulopathies with metabolic alkalosis. Semin Nephrol. 2006; 26: 422-33.
41. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. N Engl J Med. 2009; 360: 1960-70.
42. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, et al. Spectrum of HNF1 mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 1079-90.
43. Adalat S, Woolf AS, Johnstoons KA, et al. HNF1β mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 1123-31.

Hipopotasemia: aproximación diagnóstica en Pediatría

F. Santos

Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

La hipopotasemia, definida como una concentración plasmática de potasio, inferior a 3,5 mEq/L, es una situación frecuente en clínica. De forma aguda y transitoria, se produce habitualmente como resultado de cambios en la distribución del potasio interno. La hipopotasemia crónica suele ser secundaria a un balance externo negativo por aumento de las pérdidas de potasio por heces u orina. Se presenta un algoritmo que permite orientar el diagnóstico de la hipokalemia de origen renal en población infantil en base a los valores de tensión arterial, los valores circulantes de renina y aldosterona y el estado del equilibrio ácido-base.

Palabras clave: Potasio; Hipopotasemia; Niños.

ABSTRACT

Hypokalemia, defined as plasma concentration of potassium below 3.5 mEq/L, is a commonly found clinical condition. Acute and transient hypokalemia usually results from changes in the internal potassium distribution. Chronic hypokalemia is secondary to a negative external balance caused by increased losses of potassium by feces or urine. An algorithm for the diagnosis of hypokalemia of renal origin in pediatric population is presented here on the basis of values of blood pressure, circulating concentrations of aldosterone and renin and the status of acid-base equilibrium.

Key words: Potassium; Hypokalemia; Children.

Correspondencia: Dr. Fernando Santos. Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Pediatría. c/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo, Asturias.
E-mail: fsantos@uniovi.es
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 354-357

HOMEOSTASIS DEL POTASIO

La concentración plasmática de ion potasio se mantiene constante entre 3,5 y 5 mEq/L, con valores que pueden ser fisiológicamente algo más elevados en el recién nacido y lactante, gracias a un doble balance interno y externo. Éste depende de un equilibrio entre las entradas y las salidas de potasio. La entrada se produce en condiciones normales por vía oral y en niños hospitalizados por vía intravenosa. Las salidas de potasio del organismo tienen lugar a través de la orina y las heces. El balance interno resulta del movimiento de potasio entre el compartimento intracelular y extracelular, siendo la concentración de potasio en la célula de 130-140 mEq/L, de modo que el contenido intracelular de potasio representa aproximadamente el 98% del potasio total en el organismo[1].

El potasio se filtra libremente por el glomérulo, siendo su concentración en el ultrafiltrado similar al plasma. En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe un 50-75% del potasio filtrado de forma estrechamente vinculada al ion sodio y al agua de modo que la concentración de potasio en el fluido tubular no varía significativamente con respecto al plasma. En el asa ascendente de Henle, aunque hay un proceso de secreción y reabsorción, se recupera normalmente un adicional 20-40% del potasio filtrado, en paralelo con la reabsorción de sodio y cloruro. Ni el túbulo proximal ni el asa de Henle son zonas de la nefrona donde se regule la eliminación final de potasio ya que ésta, muy variable, se modula al paso del fluido tubular por la nefrona distal (segmento final del túbulo contorneado distal y túbulo colector cortical), regulando así la cantidad de potasio que aparece en orina, que en condiciones habituales es un 10-15% del filtrado[1].

El control de la eliminación de potasio en el túbulo colector cortical depende de dos procesos relacionados: la intensidad de flujo luminal que lo atraviesa, en presencia de hormona antidiurética y la diferencia de voltaje transepitelial luz negativa que haga que el potasio salga a través de sus canales específicos. Esta diferencia de voltaje se crea por la absorción del catión sodio en respuesta a la aldosterona ya que la ab-

TABLA 1. Causas más relevantes de hipopotasemia en pacientes pediátricos.

Redistribución aguda de potasio al compartimento intracelular
– Alcalosis metabólica
– Administración de insulina
– Parálisis periódica hipopotasémica
Balance externo negativo
– Falta prolongada de aporte
– Pérdidas digestivas excesivas
· Vómitos (estenosis hipertrófica de píloro)
· Diarrea
– Pérdidas renales excesivas
· Diuréticos
· Acidosis metabólica incluyendo cetoacidosis diabética
· Antibióticos (aminoglucósidos, anfotericina B, penicilina)
· Hiperactividad mineralcorticoide
Síndrome de Cushing
Hiperplasia adrenal congénita
Hiperaldosteronismo primario o secundario
· Tubulopatías primarias
Síndrome de Bartter
Síndrome de Gitelman
Síndrome de Liddle
Acidosis tubular renal tipos 1 y 2
Síndrome EAST
Síndrome de Fanconi

sorción de sodio es más rápida que la de cloruro, que es su anión acompañante. Esta secreción de potasio es especialmente prominente si el pH de la orina es alcalino y/o la bicarbonaturia es alta. Normalmente ambos procesos están regulados de forma contrapuesta, lo que permite mantener la homeostasis del potasio y proteger de la hiperpotasemia. Así, un alto flujo, en condiciones fisiológicas, obedece a una expansión del volumen vascular y coexiste con una inhibición de la aldosterona. Al contrario, una situación de hiperaldosteronismo se produce reactivamente a una contracción del volumen vascular y por tanto suele coincidir con un flujo disminuido.

HIPOPOTASEMIA. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La hipopotasemia se puede definir como una concentración plasmática de potasio inferior a 3,5 mEq/L. Es un hallazgo habitual en niños hospitalizados y frecuentemente no relacionado con síntomas apreciables. Sin embargo, puede tener consecuencias clínicas significativas, como manifestaciones neuromusculares (debilidad, parálisis, rabdomiólisis, disfunción respiratoria), gastrointestinales (estreñimiento, íleo), cardiacas (arritmias, cambios electrocardiográficos consistentes en aplanamiento de la onda T y aparición de ondas U prominentes) y renales (poliuria, nefropatía hipopotasémica en casos crónicos).

Cuando la hipopotasemia se produce de forma aguda, casi siempre es el resultado de cambios en la distribución interna de potasio, es decir, de paso de este ion del espacio extracelular al interior de la célula. La insulina, los estimulantes β2 adrenérgicos y la alcalosis metabólica provocan el movimiento de potasio hacia el espacio intracelular. Se estima que la concentración plasmática de potasio desciende 0,3 mEq/L, aproximadamente, por cada incremento de 0,1 en el pH de la sangre. La parálisis periódica hipopotasémica familiar es una rara enfermedad autosómica dominante en la que se producen episodios intermitentes de debilidad generalizada en asociación con migración transcelular de potasio[2]. Episodios recurrentes de parálisis hipopotasémica pueden verse también en tirotoxicosis, especialmente en pacientes de raza oriental.

La hipokalemia persistente o rebelde al tratamiento con suplementos agudos de potasio obliga a descartar causas crónicas que producen un balance externo negativo de potasio, como se refleja en la Tabla 1. La administración no reconocida de diuréticos es causa frecuente de hipopotasemia en adultos; es preciso tener presente esta causa, particularmente en adolescentes mujeres[3,4]. También hay que señalar que la pérdida de potasio, renal o digestiva, y su redistribución hacia el interior de la célula pueden asociarse en algunas situaciones, por ejemplo, aqueéllas en las que coexisten alcalosis metabólica y contracción del volumen vascular, como la estenosis hipertrófica de píloro y tubulopatías pierde sal.

HIPOPOTASEMIA MANTENIDA: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La Figura 1 muestra un algoritmo para el diagnóstico del paciente pediátrico con hipopotasemia persistente. Es además esencial la realización de una correcta anamnesis que incluya el momento de detección de la hipopotasemia, la historia prenatal, neonatal y familiar, la existencia o no de consanguineidad, los signos y síntomas asociados, procesos intercurrentes desencadenantes o agravantes, ingesta de medicamentos, evolución del crecimiento, etc. De forma muy general puede afirmarse que las tubulopatías primarias suelen seguir un patrón de herencia, frecuentemente autosómico recesivo, cursar con bajo peso al nacimiento y a veces con polihidramnios, debutar en los primeros meses de la vida, ocasionar poliuria-polidipsia y afectar el peso y la talla. El contexto clínico en el que se produce la hipopotasemia y la respuesta al tratamiento son, asimismo, de importante valor diagnóstico.

El riñón no tiene la misma capacidad de retener potasio que sodio ya que este puede caer a niveles urinarios indetectables cuando es necesario mientras que siempre se excreta potasio por la orina, incluso en situaciones de grave déficit crónico de este elemento. Sin embargo, aunque la definición precisa del defecto renal subyacente puede, en ocasiones, ser compleja, la identificación de una pérdida urinaria excesiva de potasio en presencia de hipopotasemia no suele ser difícil. Una eliminación de potasio en orina de 24 horas superior al aporte diario es indicativo de balance negativo. En muestra aislada de orina, los valores que se señalan de los siguientes

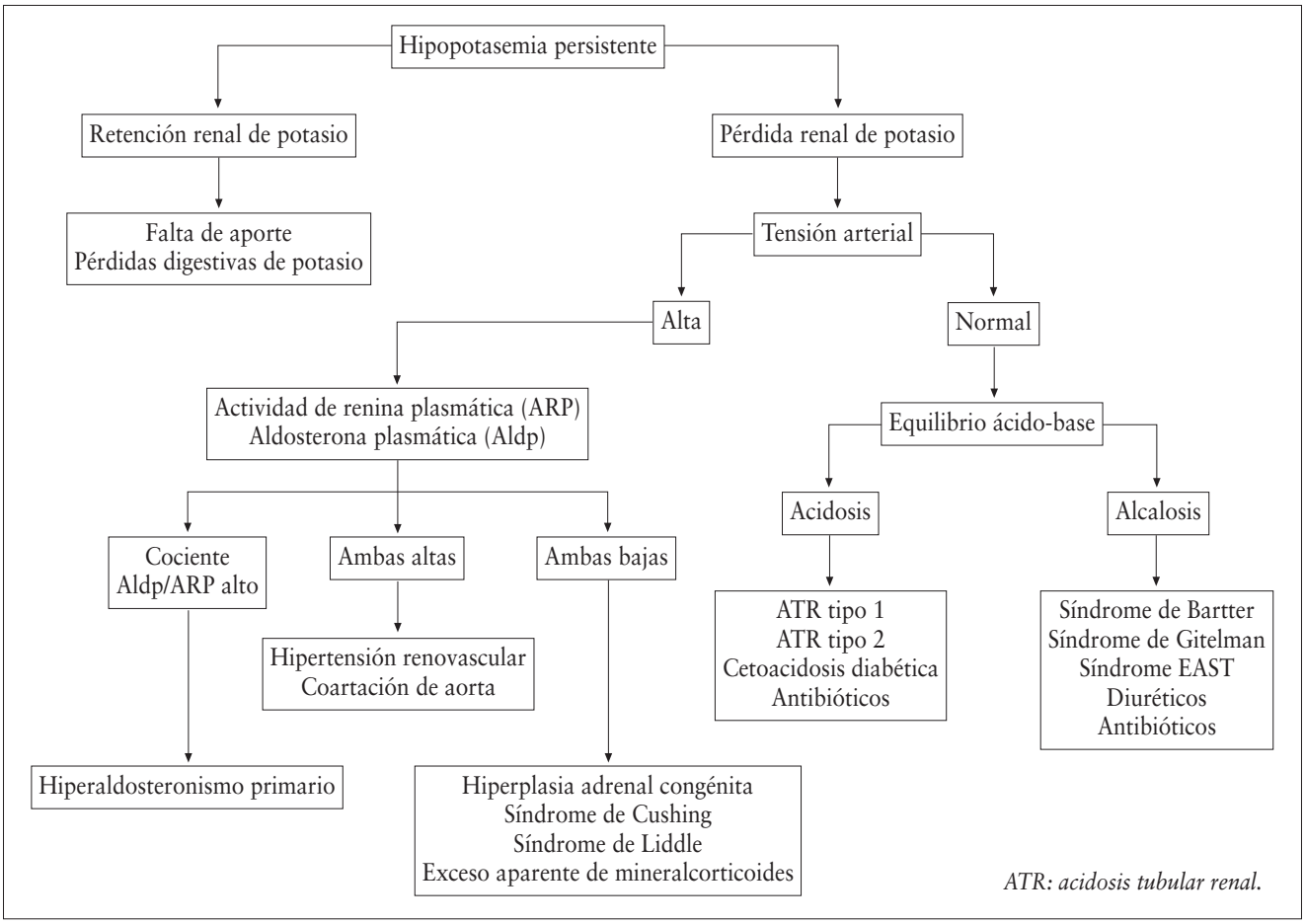


FIGURA 1. Esquema de orientación diagnóstica en el paciente pediátrico con hipopotasemia mantenida.

índices pueden utilizarse para demostrar la fuga exacerbada de potasio urinario:

a) Concentración de potasio en orina > 20-30 mEq/L. La valoración de este dato exige conocer que si el paciente está muy poliúrico y emite, por lo tanto, una orina muy diluida, la pérdida urinaria de potasio puede ser significativa incluso si su concentración absoluta es inferior al rango señalado.
b) Cociente sodio/potasio urinario < 1 mEq/mEq, siempre que exista suficiente sodio en orina para que pueda intercambiarse con potasio
c) Excreción fraccional de potasio > 30%. Se calcula por la siguiente fórmula: (potasio urinario en mEq/L x creatinina plasmática en mg/dl x 100) / (potasio plasmático en mEq/L x creatinina urinaria en mg/dl). Su correcta interpretación exige que el paciente no tenga insuficiencia renal.
d) Cociente potasio/creatinina > 22 mEq/g. Su correcta interpretación exige que el paciente no tenga insuficiencia renal.
e) Gradiente transtubular de potasio > 2-4. Se calcula por la siguiente fórmula: (potasio urinario en mEq/L x osmolalidad plasmática en mOsm/Kg H_2O) / (potasio plasmático en mEq/L x osmolalidad urinaria en mOsm/kg H_2O). Este cociente, que se utiliza como marcador de la actividad de la aldosterona, sólo debe interpretarse si la osmolalidad urinaria es superior a la plasmática y si la concentración urinaria de sodio es > 25 meq/L.

La medición de la tensión arterial es también un elemento de interés en el diagnóstico de una hipopotasemia crónica. La existencia de hipertensión arterial demostrada por una presión sistólica y/o diastólica repetidamente por encima del percentil 95 de los valores de referencia para sexo, edad y talla[5] en asociación con hipopotasemia obliga a descartar una causa renovascular, una coartación de aorta o una hipertensión de origen endocrino, siendo de utilidad en su distinción la concentración de aldosterona y la actividad de renina plasmática, como se representa en la Figura 1. A este respecto hay que señalar que para no inducir a error la correcta interpretación de los valores de aldosterona y renina exige seguir unas estrictas condiciones metodológicas en la obtención de la muestra, recientemente definidas por la *Endocrine Society*[6]. También es preciso recordar que las concentraciones circulantes de aldosterona son fisiológicamente mayores en los primeros meses de la

vida que en etapas posteriores de modo que los estándares de referencia establecidos frecuentemente por los laboratorios para población adulta no son válidos en lactantes.

Las tubulopatías hipopotasémicas forman un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo diagnóstico es complejo y exige hoy día para su confirmación la identificación del defecto genético-molecular subyacente. Estas entidades son habitualmente diagnosticadas, tratadas y seguidas en Unidades de Nefrología pediátrica, habiendo jugado un papel primordial en la comprensión de su fisiopatología las contribuciones del profesor Juan Rodríguez-Soriano[7-10].

Se comentan a continuación de forma breve las características más relevantes de las mismas. El síndrome de Liddle es una tubulopatía muy rara que se transmite de forma autosómica dominante y que se caracteriza por hipertensión arterial severa asociada con hipopotasemia y existencia de antecedentes familiares positivos de hipertensión o accidentes cardiovasculares precoces. Origina una forma de hipertensión arterial monogénica con niveles bajos de aldosterona y renina, resultante de la hiperreabsorción distal de sodio por hiperactividad de los canales de cloro sensibles al amiloride localizados en las células principales del túbulo colector cortical[11]. Las causas de hipokalemia persistente por fuga primaria renal de potasio con tensión arterial normal o baja pueden distinguirse de acuerdo al estado del equilibrio ácido-base (Fig. 1). Las acidosis tubulares renales son acidosis metabólicas hiperclorémicas[9,12]. La tipo 2 se produce por fuga proximal masiva de bicarbonato y suele verse asociada a una disfunción generalizada del túbulo proximal o síndrome de Fanconi. La acidosis tubular distal, más frecuente que la proximal, obedece a distintos defectos de transportadores involucrados en la secreción distal de hidrogeniones y tiene como hechos clínicos característicos la incapacidad para acidificar la orina en presencia de acidosis metabólica, la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. Se incluyen actualmente en el síndrome de Bartter seis entidades distintas en las que defectos en la función de transportadores involucrados en la reabsorción distal de cloruro sódico originan pérdida salina, alcalosis metabólica hipopotasémica e hiperaldosteronismo con tensión arterial normal[13-15]. El síndrome de Gitelman[16] es una de las tubulopatías primarias más frecuentes con una prevalencia estimada de 1:40.000[17] en la población general y mucho más frecuente en la raza gitana[18,19]. Se produce por mutaciones en el gen SLC12A3, que ocasionan defectos de función del cotransportador NCC, sensible a tiazidas, del túbulo contorneado distal[20] y dan lugar a un perfil bioquímico de alcalosis metabólica hipopotasémica e hipomagnesémica con presencia prácticamente constante de marcada hipocalciuria. Recientemente se ha descrito en dos familias el síndrome EAST, tubulopatía producida por un defecto en el canal KCNJ10, que se caracteriza por hipopotasemia e hipomagnesemia asociadas a epilepsia, ataxia y sordera neurosensorial[21].

BIBLIOGRAFÍA

1. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol. 2011; 7: 75-84.
2. Striessnig J, Bolz HJ, Koschak A. Channelopathies in Cav1.1, Cav1.3, and Cav1.4 voltage-gated L-type Ca2+ channels. Pflugers Arch. 2010; 460: 361-74.
3. Field JM. Anaesthetic complications of a weight reducing regimen. BMJ. 1988; 297: 1383.
4. Toner JM, Ramsay LE. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol. 1984; 18: 449-452.
5. 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. Pediatrics. 2004; 114: 555-576.
6. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3266-3281.
7. Rodriguez Soriano J, Boichis H, Edelman CM. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. Pediatr Res. 1967; 1: 81-98.
8. Simon DB, Karet FE, Rodriguez Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. Nat Genet. 1996; 14: 152-156.
9. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 2160-2170.
10. Rodríguez Soriano J. Tubulopatías. En: Hernando-Avendaño L, ed. Nefrología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 627-654.
11. Garovic VD, Hilliard AA, Turner ST. Monogenic forms of low-renin hypertension. Nat Clin Pract Nephrol. 2006; 2: 624-630.
12. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 2178-2184.
13. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, et al. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. Am J Med. 1962: 33: 811-828.
14. Hebert SC. Bartter syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12: 527-32.
15. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. Nat Clin Pract Nephrol. 2008; 4: 560-567.
16. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Trans Assoc Am Physicians. 1966; 79: 221-235.
17. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 22.
18. Coto E, Rodriguez J, Jeck N, et al. A new mutation (intron 9 +1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. Kidney Int. 2004; 65: 25-29.
19. Bouwer ST, Coto E, Santos F, et al. The Gitelman syndrome mutation, IVS9+1G>T, is common across Europe. Kidney Int. 2007; 72: 898.
20. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. Nat Genet. 1996; 12: 24-30.
21. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. N Engl J Med. 2009; 360: 1960-1970.

Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes

E. Lurbe, J. Álvarez, I. Torró

Unidad contra el Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes. Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario. Universidad de Valencia. Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición CIBERobn CB06/003/0039. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

La perspectiva clínica de la presión arterial en edad pediátrica ha cambiado en los últimos años como consecuencia de la medida regular de la presión arterial y de un mejor conocimiento de los valores de normalidad que son variables a lo largo del crecimiento y desarrollo. El diagnóstico de hipertensión arterial debe basarse en varias mediciones de la presión arterial, realizadas en la consulta en distintos momentos. Si bien deben tomarse como referencia las mediciones de la presión arterial realizadas en la consulta, los valores de presión arterial obtenidos fuera de la consulta pueden contribuir a realizar una evaluación más precisa de los individuos. El abordaje terapéutico de la hipertensión arterial debe contemplar no sólo el uso de fármacos sino también la aplicación de medidas no farmacológicas. La consideración de su uso, fármacos y/o medidas no farmacológicas, se realizará en función de los valores de presión arterial, de la presencia de una etiología definida, y de la evaluación de los posibles factores de riesgo asociados.

Palabras clave: Niños; Adolescentes; Presión arterial; Hipertensión arterial; Tratamiento hipertensión arterial.

ABSTRACT

The clinical perspective of arterial blood pressure in pediatric age has changed in recent years due to the regular measurement of blood pressure and better knowledge about the normality values that are variable during growth and development. The diagnosis of arterial hypertension should be based on several measurements of blood pressure performed in the medical office at different times. Although the measurements of blood pressure made in the medical office should be used as reference, the blood pressure values obtained outside of the office can contribute to making a more precise evaluation of the individuals. The therapeutic approach to arterial hypertension should not only contemplate the use of drugs but also the application of non-pharmacological measures. The consideration of its use, drugs and/or non-pharmacological measures, will be made based on the blood pressure values, the presence of a defined etiology, and the evaluation of the possible associated risk factors.

Key words: Children, Adolescents, Blood pressure. Arterial hypertension. Arterial hypertension treatment.

INTRODUCCIÓN

La perspectiva clínica de la presión arterial (PA) en edad pediátrica ha cambiado en los últimos años como consecuencia de la medida regular de la PA y de un mejor conocimiento de los valores de normalidad que son variables a lo largo del crecimiento y desarrollo. Ello hace posible la detección de hipertensión arterial (HTA) en niños tanto en presencia de sintomatología clínica como en su ausencia. Además de detectar hipertensos subsidiarios de intervención terapéutica, el objetivo de la medida de la PA en pediatría es identificar aquellos niños o adolescentes susceptibles de desarrollar HTA en edad adulta.

Un número creciente de datos indican que la prevalencia de HTA moderada en niños y adolescentes es mucho mayor de lo que se creía anteriormente y que las alteraciones en la PA a esas edades con frecuencia se traducen en HTA en edades adultas, resaltando la importancia de dichos antecedentes, no solo desde un punto de vista epidemiológico, sino también desde un punto de vista clínico. Asimismo, la HTA en niños y adolescentes ha ido ganando terreno en la medicina cardio-

Correspondencia: Dra. Empar Lurbe. Unidad contra el Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes. Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario. Avda Tres Cruces, 2. 46014 Valencia. *E-mail:* empar.lurbe@uv.es.
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 358-365

vascular, gracias a los avances producidos en distintas áreas de la investigación fisiopatológica y clínica. Consciente de la importancia de la PA en niños y adolescentes, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) ha desarrollado unas guías para el manejo de la HTA en niños y adolescentes[1].

Una de las peculiaridades más importantes de la PA en la infancia es que es un parámetro variable con una amplia distribución de los valores de PA que aumenta progresivamente en relación con el crecimiento y desarrollo corporal a lo largo de los años, comportamiento que además difiere según el sexo. Por este motivo, los valores de normalidad tienen que considerar conjuntamente la edad, sexo y tamaño corporal. Los valores de normalidad publicados por la *Task Force for Blood Pressure in Children*[2] han sido modificados considerando, junto a la edad cronológica y el sexo, el percentil de talla[3], dado que la talla es de los indicadores de maduración el que mejor correlaciona con la edad esquelética.

En condiciones fisiológicas durante el primer mes de vida la PA sistólica aumenta de forma rápida, enlenteciéndose posteriormente hasta la edad de cinco años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad la PA sistólica aumenta a un ritmo de 1-2 mmHg, y la PA diastólica de 0,5-1 mmHg por año, con mínimas diferencias entre varones y mujeres. La edad comprendida entre 13 a los 18 años se caracteriza por un notable incremento de los valores de PA, siendo más evidente en los varones que en las mujeres, alcanzando cifras de PA más elevadas en los niños, lo que traduce un desarrollo puberal más tardío y la mayor masa corporal.

Aunque la relación entre valores de PA y enfermedad cardiovascular está establecida en el adulto, no existe una relación definida en los niños y adolescentes, debido a que el desarrollo de complicaciones cardiovasculares se produce por una conjunción de los factores de riesgo y la edad. Como consecuencia, la definición de los valores de normalidad en los niños y adolescentes se basa en el percentil de distribución de la PA[3].

MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Presión arterial clínica

El diagnóstico de HTA debe basarse en varias mediciones de la PA, realizadas en la consulta en distintos momentos. Si bien deben tomarse como referencia las mediciones de la PA realizadas en la consulta, los valores de PA obtenidos fuera de la consulta pueden contribuir a realizar una evaluación más precisa de los individuos, tanto en los tratados como aquellos sin tratamiento.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es una técnica que cada vez resulta más indispensable en el diagnóstico y tratamiento de la HTA[4,5] y que ha contribuido significativamente a entender la HTA, al "desenmascarar" casos de HTA que no se identificaban al medir la PA en la consulta. Entre estos se incluyen los casos que presentan un descenso de la PA nocturna (*dipping*), aquellos que presentan HTA nocturna (*non-dipping*), así como los casos de HTA de bata blanca e HTA enmascarada[1].

TABLA 1. Recomendaciones de la MAPA.

Durante el proceso diagnóstico
– Confirmar la hipertensión previamente al comienzo de la administración de un tratamiento farmacológico antihipertensivo
– Diabetes tipo 1
– Nefropatía crónica
– Trasplante de riñón, hígado o corazón
Durante el tratamiento farmacológico antihipertensivo
– Evaluación de la hipertensión refractaria
– Evaluación del control de la PA en niños con daño orgánico
– Síntomas de hipotensión
Ensayos clínicos
Otras enfermedades clínicas
– Disfunción autonómica
– Sospecha de tumores secretores de catecolaminas

Guías Europeas de Hipertensión en Niños y Adolescentes[1].

El uso clínico de la monitorización ambulatoria de PA durante 24 horas dependerá de que se disponga de valores de referencia de PA ambulatoria. En algunas poblaciones europeas se han obtenido valores de referencia preliminares[6,7]. Si bien el tamaño muestral relativamente pequeño limita en cierta medida la utilidad normativa de estos datos, estos constituyen un punto de partida importante para el futuro desarrollo de datos de referencia más sólidos.

En la Tabla 1 se incluyen las recomendaciones relativas a la MAPA durante 24 horas[1]. El uso del MAPA en el ámbito de los ensayos clínicos puede desempeñar un papel de mayor relevancia en niños que en adultos[1], dado que un número menor de niños presentan HTA.

Presión arterial domiciliaria

Se cuenta con un número limitado de datos en relación con el registro domiciliario de la PA en niños y adolescentes. En niños, el registro domiciliario de la PA muestra una mayor reproducibilidad que las mediciones de la PA realizadas en la consulta, y es similar a la de las mediciones ambulatorias de la PA[9]. Un estudio realizado sugiere que la PA ha de medirse en el domicilio al menos durante 3 días, dos veces al día (por la mañana y por la noche), aunque se recomienda que la monitorización se prolongue durante 6-7 días[10]. En niños, los valores de PA obtenidos en el domicilio son inferiores a los valores diurnos de PA ambulatoria, probablemente debido al grado de actividad física que mantienen durante el día[10]. En relación con los valores diurnos de PA, es posible que la PA domiciliaria muestre una correlación ligeramente superior con los valores obtenidos de forma ambulatoria, en comparación con las medidas aisladas de PA. Sin embargo,

TABLA 2. Definición de hipertensión arterial.

	Percentil de PAS y/o PAD
Normal	< 90th
Normal-alto	≥ 90th a < 95th ≥ 120/80 aún si < 90th en adolescentes
Estadio 1 Hipertensión	95th al 99th más 5 mmHg
Estadio 2 Hipertensión	> 99th más 5 mmHg

Guías Europeas de Hipertensión en Niños y Adolescentes[1].

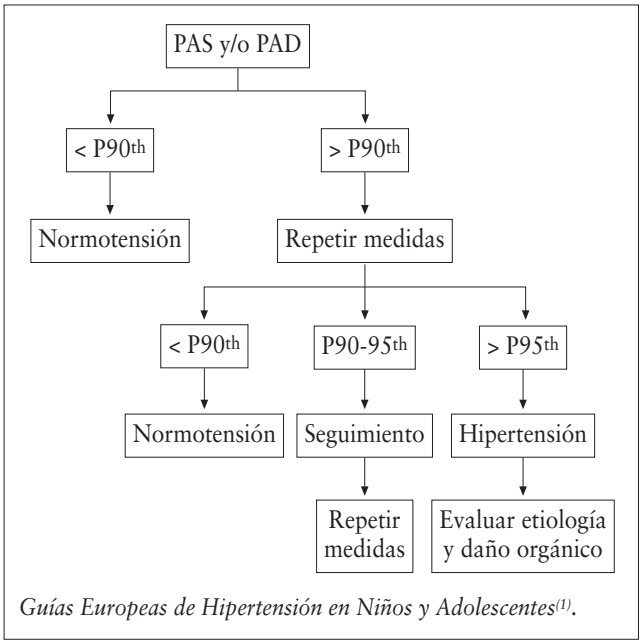
no es así en el caso de la PA nocturna[11]. Un estudio llevado a cabo en el ámbito escolar, en el que se evaluaron 778 niños y adolescentes, ha aportado valores de referencia preliminares, en relación con el registro domiciliario de la PA[10].

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En base a estas observaciones, se define PA normal cuando la PA sistólica y la diastólica son inferiores al percentil 90th para edad, sexo y talla. Se define HTA cuando la PA sistólica y/o diastólica están por encima del percentil 95th específico para edad, sexo y talla, en 3 o más ocasiones. Los valores de PA sistólica y/o diastólica que son ≥ percentil 90th pero <percentil 95th se consideran como normal-alta. Como en los adultos, se recomienda que niños y adolescentes con PA ≥ 120/80 mmHg, aún por debajo del percentil 90th, deben ser considerados como normal-alto. La clasificación de HTA en niños y adolescentes se refleja en la Tabla 2 y el algoritmo diagnóstico en la Figura 1.

Junto a la definición de HTA se deben considerar los criterios para clasificar la gravedad de la HTA que puede resultar de utilidad en el ámbito clínico, a la hora de realizar las pertinentes evaluaciones e instaurar el tratamiento adecuado. La HTA de grado 1 se define como un valor de PA comprendido entre el percentil 95 y el percentil 99 más 5 mm Hg. La HTA de grado 2 se define como cualquier valor de PA por encima del percentil 99 más 5 mm Hg. Los niños o adolescentes con HTA de grado 2 deben evaluarse y tratarse de forma más rápida y/o intensa que aquellos que presenten un menor incremento de la PA.

Un punto de interés considerado por las Guías Europeas de Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes[1] es la introducción de consideraciones respecto al método oscilométrico para la medida de la PA. Las tablas de PA están basadas en medidas auscultatorias, por lo tanto el método preferido de medir la PA es auscultatorio. Los aparatos oscilométricos son cada vez más utilizados y minimizan el error del observador pero las medidas no son superponibles al método auscultatorio. Por ello, para confirmar el diagnóstico de HTA debe utilizarse el método auscultatorio con el esfigmomanómetro de mercurio, utilizando el estetoscopio situado en la flexura del codo sobre la arteria braquial.



Guías Europeas de Hipertensión en Niños y Adolescentes[1].

FIGURA 1. Diagnóstico de la HTA en menores de 18 años.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

En un gran número de casos la presencia de HTA en la infancia es consecuencia de una serie de patologías subyacentes, cuya primera manifestación puede ser la elevación de la PA. En general, cuanto más joven es el niño y más altos son los valores de PA, más posibilidades de que la HTA sea secundaria, siendo las causas de origen renal, parenquimatosa o vascular, las más frecuentes. La edad de comienzo orienta a las causas más frecuentes. Las causas en el recién nacido y el lactante difieren de las que presentan los niños más mayores y los adolescentes[1] (Tabla 3). Una aproximación general a la búsqueda etiológica debe ser escalonada de lo más sencillo a lo más complejo y evaluar:

1. Identificación de *síntomas o signos* que sugieran una patología determinada.
2. Descartar que sea secundaria a la *administración de fármacos o la ingesta de drogas*.
3. *Estimación del K^+ sérico*. En presencia de hipokaliemia deben tenerse en cuenta aquellos factores que pueden reducir los niveles de K^+ (diuréticos, laxantes, corticoides, regaliz) dejando un intervalo libre de un mes desde su consumo, y reevaluarlo con nuevas determinaciones. Es importante recordar que la toma de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina pueden aumentar los niveles de K^+, y enmascarar una situación con tendencia a la hipokaliemia. La presencia de hipokaliemia con persistencia de eliminación de K^+ urinario obliga a un estudio del sistema renina-angiotensina y del túbulo renal.
4. Evaluación de la *morfología y función renales* mediante ecografía convencional y/o Doppler. La evaluación del *riñón* como causa de hipertensión obliga a realizar una

TABLA 3. Causas por grupos de edad.

< 1 mes
– Trombosis de arteria renal tras canalización arteria umbilical
– Coartación de aorta
– Lesión renal congénita
– Displasia bronco-pulmonar
> 1 mes hasta 6 años
– Enfermedad renal
– Coartación de aorta
– Estenosis arteria renal
> 6 años hasta 10 años
– Enfermedad parénquima renal
– Estenosis arteria renal
– Esencial
> 10 años hasta 18 años
– Esencial
– Enfermedad parénquima renal
– Estenosis arteria renal

Guías Europeas de Hipertensión en Niños y Adolescentes[1].

ecografía convencional para valorar el tamaño renal, asimetrías, quistes, tumores, obstrucción de la vía, etc.

El eco-Doppler nos ofrece datos directos o indirectos de alteración del flujo sanguíneo. De acuerdo con los resultados obtenidos por estas dos pruebas se podría complementar con otras más específicas (isótopos, resonancia nuclear magnética y arteriografía).

Hipertensión arterial monogénica

Tan solo en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha podido establecer la asociación familiar de herencia mendeliana, en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros de la familia[12]. Hasta la actualidad, son cinco los síndromes de HTA con herencia mendeliana reconocida: hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle), pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon) e hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.

Estas entidades tienen una prevalencia desconocida y deben sospecharse ante la presencia de HTA familiar, de inicio generalmente durante la adolescencia, con actividad de renina plasmática suprimida y mala respuesta al tratamiento convencional. El estudio molecular, altamente sensible y específico, permite la confirmación diagnóstica y la detección de los individuos de la familia con riesgo de desarrollar HTA. En la Figura 2 se refleja el algoritmo de sospecha de enfermedad monogénica dentro del grupo de HTA con actividad de renina plasmática suprimida.

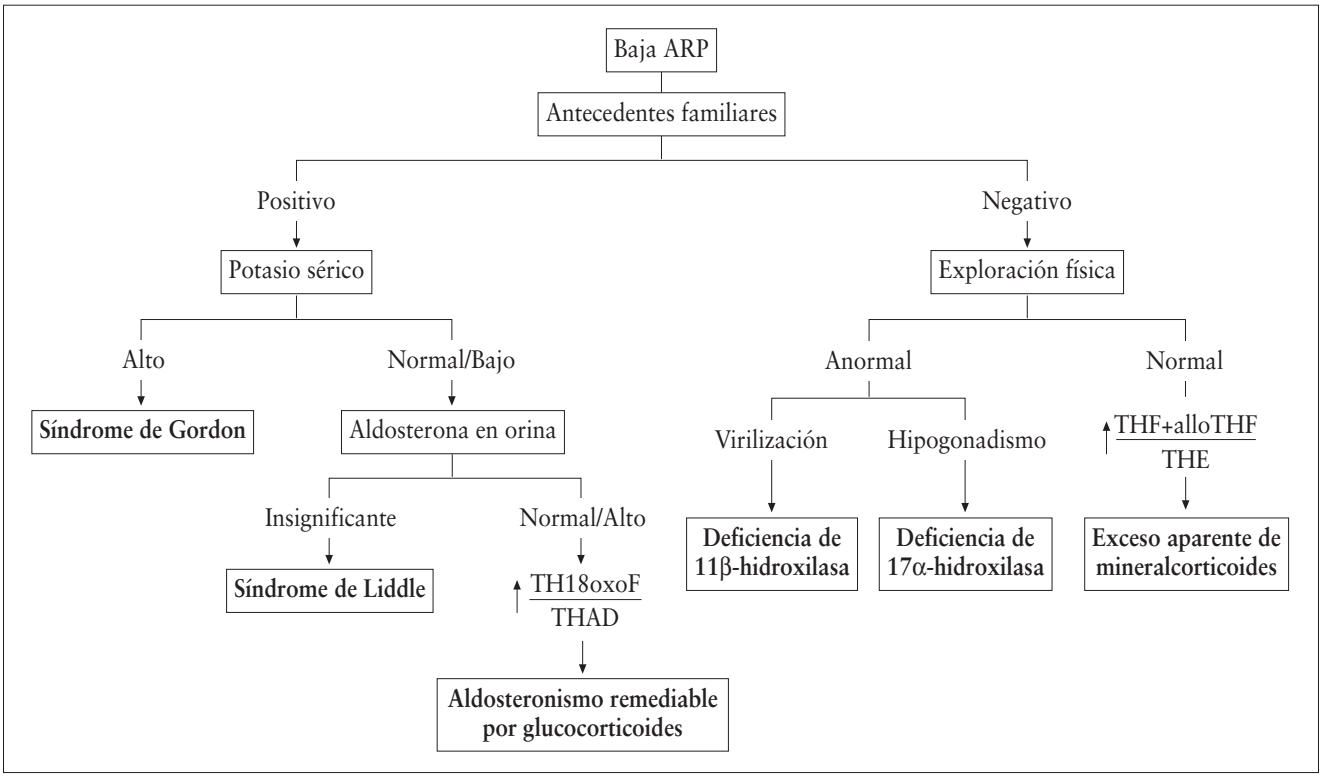


FIGURA 2. Algoritmo de sospecha de enfermedad monogénica en niños con HTA con actividad de renina plasmática suprimida.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL EN EL ADOLESCENTE

Durante los últimos años se ha experimentado un creciente interés en el estudio de la PA en adolescentes, periodo en el cual se producen cambios rápidos del tamaño corporal y tienen lugar los fenómenos de maduración sexual. En este grupo de edad, la medida regular de la PA y un mejor conocimiento de sus factores determinantes han llevado a cambios conceptuales que deben ser tenidos en cuenta ante el hallazgo de valores superiores a la normalidad. De entre estos cambios conceptuales cabe destacar:

- En la mayor parte de las hipertensiones arteriales no es posible identificar ninguna causa subyacente por lo que la HTA esencial es la más frecuente. La identificación cada vez mayor de adolescentes con HTA esencial conlleva la aceptación general de que la HTA esencial tiene sus raíces en época pediátrica, por lo que la precoz optimización del control de la PA puede reducir la prevalencia de HTA en la edad adulta, con el consiguiente descenso de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Los adolescentes con valores de PA mantenidas en los valores cercanos al umbral para definir HTA representan un grupo de riesgo para el desarrollo de HTA a lo largo de la vida. Su detección permitirá establecer una vigilancia adecuada y la posibilidad de intervención precoz si fuese necesario.
- En este grupo de edad se produce el debut de la HTA secundaria a trastornos genéticos por alteraciones en un gen y que siguen un patrón de herencia mendeliana, cuyo reconocimiento se encuentra en progresivo aumento.

La PA y el riesgo cardiovascular resultan de la interacción entre factores genéticos y factores fetales sobre los que se suman a lo largo de la vida factores ambientales[13]. Estos últimos modularán la predisposición subyacente obtenida mediante herencia, o mediante el influjo de alteraciones acaecidas durante la maduración fetal. La HTA es una situación clínica en la que el factor tiempo juega un papel determinante en su aparición. La detección de HTA en una época tan precoz de la vida indica que los factores responsables tienen un fuerte impacto y posiblemente traduce la acción combinada de varios de ellos.

Clásicamente se han implicado factores genéticos en el desarrollo de HTA. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de agregación familiar para la HTA que no sigue un patrón de herencia mendeliana, sino que corresponde a un patrón de los llamados de "rasgos complejos". Este patrón de "rasgos complejos", presente en gran número de enfermedades crónicas, implica que se hereda la predisposición a sufrir un determinado proceso y los factores ambientales a lo largo de la vida acaban determinando el fenotipo.

De entre los factores ambientales, destaca uno por su impacto, la obesidad, situación cuya prevalencia está en continuo aumento en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Existe una relación continua entre peso corporal y PA, y la distribución de la grasa corporal puede jugar también un importante papel. Para un mismo índice de masa corporal, el mayor cociente cintura/cadera aumenta los valores de PA[14]. La reducción de peso va acompañada de un descenso de los valores de PA.

Junto a la influencia genética y al impacto de ciertos factores ambientales bien conocidos, sobrepeso, consumo de sal y alcohol, en los últimos años se ha descrito el efecto que factores fetales que actúan durante los periodos de crecimiento rápido y desarrollo del organismo pueden tener en el establecimiento de los valores de PA y, por ende, en la aparición de HTA. La relación inversa entre el peso al nacimiento y las PA clínicas se ha puesto de manifiesto en diversos estudios, incluyendo gran número de sujetos y destacando la importancia del peso al nacimiento como determinante de los niveles de PA en época adulta. La PA aumenta a medida que es menor el peso al nacimiento, en ambos sexos y de una forma más evidente para la PA sistólica. Esta relación sería especialmente significativa en los sujetos nacidos con retraso del crecimiento intrauterino. El efecto de estos factores fetales se amplifica a lo largo de la vida, siendo ya notable en el adolescente[15].

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Una vez que se haya confirmado la HTA, deberá evaluarse el daño orgánico, que incluirá el estudio del corazón, los vasos de mayor tamaño, los riñones, el sistema nervioso central y, si es posible, la retina, dada la importancia del daño orgánico subclínico, como fase intermedia en el conjunto de la enfermedad vascular. Posteriormente, la evaluación del daño orgánico resulta de utilidad como criterio intermedio de valoración de la protección inducida por el tratamiento. Las recomendaciones de la evaluación del paciente hipertenso siguiendo las guías europeas de HTA contemplan realizar ecocardiografía y excreción urinaria de albúmina en todos los niños hipertensos. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda es indicación de iniciar o intensificar el tratamiento antihipertensivo. No se recomienda la utilización rutinaria del estudio del grosor carótida íntima media, elasticidad vascular, fondo de ojo, ni sistema nervioso central[1].

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

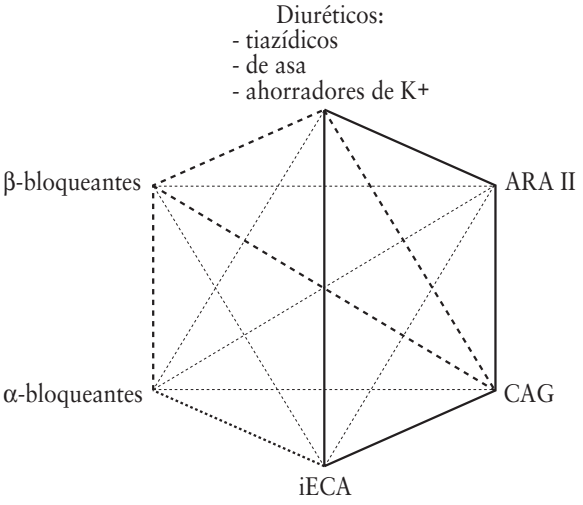
El abordaje terapéutico de la HTA debe contemplar no sólo el uso de fármacos, sino también la aplicación de medidas no farmacológicas. La consideración de su uso, fármacos y/o medidas no farmacológicas, se realizará en función de los valores de PA, de la presencia de una etiología definida y de la evaluación de los posibles factores de riesgo asociados.

Tratamiento de la HTA secundaria

Existen algunos casos de HTA secundaria que tienen un tratamiento médico específico y selectivo. Entre estos se encuentran dos trastornos tubulares primarios, síndrome de Gordon y síndrome de Liddle, que precisan tratamiento diurético selectivo, tiazidas y amiloride respectivamente. En las de origen endocrino, la espironolactona es la indicada para el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, la hiperplasia adrenal congénita por déficit de 11-betahidroxilasa necesita corticoides, y los tumores secretores de catecolaminas precisan fenoxibenzamina, un bloqueante alfa-adrenérgico, hasta la solución quirúrgica.

El tratamiento de las HTA secundarias que no pueden corregirse mediante maniobras terapéuticas específicas precisa, en la mayor parte de los casos, de la introducción de fármacos[16,17], aunque apoyados en medidas no farmacológicas. Actualmente se posee un arsenal terapéutico con gran variedad de mecanismos de actuación, como son:

- *Diuréticos* de diversos mecanismos de acción y composición química: tiazidas y afines (*hidroclorotiacida*, *clortalidona*) diuréticos de asa (*furosemida*, *ácido etacrínico, torasemida*), ahorradores de potasio (*spirinolactona, amiloride*). En general, salvo los diuréticos de asa que tienen un importante efecto de disminución del volumen intravascular, actúan más que reduciendo el volumen intravascular, disminuyendo la concentración de sodio en el músculo liso vascular con la consiguiente disminución de reactividad ante estímulos presores.
- *Betabloqueantes* (*atenolol, metoprolol, bisoprolol*) cuyo mecanismo de actividad antihipertensiva no es bien conocido pero reducen la PA al mismo tiempo que el gasto cardiaco y aumentan ligeramente las resistencias periféricas inicialmente.
- *Alfabloqueantes* (*doxazosin, prazosin*) reducen la PA al disminuir las resistencias periféricas.
- *Acción central* (*alfa-metildopa, clonidina*) que disminuyen la actividad adrenérgica.
- Los *fármacos de acción múltiple* (*labetalol*, *carvedilol*), así llamados por combinar en la misma molécula diferentes mecanismos especialmente bloqueo alfa y beta adrenérgico.
- Los *vasodilatadores clásicos* entre los que se encuentran algunos de los más viejos utilizados en HTA (*hidralazina, minoxidil, diazóxido*) y que actúan sobre la fibra lisa muscular de los vasos de resistencia al incrementar las concentraciones de GMP cíclico.
- Los *inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (iECA)* (*captopril, enalapril, etc.*) que actúan reduciendo la generación de angiotensina II tanto circulante como en pared vascular e incrementando la concentración de bradiquininas. Recientemente se ha introducido un grupo terapéutico el cual se caracteriza por el *bloqueo selectivo de los receptores AT1* de angiotensina II *(ARAII)* (*losartan, ibersartan*). Estos y los bloqueantes del enzima de conversión comparten algunos de los mecanismos de acción antihipertensiva, como es la disminución de la actividad de la angiotensina II.
- Por último, está el grupo de los *calcioantagonistas* (*nifedipino, amlodipino, verapamil, diltiazem*), que disminuyen la contractilidad de la fibra muscular lisa al disminuir las concentraciones intracelulares del calcio.



ESH Reappraisal of European guidelines on hypertension management[18].

FIGURA 3. Tratamiento farmacológico y sus potenciales combinaciones.

Cualquiera de estos grupos farmacológicos puede utilizarse bien en monoterapia o en terapia combinada caso de que exista un insuficiente control con un fármaco aislado[1]. Cuando utilicemos la combinación existen dos premisas que no debemos olvidar: a) es imprescindible que los fármacos tengan mecanismos complementarios para que puedan ser sinérgicos en su actividad antihipertensiva, y b) que no se superponga su espectro de efectos secundarios (Fig. 3)[18].

Al iniciar el tratamiento antihipertensivo se puede abordar desde un punto de vista clásico mediante la combinación escalonada de diurético, betabloqueante, vasodilatador clásico (o los calcioantagonistas, por su acción vasodilatadora) y un fármaco de acción central apoyándose sobre una base de restricción de sal en la ingesta. Con la progresiva incorporación al campo pediátrico de calcioantagonistas e iECAs o ARAII, la demostración de su efectividad y la escasez de efectos secundarios, existen hoy en día alternativas de mayor potencia terapéutica a este esquema clásico. Se puede optar por iniciar tratamiento con un calcioantagonista, o con iECA o ARAII.

Tras la instauración de un calcioantagonista si no se consigue el control adecuado de PA, el fármaco más adecuado para su combinación es el betabloqueante o el iECA,

siendo el diurético del que no cabe esperar una acción sinérgica. Si iniciamos con iECA el último en añadir sería un betabloqueante debido a que no cabe esperar una acción sinérgica.

Resulta de interés señalar que la restricción de sodio es básica en el abordaje terapéutico, especialmente si existe reducción del filtrado glomerular y/o insuficiencia cardiaca. Además, la restricción de sal potencia la actividad antihipertensiva de todos los grupos terapéuticos, exceptuando los diuréticos y los calcioantagonistas.

Aunque estos son los esquemas generales de tratamiento, es importante la individualización de cada caso y poder iniciar el tratamiento con el fármaco que *a priori* pueda considerarse el más adecuado. Existen circunstancias que aconsejan iniciarlo por un grupo determinado:

Cuando existe una disminución del filtrado glomerular y/o insuficiencia cardiaca congestiva, hay indicación de comenzar por un diurético de asa.

En presencia de insuficiencia cardiaca, los iECA son de elección, así como en el periodo neonatal, en la enfermedad poliquística y en la enfermedad vásculo-renal si no es bilateral o en riñón único, mientras que se ultima la corrección de la estenosis. En estos casos, la elección de los iECA estaría fundamentada en el hecho común a todas ellas de una gran actividad del sistema renina-angiotensina.

En la HTA del trasplante renal los calcioantagonistas son de elección, especialmente efectivos en la HTA inducida por la ciclosporina. En estos casos, la HTA está mediada por la vasoconstricción de la arteriola aferente, lugar donde actúan los calcioantagonistas.

Al igual que existen circunstancias que aconsejan iniciar el tratamiento antihipertensivo por un grupo determinado, existen otras que contraindican un grupo farmacológico en concreto. Así:

- Existen tres circunstancias en las que los iECA están especialmente contraindicados, la estenosis de arteria renal bilateral o en riñón único y la coartación aórtica. En todas ellas se puede desencadenar una insuficiencia renal funcional que en cualquier caso es reversible al suprimir el fármaco. No deben utilizarse en las situaciones de hiperkaliemia, dado que la pueden agravar, así como en las colagenosis, pues su administración puede desencadenar fenómenos autoinmunes (neutropenia, proteinuria, etc.).
- Los calcioantagonistas y los betabloqueantes deberán evitarse en los casos de insuficiencia cardiaca congestiva por poder deprimir la función inotrópica del miocardio. En el caso del asma bronquial no deben utilizarse betabloqueantes aunque estos sean cardioselectivos.

Tratamiento de la HTA esencial

La consideración terapéutica de las elevaciones de PA sin causa conocida, es decir, HTA esencial tanto de la sistólica aislada como de la HTA establecida, debe basarse en las medidas no-farmacológicas:

- *Pérdida de peso* en presencia de obesidad. La obesidad es uno de los mayores determinantes de la elevación de los valores de PA. La reducción de la obesidad disminuye la hiperactividad adrenérgica y la hiperinsulinemia.
- *Ejercicio físico,* que debe realizarse de manera regular y utilizando ejercicios de tipo isométrico, evitando los isotónicos, que producen elevaciones bruscas de la PA con mayor esfericidad en la morfología del ventrículo izquierdo. El ejercicio físico cumple una doble misión: por una parte, aumentar el consumo calórico y, por otra, incrementar la vascularización en los territorios musculares, aumentando la superficie efectiva del lecho vascular periférico y reduciendo por tanto las resistencias periféricas.
- *Restricción de sal,* ampliamente discutida tanto su efectividad como su conveniencia. Estudios de intervención con restricción moderada de sodio no se han mostrado efectivos para reducir los niveles de PA en niños y adolescentes. En cualquier caso, aunque la PA no se reduzca de forma significativa, sí parece aconsejable el mantener una ligera restricción salina por el efecto que la sal puede tener, no sólo sobre la PA, sino también sobre la proliferación vascular y el crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo.

Hoy en día no existe controversia respecto a iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con HTA secundaria debido a la cronicidad del problema y a los efectos beneficiosos para preservar la integridad de los órganos diana. Sin embargo, existen dudas de si instaurar tratamiento farmacológico en adolescentes con HTA significativa, especialmente sistólica, sin una causa concreta, dado que no existen datos de que ello conlleve una reducción del riesgo cardiovascular. El iniciar tratamiento antihipertensivo en estos adolescentes debe ponderar detenidamente los posibles riesgos y beneficios dado que supone administrar fármacos durante una época vulnerable de crecimiento y desarrollo y durante un largo periodo de tiempo. Estos riesgos deben valorarse detenidamente y tener en cuenta que es poco lo que se conoce a cerca de la seguridad a largo plazo de los fármacos antihipertensivos en niños. La presencia de alteraciones precoces en los órganos diana, crecimiento ventricular izquierdo y/o microalbuminuria decantan la decisión hacia la intervención terapéutica.

Una aproximación al tratamiento de los niños con HTA esencial requiere evidencia a partir de ensayos clínicos en este grupo de edad que demuestren que la terapia puede conllevar un beneficio a largo plazo con el descenso de la PA. Sin embargo para reunir evidencia de beneficios debería esperarse un gran número de años. En consecuencia, el estudio de los cambios en marcadores precoces de daño orgánico, como son la masa ventricular izquierda y la microalbuminuria, pueden proporcionar datos que nos ayuden

en las decisiones. La utilización de estos marcadores debe ser considerada como un escalón intermedio en la investigación a largo plazo del tratamiento de la HTA en esta población.

Si con las medidas no farmacológicas no se consigue un control adecuado y precisamos administrar *fármacos* para el control de la PA en este grupo de edad, los betabloqueantes cardioselectivos han sido los más utilizados y con los que se tiene mayor experiencia, aunque la utilización de los fármacos que interfieren en la actividad del sistema renina-angiotensina puede ser una alternativa viable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27: 1719-1742.
2. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics. 1987; 79: 1-25.
3. 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. Pediatrics. 2004; 114: 555-576.
4. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. J Hypertens Suppl. 2003; 21: S11-S18.
5. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. Hypertension. 2008; 52: 433-451.
6. Lurbe E, Redon J, Liao Y, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. J Hypertens. 1994; 12: 1417-1423.
7. Wühl E, Witte K, Soergel M, et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. J Hypertens. 2002; 20: 1995-2007.
8. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. J Hypertens. 2009; 27: 673-679.
9. Stergiou GS, Christodoulakis G, Giovas P, et al. Home blood pressure monitoring in children: how many measurements are needed? Am J Hypertens. 2008; 21: 633-638.
10. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al., on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008; 26: 1505-1526.
11. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, et al. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. Pediatr Res 2004; 55: 492-497.
12. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. Proc Natl Acad Sci. 1995; 92: 8545-8551.
13. Kapur G, Mattoo TK. Primary Hypertension. En: Flynn J, Ingelfinger JR, Portman RJ, Eds. Pediatric Hypertension. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 343-356.
14. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, et al. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. Am J Hypertens. 1998; 11: 418-424.
15. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis.Int J Epidemiol. 2011; 40: 647-61.
16. Meyers K, Falkner B. Hypertension in children and adolescents: an approach to management of complex hypertension in pediatric patients. Curr Hypertens Rep. 2009; 11: 315-322.
17. Lurbe E, Redón J. Secondary hypertension in children and adolescents. En: Mansoor G, Ed. Secondary Hypertension. Totowa, NJ: Humana Press; 2004. p. 279-304.
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009; 27: 2121-2158.

Hipertensión arterial en Pediatría. Factores de riesgo inflamatorios y sensibilidad gustativa salina

S. Málaga*, J.J. Díaz*, J. Argüelles**, M. Vijande**

*Departamentos de *Medicina y **Biología Funcional. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.*

RESUMEN

Detectar un caso de hipertensión arterial en un paciente pediátrico obliga las más de las veces a descartar una enfermedad orgánica asociada, generalmente, una nefropatía. En los últimos años, sin embargo, se diagnostican cada vez más casos de hipertensión arterial esencial o primaria, debido fundamentalmente al aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en los niños y adolescentes. En la presente revisión se analizan las relaciones existentes entre la hipertensión arterial y la obesidad con otros factores de riesgo cardiovascular tanto clásicos como con los nuevos factores de tipo inflamatorio de reciente aparición. El conocimiento del fenómeno de canalización o *tracking* y el estudio de estos factores permitirán una mejor caracterización del riesgo de nuestros pacientes pediátricos.

Palabras clave: Hipertensión arterial esencial; Factores de riesgo cardiovascular; Canalización.

ABSTRACT

In order to detect a case of arterial hypertension in a pediatric patient often requires ruling out an associated organic disease, generally kidney disease. In recent years, however, more and more cases are being diagnosed of essential or primary hypertension, fundamentally due to the increase of the prevalence of obesity and overweightness in children and adolescents. In the present review, the relationships existing between arterial hypertension and obesity with other cardiovascular risk factors, both classical and the new inflammatory type factors of recent appearance are analyzed. The knowledge of the canalization phenomenon or tracking and the study of these factors will allow for a better characterization of the risk of our pediatric patients.

Key words: Essential arterial hypertension; Cardiovascular risk factors; Canalization.

INTRODUCCIÓN

La American Academy of Pediatrics, en su cuarto informe sobre diagnóstico, evaluación y tratamiento de la presión arterial alta en niños y adolescentes, define la hipertensión arterial (HTA) como la presencia de tensión arterial (TA) sistólica y/o diastólica superior al percentil 95 para su edad, sexo y altura en al menos 3 ocasiones diferentes[1].

Clásicamente, la observación en un niño de cifras tensionales elevadas obligaba al clínico a descartar la existencia de un proceso patológico asociado, fundamentalmente de origen renal. Aunque la HTA secundaria, es decir, aquella en la que la elevación de la TA es un signo de otra enfermedad subyacente es más frecuente en niños que en adultos, en los últimos años los pediatras hemos asistido a un aumento progresivo de los casos en los que la elevación de los valores de TA no se asociaba a enfermedad alguna, hablándose entonces de HTA primaria o esencial[2].

LA HTA esencial se caracteriza habitualmente por presentar cifras sólo ligeramente superiores al percentil 95 y suele observarse en pacientes pediátricos con historia familiar positiva de HTA primaria. En las últimas décadas se ha visto un progresivo aumento de casos de HTA esencial asociado al aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños y adolescentes[3].

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) de primer orden que se asocia de forma consistente a todas las posibles manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, especialmente a los accidentes cerebrovasculares.

Correspondencia: Dr. Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.
E-mail: smalaga@hca.es
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 366-371

El objetivo de la presente revisión es analizar las relaciones entre HTA y diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la edad pediátrica.

OBESIDAD E HIPERTENSIÓN

La prevalencia de obesidad en niños y adolescentes está aumentando de forma progresiva, casi exponencial, en todos los países del mundo desarrollado, donde está alcanzando cifras auténticamente epidémicas[4,5].

En nuestro país, datos del estudio EnKid han confirmado una prevalencia de obesidad cercana al 14% en el año 2000[6]. Es más, estas cifras muestran una tendencia ascendente tal como muestran los resultados del estudio multicéntrico AVENA, que ponen de manifiesto que la suma de obesidad y sobrepeso ha aumentado en España desde un 13 a un 35% en varones y desde un 16 a un 32% en mujeres entre el año 1985 y el año 2002[7].

En un estudio reciente de nuestro grupo se ha comparado la prevalencia de obesidad en cinco colegios de enseñanza pública de la ciudad de Oviedo en el año 1992 y el año 2005[8]. En dicho período de tiempo y aplicando el mismo criterio de obesidad para ambas poblaciones, la prevalencia de la misma en niños de 6 a 14 años se ha duplicado (de 4,9% a 8,9%).

El progresivo incremento de la obesidad en niños y adolescentes en los países desarrollados ha llevado asociado un aumento de los valores de TA y por tanto de la prevalencia de HTA y otros FRCV, entre ellos la dislipemia, la insulinorresistencia y el síndrome metabólico. En presencia de estos factores, la TA amplifica su potencial riesgo cardiovascular[9].

La asociación entre obesidad, entendida como un exceso de grasa corporal secundaria a una desproporción entre ingesta y gasto energético, e HTA en niños, ha sido demostrada en numerosos estudios entre diferentes grupos étnicos y raciales, en los que se han visto unos niveles más elevados de TA y/o una mayor prevalencia de HTA en niños obesos que en no obesos.

La evolución clínica de la HTA secundaria a obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de HTA sistólica aislada (sin HTA diastólica) que representaría un estadio temprano de HTA esencial. Las elevaciones de ambas TA, sistólica y diastólica, se producen sobre todo en la HTA secundaria, mientras que la HTA sistólica aislada se ha comprobado que aparece fundamentalmente en la HTA primaria.

En la fisiopatología de la HTA de la obesidad en niños se barajan 3 mecanismos que actúan en combinación: las alteraciones de la función autonómica (hiperactividad del sistema nervioso simpático), la resistencia a la insulina y trastornos de la estructura y función vascular[10].

Los percentiles para categorizar el peso corporal no permiten capturar la relación continua que existe entre adiposidad y TA. Casi sin excepción, la prevalencia de elevación de la TA aumenta con cada incremento sucesivo del percentil de índice de masa corporal (IMC) para edad y sexo, incluso en los rangos normales de IMC. Esta tendencia parece independiente de la maduración física normal. El riesgo de HTA en niños aumenta a lo largo de todo el rango de valores del IMC de manera continua, y no viene definido por un efecto de umbral, es decir, que la prevalencia de HTA aumenta a medida que aumenta el percentil de IMC del P5 al P95. Entre todos los factores clínicos y demográficos analizados, el IMC es el que se asocia más fuertemente a la HTA.

Numerosos estudios de intervención llevados a cabo en niños y adolescentes, demuestran de forma consistente que la disminución de los valores de IMC, conseguidos mediante medidas dietéticas, aumento de actividad física o disminución del número de horas dedicadas a actividades sedentarias, bien de forma aislada o en combinación, consiguen disminuir los valores de TA de los participantes[11-13].

FACTORES INFLAMATORIOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios recientes han demostrado que la aterosclerosis, sustrato anatomopatológico sobre el que se desarrollan todas las diferentes ECV, constituye en realidad un proceso inflamatorio crónico de bajo grado. Diferentes moléculas han sido incorporadas en los últimos años a las anteriormente analizadas como factores de riesgo de esta patología, destacando por su importancia en Pediatría dos de ellas de efectos contrapuestos: la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y la adiponectina[14].

La PCRus, es un reactante de fase aguda que se encuentra consistentemente elevada durante la respuesta inflamatoria al daño tisular o a la infección. La PCR se sintetiza en el hígado y su liberación es estimulada por la interleucina-6 y otras citoquinas proinflamatorias que se producen, entre otros lugares, en el tejido adiposo.

Su concentración puede aumentar hasta 100 veces en la enfermedad aguda, pero en sujetos sanos sus niveles son normalmente indetectables mediante las técnicas habituales. En los últimos años, gracias al desarrollo de tecnologías de elevada sensibilidad, se está consiguiendo determinar niveles de PCR muy inferiores a los anteriormente citados. Esta PCR ultrasensible se ha podido asociar de forma consistente con el desarrollo de todas las posibles manifestaciones de enfermedad cardiovascular.

Los mecanismos de acción de la PCR todavía no está bien estudiados, si bien se cree que la exposición a citokinas proinflamatorias produce una disminución de la respuesta de relajación del endotelio debido a la inhibición de la producción de ON y prostaciclinas, perdiéndose las propiedades del endotelio vascular de vasodilatación, antitrombosis y antiaterogénesis.

La PCR se encuentra además en la pared de los vasos, donde induce la expresión de moléculas de adhesión (selectina-E, VCAM-1, ICAM-1) por células endoteliales y sirve

como quimiotáctico para monocitos, uniéndose a la membrana citoplasmática de las células dañadas y activando el complemento por la vía clásica. Niveles elevados de PCR en sangre y su depósito en las placas de ateroma se relaciona con la inestabilidad de la placa y con la aparición de eventos trombóticos agudos y con un engrosamiento de la íntima de los vasos.

Otras acciones que se atribuyen a la PCR son la regulación de la expresión de receptores de angiotensina 1 e inducción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Esto último, unido a la inhibición de la producción de ON que es capaz de inducir la producción de PCR, explicaría la elevación de la TA, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo, lo cual parece indicar que la PCR podría ser un marcador de riesgo independiente para la HTA.

En ese sentido recientes estudios han confirmado la existencia de una relación modesta, pero independiente, entre los niveles de PCR-us y la incidencia de HTA en pacientes sin otros FRCV clásicos[15-17].

La concentración de PCR en sangre varía dependiendo de muchos factores: edad, sexo, raza, medidas antropométricas, perfil lipídico, hábito tabáquico, actividad física, tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. Independientemente de estos factores, se ha podido demostrar que esta concentración aumenta a medida que se incrementa el IMC[18].

Recientemente, nuestro grupo ha estudiado la prevalencia de los distintos FRCV en una muestra de 459 escolares asturianos. Se ha observado que los participantes obesos presentaban valores significativamente más altos de TAS y de PCR que los participantes no obesos[19].

Asimismo, en pacientes pediátricos con HTA primaria, se ha demostrado la existencia de una correlación significativa independiente con la existencia de signos de daño en órganos diana, concretamente con la existencia de hipertofia de ventrículo izquierdo. En un grupo de 64 pacientes, niños y adolescentes con HTA esencial, aquellos con hipertrofia tenían valores significativamente más altos de IMC, TA sistólica y PCR que aquellos sin hipertrofia de ventrículo izquierdo[20].

El tejido adiposo blanco (TAB), considerado hasta hace poco como un simple reservorio de energía, se está revelando como un sistema de enorme complejidad, con un papel regulador de diversas funciones metabólicas y endocrinas. En particular, se comienza a entender el papel del TAB en los procesos inflamatorios y anti-inflamatorios, mediado por su secreción de distintas substancias, globalmente llamadas adipocitocinas.

En el TAB hay otros tipos de células, además de su constituyente esencial, el adipocito. Existe un número elevado de macrófagos que se correlaciona con el tamaño de los propios adipocitos y del tejido adiposo. Estos producen proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) en cantidad relacionada con su tamaño, lo que parece provocar el reclutamiento de monocitos al TAB. Estos macrófagos producen cantidades significativas de TNF-α y de IL-6.

Por todo ello, el estudio de los productos de secreción del TAB y sus variaciones en diferentes circunstancias constituye un importante objetivo para la comprensión de los mecanismos patológicos y fisiopatológicos asociados a la obesidad.

Entre los productos de secreción del TAB, destaca la adiponectina, que representa el 0,01% del total de proteínas plasmáticas. Sus concentraciones séricas están disminuidas en pacientes obesos, diabéticos tipo 2 y en la enfermedad coronaria y aumentan cuando los individuos obesos pierden peso. La adiponectina se relaciona de forma negativa con los niveles de PCR-us, TNF-α e IL-6. A los niveles elevados de adiponectina se le atribuyen propiedades antiaterogénicas, ya que inhiben la adhesión de monocitos al endotelio inducidos por TNF y la expresión de moléculas de adhesión, al tiempo que inhibe *in vitro* la formación de células espumosas y la proliferación de células musculares lisas. *In vivo* se ha observado que la adiponectina se acumula en la pared vascular tras la disrupción de la barrera endotelial. Todo esto indica que se trata de un factor antiaterogénico endógeno. Los niveles bajos de adiponectina podrían anteceder y predecir diversas patologías, como la DM II y las enfermedades cardiovasculares[21,22].

En un reciente estudio en 41 adolescentes obesos a los que se les realizó un registro ambulatorio continuo de 24 horas de presión arterial (MAPA), se observó una correlación negativa estadísticamente significatica entre los diferentes parámteros de MAPA analizados y los niveles séricos de adiponectina[23].

En un estudio de nuestro grupo realizado en población pediátrica, se compararon 3 grupos de pacientes: un grupo control de pacientes no obesos y no hipertensos, un grupo de pacientes obesos y un grupo de pacientes con HTA; se observó que los pacientes con HTA presentaban valores significativamente más bajos de adiponectina y significativamente más altos de PCR-us que los pacientes del grupo control. Por otro lado, al comparar los pacientes con HTA con los pacientes obesos, se observó que aquellos tenían valores significativamente más bajos de adiponectina, no encontrándose diferencias en los niveles de PCR-us[24].

TENSIÓN ARTERIAL Y SENSIBILIDAD GUSTATIVA A LA SAL

Numerosos estudios dietéticos llevados a cabo en adultos sanos han demostrado una relación directa entre valores de TA e ingestión de sodio en la dieta[25]. En un meta-análisis de estudios realizados en población infantil, se ha confirmado la existencia de una relación significativa entre ingesta de sodio y elevación de la TA[26].

Recientemente se ha estudiado en Gran Bretaña la ingesta de sal en 1.658 niños y adolescentes sanos de 4 a 18 años y se ha analizado su relación con los niveles de TA. La

ingesta de sal, valorada a través de una encuesta dietética de 7 días, se asoció de forma significativa e independiente con los niveles de TA sistólica, incluso tras ajustar las diferencias por edad, sexo, IMC e ingesta de potasio. Un aumento de 1 gramo de sal en la ingesta diaria se asocia a un aumento de 0,4 mmHg de la TA sistólica[27].

La relación entre sensibilidad gustativa salina (percepción gustatoria) y los valores de TA ha sido estudiada desde diferentes puntos de vista, tanto por grupos dedicados a la investigación básica como por grupos dedicados fundamentalmente a la investigación clínica[28].

Existen estudios en animales de experimentación que indican que episodios de deshidratación en épocas fetales condicionan un aumento de la avidez por la sal en la descendencia[29]. Asimismo, estudios en lactantes demuestran que la existencia de vómitos en el primer trimentre de la gestación condicionan un aumento de la preferencia salina[30].

Nuestro grupo ha confirmado que la sensibilidad gustativa a la sal muestra una correlación negativa con la TA sistólica en población pediátrica[31]. Por el contrario, los hijos de sujetos con HTA esencial, incapaces de detectar concentraciones muy bajas de sal, presentaron valores de TA sistólica más elevados[32]. Estos resultados indican una relación funcional entre ambas variables. Puede ser que este diferente comportamiento del umbral gustativo salino esté relacionado con trastornos hidroelectrolíticos sufridos en etapas precoces de la vida[33].

RIESGO CARDIOVASCULAR Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La frecuente observación en pacientes con diabetes tipo 2 de otros FRCV como obesidad, HTA y dislipemia (elevación de triglicéridos con disminución de C-HDL), condujo a la denominación de síndrome plurimetabólico o "síndrome X" a la presencia en el mismo paciente de dichas alteraciones[34].

La existencia de una resistencia periférica a la acción de la insulina se ha postulado como un importante mecanismo patogénico de dicho proceso, pero además diferentes factores hormonales como la leptina, ghrelina y resistina, han sido implicados en el desarrollo de dicho síndrome. Aunque fue inicialmente descrito en pacientes adultos, no es infrecuente que pueda ser detectado en niños[35,36].

En un estudio de nuestro grupo realizado en niños y adolescentes que incluía a 41 individuos obesos y 35 controles no obesos, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 36% en los pacientes obesos. Ningún paciente del grupo control presentaba criterios suficientes para ser etiquetado dentro de dicho síndrome. La presencia de TA sistólica superior al P90 para la edad y el sexo fue el segundo factor más frecuentemente observado tras la presencia de obesidad abdominal en estos pacientes[37].

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia de los niveles bajos de vitamina D como FRCVr y su asociación con valores elevados de TA y resistencia a la insulina. En un estudio realizado en 3.577 adolescentes de edades comprendidas entre los 12 y los 19 años, la presencia de niveles bajos de 25(OH) vitamina D se asoció de forma inversa con los niveles de TA sistólica y de glucosa plasmática, ajustando las diferencias por edad, sexo, raza, IMC y estatus socieconómico[38].

Estudios recientes sobre población adolescente americana, correspondientes a las encuestas nacionales de salud (NHANES) realizadas entre los años 2001-2006, demuestran que los individuos con niveles de vitamina D en el tercil inferior de la distribución, presentan casi el doble de riesgo de sufrir síndrome metabólico (OR 1,71 IC 95%; 1,1-2,65). Además, los niveles de vitamina D se asociaron de forma significativa con diferentes factores relacionados con la existencia de resistencia insulínica como circunferencia abdominal, índice HOMA y TA sistólica, no encontrándose asociación con FRCV inflamatorios, como la PCR-us[39].

Aunque la relación entre vitamina D e HTA abre un interesante campo para el tratamiento y la prevención, son necesarios estudios más amplios antes de efectuar recomendaciones en este sentido[40].

CANALIZACIÓN O *TRACKING*

Se denomina canalización a la tendencia de un individuo para mantener un rango de una determinada variable, relativo a sus compañeros de edad y sexo a lo largo del tiempo. Es este unfenómeno de importancia capital en la práctica pediátrica diaria. Variables tan importantes como el peso y la talla de un niño están sujetas a canalización a lo largo de la infancia.

Estudios de FRCV en la edad pediátrica han demostrado que existe una correlación significativa entre los niveles de colesterol, lipoproteínas y TA encontrados en edades tempranas de la vida con los obtenidos en edades posteriores dentro de los límites de la edad pediátrica. Así, se pone de manifiesto en los resultados de los estudios Muscatine y Bogalusa. Estudios propios realizados en una muestra de escolares de edades comprendidas entre los 6 y 12 años seguidos durante un período de 3 años consecutivos, demostraron la existencia de una canalización significativa, tanto para TA sistólica como para colesterol total[41].

En relación con la obesidad, disponemos de un reciente metaanálisis[42] que incluye 13 estudios de suficiente calidad metodológica publicados en su mayor parte después del año 2001 que en general parecen indicar de forma consistente la existencia de un riesgo aumentado de los jóvenes obesos de covertirse en adultos obesos. No obstante, la variabilidad observada en los diferentes valores predictivos es muy amplia. Por otro lado, el desarrollo de estilos de vida sendentarios al inicio de la edad adulta parece ser un importante factor que modifica dicho riesgo[43], de tal manera que aquellos sujetos que incrmentan su actividad física al pasar de niños a adultos

tenían un riesgo menor de sobrepeso de adultos que aquellos cuya actividad física se mantenía estable en un nivel bajo.

No obstante, algunos estudios presentan resultados de signo contrario. Wiright y colaboradores[44] sólo encuentran existencia de canalización a partir de los 13 años de edad.

Dado que la obesidad supone un importante riesgo de mortalidad futura, y que el IMC tiende a canalizar hasta la edad adulta, es predecible que por primera vez en la historia de la humanidad la presente generación de niños y adolescentes tenga una esperanza de vida menor que la de sus progenitores[45].

Las evidencias disponibles en la actualidad respecto de la canalización de los valores de TA obtenidos en la infancia y la TA en la edad adulta son en general bastante consistentes. Un metaanálisis publicado en 2008[46] que incluyó 50 estudios de cohortes, demostró la existencia de una correlación significativa tanto para la TA sistólica como para la diastólica, con valores menores para esta última (coeficientes de correlación de 0,38 y 0,28, respectivamente). Por otro lado, existen estudios que demuestran que esta canalización está influenciada de algún modo por el sobrepeso o el rápido aumento de peso durante la niñez[47].

Al igual que se ha observado con otros FRCV, se ha demostrado la existencia de canalización de los valores de PCR en niños con los obtenidos en la edad adulta. Juonala y cols.[48] analizaron los valores de PCR en muestras congeladas obtenidas en 1980 en una cohorte de 1.617 sujetos de 3-18 años de edad y se correlacionaron con muestras de los mismos sujetos en el año 2005 y observaron una correlación significativa independiente de los valores de TA, lípidos, insulina y de los índices de obesidad.

En nuestro conocimiento, no existen estudios que analicen la canalización de los niveles de adiponectina de la infancia a la edad adulta.

En conclusión, la HTA esencial es una patología cada vez más frecuente en pediatría y que se diagnostica con mayor frecuencia, debido fundamentalmente al aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en los niños y adolescentes. El conocimiento de nuevos factores de riesgo de tipo inflamatorio que se asocian a otros factores de riesgo clásicos y las interrelaciones fisiopatológicas entre ellos, abre un nuevo campo de estudio y permite una mejor caracterización de nuestros pacientes pediátricos, con el objetivo final de conseguir una disminución de la prevalencia de la HTA esencial del adulto, ya que esta tiene su origen en la infancia en un número muy importante de casos

BIBLIOGRAFÍA

1. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Hypertension. 2004; 44: 387-8.
2. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1219-24.
3. Sinaiko AR. Hypertension in children. N Engl J Med. 1996; 335: 1968-73.
4. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. 2004; 291: 2847-50.
5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. JAMA. 2010; 303: 242-9.
6. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc). 2003; 121: 725-32.
7. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metabol. 2005; 49: 71-6.
8. Martín JJ, Hernández LS, Gonzalez MG, et al. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992-2006. Acta Paediatr. 2008; 97: 955-8.
9. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, et al. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. Circulation. 2007; 116: 1488-96.
10. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res. 2010; 33: 386-93.
11. Figueroa-Colon R, Franklin FA, Lee JY, et al. Feasibility of a clinic-based hypocaloric dietary intervention implemented in a school setting for obese children. Obes Res. 1996; 4: 419-29.
12. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al. Body-fat distribution and changes in the atherogenic riskfactor profile in obese adolescent girls during weight reduction. Am J Clin Nutr. 1994; 60: 54-60.
13. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, et al. Blood pressure in obese adolescents: Effect of weight loss. Pediatrics. 1988; 82: 16-23.
14. Hackman DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. JAMA. 2003; 290: 932-9.
15. Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. Am J Hypertens. 2003; 16: 429-33.
16. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, el al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003; 290: 2945-51.
17. Litwin M, Michałkiewicz J, Niemirska A, et al. Inflammatory activation in children with primary hypertension. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1711-8.
18. Koening W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. Kidney Int. 2003; 63: s58-s61.
19. Alvarez F, Díaz JJ, Riaño I, et al. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en escolares asturianos. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 388-95.
20. Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. Pediatr Cardiol. 2008; 29: 580-4.
21. Pavjani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. Curr Diab Rep. 2003; 3: 207-13.
22. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflamatory disease. Curr opin Lipidol. 2003; 14: 561-6.
23. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, et al. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. Pediatr Res. 2009; 65: 691-5.

24. Labra R, Díaz JJ, Málaga S, et al. Factores de riesgo cardiovascular emergentes en niños hipertensos: Creación de un patrón de riesgo, base de la prevención. Bol Pediatr. 2007; 47: 384.
25. Ducher M, Fauvel JP, Maurin M, et al. Sodium intake and blood pressure in healthy individuals. J Hypertension. 2003; 21: 289-94.
26. Simons-Morton DG, Obarzanek E. Diet and blood pressure in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 1997; 11: 244-9.
27. He FJ, Marrero NM, Macgregor GA. Salt and blood pressure in children and adolescents. J Hum Hypertens. 2008; 22: 4-11.
28. Argüelles J, Diaz JJ, Malaga I, et al. Sodium taste threshold in children and its relationship to blood pressure. Braz J Med Biol Res. 2007; 40: 721-6.
29. Nicolaidis S, Galaverna O, Metzler CH. Extracellular dehydration during pregnancy increases salt appetite of offspring. Am J Physiol. 1990; 258: R281-R283.
30. Leshem M. Salt preference in adolescence is predicted by common prenatal and infantile mineralofluid loss. Physiol Behav. 1998; 63: 699-704.
31. Málaga S, Díaz JJ, Argüelles J, et al. Blood presure relates to sodium taste sensitivity and discrimination in adolescents. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 431-4.
32. Malaga I, Argüelles J, Díaz JJ, et al. Maternal pregnancy vomiting and offspring salt taste sensitivity and blood pressure. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 956-60.
33. Vijande M, Málaga S, Argüelles J, et al. Alteraciones de la sensibilidad gustativa a la sal en hijos de hipertensos. Hipertensión. 2005; 22: 311-7.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med. 1993; 44: 121-31.
35. Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, et al. Metabolic syndrome in youths. Pediatr Diabetes. 2007; 8(Suppl 9): 48-54.
36. Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. Int J Pediatr Obes. 2008; 3(Suppl 2): 3-8.
37. Díaz JJ, Somalo L, Riaño I, et al. Classic and inflammatory cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in obese children and adolescents. Obesity Reviews. 2007; 8(S3): 27.
38. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. Pediatrics. 2009; 124: e371-9.
39. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 225-33.
40. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8: 1599-608.
41. Díaz JJ, Rey C, Braga S, et al. Canalización de colesterol total y lipoproteínas plasmáticas en niños de 9 a 17 años. Estudio longitudinal durante tres años consecutivos. An Esp Pediatr, 1998; S121: 11-22.
42. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. Obes Rev. 2008; 9: 474-88.
43. Kvaavik E, Tell GS, Klepp KI. Predictors and tracking of body mass index from adolescence into adulthood: follow-up of 18 to 20 years in the Oslo Youth Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 1212-8.
44. Wright CM, Parker L, Lamont D, et al. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. BMJ. 2001; 323: 1280-4.
45. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med. 2005; 352: 1138-45.
46. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. Circulation. 2008; 117: 3171-80.
47. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation. 2002; 105: 1088-92.
48. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, et al. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 1883-8.

Guías de Práctica Clínica sobre el manejo del Reflujo Vesicoureteral

C. Loris[1] y Grupo elaborador de la GPC de RVU y GPC de la ITU*

[1]*Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

RESUMEN

Introducción. El RVU constituye un motivo de consulta frecuente. Existen grandes controversias y amplia variabilidad en diversos aspectos del tratamiento y seguimiento. Este problema puede mejorar mediante el desarrollo de GPCs basadas en las mejores pruebas. Su objetivo es ayudar a profesionales y pacientes a la toma de decisiones.

Objetivo. Revisión de recomendaciones de las últimas GPC sobre: indicación del estudio para diagnóstico de RVU, profilaxis antibiótica, elección del tipo de tratamiento del RVU, papel y manejo de la disfunción del tracto urinario inferior (DTUI) y daño renal asociado a RVU y seguimiento del mismo.

Material. Revisión de GPC recientes: GPC-ITU de NICE, GPC-RVU y GPC-ITU de la AENP y GPC-RVU de la AUA.

Conclusiones. La mayoría de las recomendaciones están sustentadas en un bajo nivel de evidencia. Hay pocos ensayos clínicos y trabajos de investigación de calidad. Esto conlleva a que gran parte de las recomendaciones estén basadas en el consenso de los participantes de las GPC.

No obstante a día de hoy tenemos conocimientos y criterios más razonables para seleccionar a los pacientes con riesgos, podemos hacer una medicina más personalizada y con ello reducir el número de exploraciones, restringir tratamientos fútiles y disminuir el grado de ansiedad al conocer mejor el pronóstico del RVU.

Palabras clave: Infección del tracto urinario; Guía de práctica clínica; Profilaxis antibiótica; Reflujo vesicoureteral.

ABSTRACT

Introduction. Vesicoureteral reflux (VUR) is a reason for frequent consultation. There are great debates and wide variability in different aspects of the treatment and follow-up. This problem may be improved through the development of the clinical practice guidelines (CPG) guidelines based on the best tests. Its objective is to help professionals and patients to make decisions.

Objective. Review of the last CPG **recommendations on: i**ndication of the study for the diagnosis of VUR, antibiotic prophylaxis, choice of type of VUR treatment, role and management of the lower urinary tract dysfunction (LUTD) and kidney damage associated to VUR and its follow-up.

Material. Review of recent CPGs: CPG-UTD of NICE, CPG-VUR and CPG-UTD of the Spanish Association of Pediatric Nephrology (AENP) and CPG VUR of the American Urological Association (AUA).

Conclusions. Most of the recommendations are based on a low level of evidence. There are few quality clinical trials and research works. This means that a large part of the recommendations are based on the consensus of the participants of the CPG.

However, at present, we have more reasonable knowledge and criteria to select the patients with risks, to perform a more personalized medicine and thus to reduce the number of studies, restrict futile treatments and decrease the degree of anxiety when knowing the prognosis of VUR better.

Key words: Urinary tract infection; Clinical practice guidelines; Antibiotic prophylaxis; Vesicoureteral reflux.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) ha sido y sigue siendo uno de los principales motivos de asistencia y consulta en los servicios pediátricos y sus áreas específicas así como en cirugía y urología pediátrica. Desde su descubrimiento en

Correspondencia: Dr. César Loris Pablo. Unidad de Nefrología Pediátrica. Planta 4ª. Hospital Infantil. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50006 Zaragoza.
E-mail: cloris@salud.aragon.es
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 372-379

TABLA 1. Grados de recomendación.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. Hay buena o muy buena evidencia para recomendarla.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+. Existe evidencia razonable para recomendarla.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2 ++. Después de analizar las evidencias disponibles con relación a posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+. Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda.
Buena práctica clínica (Consenso)	
√	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor. Opinión alcanzada por consenso. Aspectos clínicos de especial relevancia. Basado en su experiencia. Hace una recomendación o la matiza. Difícil diferenciar del D.

1898 hasta la actualidad, ha habido numerosos estudios, cambios conceptuales y diversas actitudes tanto en el tratamiento como en el seguimiento[1]. Todo ello ha dado lugar a una gran variabilidad en las actuaciones asistenciales. Disminuir la versatilidad y adoptar aquellas medidas que hayan demostrado más efectividad en la población son retos que se plantean en cualquier sistema sanitario. Como ha ocurrido en muchas enfermedades, en el caso del RVU se iniciaron tratamientos empíricos que décadas más tarde han tenido que ser revisados al aparecer nuevos estudios basados en pruebas que ponían en tela de juicio medidas consideradas como dogmas de fe. En este sentido se han desarrollado las Guías de Práctica Clínica (GPC) que tienen como objetivo disminuir esa variabilidad y dar una herramienta a profesionales, pacientes y gestores sanitarios para ayudarles a la elección de aquellas intervenciones que estén justificadas por las mejores pruebas. Hay que resaltar que las GPC son herramientas de ayuda en la toma de decisiones a los profesionales, que en ningún caso son de obligado cumplimiento ni pretenden suplantar la opinión del profesional sanitario que asiste al paciente ni la preferencia de este.

El objetivo de este trabajo va dirigido a revisar algunas de las recomendaciones referentes al RVU en las dos recientes Guías de Práctica Clínica realizadas por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), sobre RVU y sobre la Infección del tracto urinario (ITU)[2,3]. La metodología empleada en la elaboración de estas dos guías de práctica clínica es la que se recoge en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud[4]. Además, se revisan las recomendaciones que sobre los mismos aspectos recomiendan en la reciente Guía de la *American Urological Association* sobre RVU[5], aunque la metodología y los grados de recomendación son distintos de las GPC elaboradas en nuestro medio. Por este motivo, aunque es difícil hacer una comparación, sí merece la pena conocer la opinión de una GPC como la realizada por la *American Urological Association* (AUA).

En este sentido, también se han revisado las indicaciones de estudios por imagen que recomienda la GPC-ITU del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) para diagnóstico de RVU y la profilaxis antibiótica en el RVU[6]. Hay que resaltar que en esta GPC no aparecen grados de recomendación.

Los aspectos seleccionados han sido: indicación del estudio para el diagnóstico del RVU, indicación de profilaxis antibiótica, elección del tipo de tratamiento quirúrgico, papel de la disfunción del tracto urinario inferior y manejo del daño renal asociado.

Los grados de recomendación de las dos GPC de la AENP están basados en las recomendaciones SIGN para estudios de tratamiento y las de Oxford para estudios diagnósticos (Tabla 1).

La GPC-RVU de la AENP hace 45 recomendaciones con los siguientes grados: establece solo dos recomendaciones A, tres de grado B, cinco de grado C, 17 recomendaciones tipo D y, por último, 18 lo fueron por consenso.

Los niveles de recomendación de la GPC-RVU de la AUA son:

- *Standard*: representación de un tratamiento que tiene el máximo de evidencia de su eficacia. Habría poco que dudar o poca flexibilidad para tomar otra decisión.
- *Recommendation*: tiene menos rigidez su aplicación, y aunque haya suficiente evidencia, pero de alta calidad, se puede abogar por una decisión clínica aproximada.

– *Option*: mayor grado de flexibilidad para tomar una decisión. Situación en la que hay una evidencia de igual fuerza y calidad. Aporta más de un enfoque o propuesta, siendo una de ellas o cualquiera de ellas aceptable y justificada en ausencia de una evidencia definitiva con recomendaciones fuertes, por lo que las recomendaciones y decisiones deberán tomarse entre el médico y la familia.

El documento da 36 recomendaciones sobre manejo y tratamiento del RVU, de las cuales 4 tienen el grado *Standard*, 17 el de *Reccomendation* y a *Option* le corresponden 15.

Con esto tratamos de exponer que, a pesar de la gran cantidad de bibliografía existente, los niveles de evidencia no son tan altos como para poder dar unas recomendaciones fuertes, buscadas por el usuario de un documento de este tipo. Por el contrario, encontrará que una gran parte de las recomendaciones están sustentadas en la opinión de expertos.

INDICACIÓN DEL ESTUDIO PARA DIAGNÓSTICO DE RVU

Todavía existe una gran controversia en la literatura sobre a qué pacientes y cuándo se debe practicar el estudio pertinente para diagnosticar un RVU. En los últimos años se ha puesto en tela de juicio la práctica indiscriminada de estudios cistográficos a todos los niños con una ITU o a familiares de pacientes con RVU.

En la GPC-ITU de la AENP se dan las siguientes recomendaciones de iniciar estudio por imagen para el diagnóstico de RVU:

– *No se recomienda la realización rutinaria de cistografía (CUMS, cistografía isotópica o ecocistografía) en niños tras una primera ITU. Se recomienda una indicación selectiva de la cistografía si se da cualquiera de los siguientes criterios (Grado recomendación: D):*
  - *Niño o niña con ITU recurrente.*
  - *Alteraciones en pruebas de imagen previas (ecografía o DMSA).*
  - *Signos de disfunción del tracto urinario inferior.*
  - *Antecedentes familiares de RVU.*

El grado de recomendación que aparece en la GPC-ITU de la AENP es D, lo que quiere decir que no hay mucha evidencia de nivel alto como para poder hacer una recomendación fuerte y segura sobre cuándo o en qué pacientes se debe realizar un estudio cistográfico.

La GPC-RVU de la AUA solamente da recomendaciones para la práctica de estudio cistográfico en aquellos niños con estudio ecográfico prenatal mostrando hidronefrosis o hermanos de niños con RVU. Las recomendaciones que hace son:

– *En niños con hidronefrosis grado 3 y 4, según los criterios de la* Society of Fetal Urology*, hidroureter o una ecografía vesical anormal (fase prenatal tardía o postnatal) o cuando desarrollan una ITU, se recomienda la práctica de una cistouretrografía miccional. (Grado: Recommendation).*
– *En niños con diagnóstico prenatal de hidronefrosis grado 1 o 2, según los criterios de la Society of Fetal Urology, puede optarse por un seguimiento y si tiene una ITU, realizar el estudio para comprobar si existe RVU. Otra opción es realizar estudio el cistográfico en estos pacientes. (Grado: Option).*
– *En hermanos de niños con RVU, se recomienda la realización de un estudio cistográfico (CUMS o cistografía isotópica directa), si hay evidencia de anomalías corticales, asimetría del tamaño renal en ecografía, o si hay una historia previa de ITU. (Grado: Recommendation).*
– *El cribado para RVU de hijos cuyos padres tienen RVU puede hacerse como en el caso anterior. (Grado: Option).*
– *En hermanos de niños con RVU se evaluará la existencia de RVU si tienen ITU. (Grado: Option).*

Ambas GPC coinciden en que pueden ser útiles los estudios cistográficos con menor potencial radiactivo para estudio o control del RVU, salvo que nos interese conocer el estado del tracto urinario inferior, en cuyo caso se utilizará siempre la cistouretrografía miccional.

La GPC-ITU de la NICE da la siguiente recomendación general:

– *No se recomiendan de forma rutinaria los estudios de imagen para detectar RVU en niños que han tenido una ITU.*

El estudio cistográfico lo recomienda en las siguientes situaciones:

– *En niños menores de seis meses:*
  - *Detección de anomalías en ecografía renal o de vías urinarias.*
  - *ITU "atípica" (gravedad clínica-septicemia, alteración flujo urinario, presencia de masa vesical o abdominal, elevación de creatinina plasmática, mala respuesta al tratamiento antibiótico tras 24 horas e ITU por germen distinto a E. coli).*
  - *ITU "recurrente" (dos o más ITUs febriles/pielonefritis aguda, un episodio de ITU febril/PNA y una ITU afebril o más de tres ITUs afebriles).*
– *En niños de tres meses a tres años:*
  - *Presencia de dilatación de vías urinarias en ecografía.*
  - *Alteraciones del flujo urinario.*
  - *ITU por germen distinto de E. coli.*
  - *Historia familiar de RVU.*
– *En niños mayores de tres años:*
  - *No hace ninguna recomendación específica.*

Como puede observarse, aunque existan diferencias entre las tres guías, la tendencia es a individualizar o definir criterios de riesgo y de este modo seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de la exploración, es decir, que haya un rendimiento clínico de la prueba en el sentido de que se les va a ofrecer un beneficio terapéutico, no solo hacer un diagnóstico. Existe evidencia suficiente para saber qué tipo de prueba elegir para descartar o diagnosticar RVU (ecografía, CUMS, DMSA, etc.), pero no tanto como para establecer

indicaciones ante todos los niños con ITU. La mayor parte de las recomendaciones sobre indicación están basadas en consenso o en bajo nivel de evidencia. Esto, seguramente, no resuelve la incertidumbre, pero puede ayudarnos a conocer la situación actual de la evidencia y realizar protocolos o medidas de actuación de forma más personalizada.

INDICACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Desde hace un tiempo está siendo cuestionada la práctica universal de iniciar profilaxis antibiótica a todos los RVU, independientemente del grado, edad o sexo. Las recomendaciones que dan las últimas GPC están basadas en los ensayos clínicos más recientes y ofrecen las recomendaciones siguientes.

En el año 2008, la GPC- RVU de la AENP hizo las siguientes recomendaciones:

– *En los niños y niñas con RVU grado I-III no se recomienda la profilaxis antibiótica de forma generalizada. Sí la recomienda cuando estos pacientes tienen ITU recurrentes a la vez que se aconseja investigar la existencia de disfunción del tracto urinario inferior.*
– *En niños y niñas con RVU IV-V, se recomendaba la profilaxis antibiótica durante un periodo mínimo de un año o hasta el primer control cistográfico que se realice y en función del resultado modificar la indicación. En el caso de presentar ITU recurrente durante el mismo o posteriormente estaría indicada la corrección quirúrgica o la búsqueda y tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior.*

Durante la realización de la GPC-ITU de la AENP aparecieron nuevos EC que hicieron cambiar algo las recomendaciones.

La citada guía finalizada en mayo de 2011, tras revisar los últimos ensayos clínicos aparecidos desde la finalización de la GPC-RVU de la AENP hace las siguientes recomendaciones:

– *Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en las niñas con RVU grados III-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico. (Recomendación B).*
– *Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en niños con RVU grados IV-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico. (Consenso del grupo elaborador: √).*
– *No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en los niños con RVU grados I-III, ni en niñas con RVU grados I-II. (Recomendación A).*

Este cambio en la GPC-RVU de la AENP ha sido realizado en base a los hallazgos del EC sueco, *The Swedish Reflux Trial in Children*[8,9]. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, en donde se incluyeron pacientes con una edad entre 1 y 2 años y con RVU grado III-IV. Es un estudio abierto prospectivo y multicéntrico, donde los pacientes fueron aleatorizados a tres opciones de tratamiento: profilaxis antibiótica, tratamiento endoscópico o vigilancia como único tratamiento. El estudio demuestra que tanto la profilaxis como el tratamiento endoscópico disminuyen de forma significativa la tasa de recurrencias de la ITU febril y de las cicatrices en las niñas, con respecto a la vigilancia solamente. En los varones las recurrencias y la aparición de nuevas cicatrices son muy poco frecuentes y en el estudio no se encontraron diferencias.

Las recomendaciones sobre profilaxis en niños/niñas con RVU según la GPC-RVU de la AUA son:

– *Mayores de 1 año:*
  - *La profilaxis antibiótica puede considerarse como tratamiento en niños y niñas con RVU y una 1ª ITU. (Grado: Option) (No hace diferencias entre niños/niñas ni grado de RVU).*
  - *No tratamiento. Observación y tratamiento precoz de cada ITU en niños/niñas con RVU en ausencia de disfunción del tracto urinario inferior, ITU recurrente o daño renal. (Grado: Option) (No hace diferencias entre niños/niñas ni grado de RVU).*
– *Menores de 1 año:*
  - *Se recomienda profilaxis antibiótica en niños y niñas < 1 año de edad con RVU e ITU. (Grado: Recommendation) (No hace diferencias entre niños/niñas ni grado de RVU).*
  - *Se recomienda profilaxis antibiótica en niños/niñas < 1 año con RVU grado III-V sin ITUs diagnosticados por cribado prenatal ecográfico. (Grado: Recommendation).*
  - *El tratamiento profiláctico puede ser ofrecido a niños con RVU grado I-II sin ITU diagnosticados por cribado y sin ITU. (Grado: Option).*

La GPC-ITU de la NICE no recomienda la profilaxis antibiótica de forma indiscriminada en el RVU.

La diferencia entre las guías estriba fundamentalmente en que la GPC-RVU de la AUA deja abierta la opción de tratar a todos los niños y niñas con RVU independientemente de la edad, sexo o grado de RVU. Por el contrario, la GPC-RVU de la AENP recomienda la elección en dependencia de grado de RVU y sexo, edad, ITU recurrente o signos de disfunción del tracto urinario inferior.

Una revisión sistemática reciente de la *Cochrane library*[10] concluye que el uso prolongado de profilaxis antibiótica en niños con RVU tiende a reducir el número de ITUs, aunque el resultado no fuera estadísticamente significativo. Por otra parte, encuentra que la profilaxis antibiótica reduce modestamente el riesgo de daño renal, produce pocos efectos adversos pero multiplica por tres el riesgo de desarrollar resistencias bacterianas.

ELECCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO DEL RVU

Ante el diagnóstico inicial de RVU se plantea la disyuntiva de iniciar un tratamiento llamémosle conservador (ob-

servacional o asociado a profilaxis) o iniciar un tratamiento quirúrgico (las técnicas clásicas de reimplantación o las más modernas de inyección subendoscópica de diversas sustancias).

La GPC-RVU de la AENP da la siguiente recomendación general para cualquier tipo de RVU:

– *El tratamiento observacional/conservador debe considerarse el modelo terapéutico de elección inicial, ya que el tratamiento quirúrgico no ofrece beneficios adicionales destacables. (Grado de recomendación: A).*

La GPC-RVU de la AUA, aunque no se cuestiona directamente esto, da las siguientes recomendaciones como forma de iniciar el tratamiento:

– *Considerar tratamiento conservador (profilaxis antibiótica) en niños con RVU e historia de ITU en ausencia de disfunción vesical/intestinal. (Grado: Option).*
– *Considerar el tratamiento conservador (solo observación) en niños con RVU en ausencia de signos de disfunción vesical/intestinal, ITUs recurrentes o daño renal. (Grado: Option).*
– *La intervención quirúrgica (reimplantación o métodos endoscópicos) pueden ser indicados para corregir el RVU. (Grado: Option).*

A juicio del grupo elaborador de la GPC-RVU de la AENP, hay evidencia suficiente como para recomendar inicialmente un tratamiento conservador, con o sin profilaxis antibiótica, mientras que la GPC-RVU de la AUA hace unas recomendaciones, que podríamos llamar a "gusto de todos", y deja abierta todas las opciones posibles, aunque de su lectura se desprende un mayor peso a la recomendación de un tratamiento "conservador".

Sin embargo, hay situaciones en las que se plantea el cambio de enfoque terapéutico. Obviamente, este cambio se refiere a plantear una indicación de tipo quirúrgico o endoscópico. Las recomendaciones de la GPC- RVU de la AENP son las siguientes:

– *Se recomienda cambiar la elección terapéutica inicial en los casos de ITU recurrente febriles. (Grado recomendación: B).*
– *Ante el fracaso del tratamiento inicial, debe ofrecerse información exhaustiva sobre las opciones terapéuticas a los pacientes y a sus padres, abundando en la posibilidad de la resolución espontánea del RVU y del alto porcentaje de resolución del RVU mediante tratamiento endoscópico. Además, debería explicarse que la resolución del RVU no influye en la aparición del daño renal con complicaciones graves. (Grado recomendación: D).*

La definición de ITU recurrente viene recogida en la GPC-ITU de la NICE: niños que presentan dos o más ITUs febriles, niños con más de una ITU febril y una afebril y niños con tres o más ITUs afebriles.

Además, previamente a este tipo de intervenciones debemos plantearnos la posibilidad de la existencia de signos de disfunción del tracto urinario inferior por lo que la GPC-RVU de la AENP propone:

– *Se deben realizar estudios urodinámicos a aquellos pacientes con RVU en los que se detecten anomalías vesicales o miccionales funcionales en la anamnesis o en el estudio ecográfico o cistográfico, y en algunos casos en los que fracase el tratamiento quirúrgico. (Grado recomendación: D).*

La GPC-RVU de la AUA hace las siguientes recomendaciones sobre cuándo se debe plantear el cambio de tratamiento inicial.

– *En mayores de 1 año:*
  - *ITU febril en el curso de tratamiento con profilaxis antibiótica (Breaktrhough ITU). Teniendo en cuenta además el grado de RVU, grado de daño renal, y la presencia de signos de disfunción vesical o intestinal, así como las preferencias de los padres.(Grado: Recommendation).*
  - *En pacientes que están en tratamiento con profilaxis antibiótica y que presentan ITU febril se considerará la intervención quirúrgica, reimplantación ureteral o la inyección endoscópica.(Grado: Recommendation)*
  - *Pacientes que estaban sin tratamiento profiláctico, pero tienen una ITU febril, iniciarlo. (Grado: Recommendation).*
  - *Pacientes en tratamiento profiláctico que tienen una ITU febril, pero sin daño renal, pueden continuar con otro antibiótico distinto. (Grado: Option).*

Hay coincidencia entre ambas guías en que el motivo más importante para hacer un cambio de tratamiento conservador a intervencionista, es la ITU recurrente según viene definida en la GPC-ITU de la NICE, o como ITU febril en el curso de tratamiento profiláctico según la GPC-RVU de la AUA. Teniendo en cuenta siempre la posible existencia de signos clínicos de disfunción del tracto urinario inferior.

En cuanto al tipo de intervención, las recomendaciones de GPC-RVU de la AENP eran:

– *Cuando está indicado el tratamiento quirúrgico, se recomienda la técnica endoscópica como primera opción terapéutica. (Grado recomendación: D).*
– *En la técnica endoscópica es indiferente el tipo de sustancia a inyectar, entre las diferentes que existen en el mercado, respecto a la resolución del RVU o la aparición de complicaciones. (Grado recomendación: D).*

La GPC-AUA no se decanta por ninguna de las dos intervenciones. Dice lo siguiente:

– *La intervención quirúrgica del RVU, puede ser mediante método de reimplantación abierto o métodos endoscópicos. (Grado: Option)*

Nuestra guía recomienda, aunque con bajo nivel de evidencia, la opción de corregir el RVU mediante endoscopia, mientras que la GPC-RVU de la AUA deja libertad de opción para elegir cualquier tipo de tratamiento. Son necesarios

más ensayos clínicos de calidad para poder tener pruebas suficientes del beneficio de los métodos endoscópicos.

PAPEL Y MANEJO DE LA DISFUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DTUI)

En el RVU primario del niño se han descrito otros factores, como por ejemplo alteraciones en la función de la vejiga que, asociadas o no a la anomalía de la unión ureterovesical, podrían tener un papel importante en su etiopatogenia así como un efecto negativo en la resolución espontánea del RVU. Las recomendaciones de la GPC-RVU de la AENP en este sentido son:

- *El tratamiento de cada niño debe ser individualizado en función del patrón miccional y se recomienda realizar un tratamiento conductual y/o farmacológico. (Grado recomendación: D).*
- *Se deben realizar estudios urodinámicos a aquellos pacientes con RVU en los que se detecten anomalías vesicales o miccionales funcionales en la anamnesis o en el estudio ecográfico o cistográfico, y en algunos casos en los que fracase el tratamiento quirúrgico. (Grado recomendación: D).*

Las recomendaciones de la GPC-RVU de la AUA utilizan el término *Bladder Bowel Dysfunction* (BBD) para englobar trastornos de llenado o vaciado: vejiga hiperactiva, urgencia miccional, retencionistas, junto a patrón anormal de estreñimiento y encopresis.

Las recomendaciones que hacen son:

- *Investigar sobre la existencia de síntomas clínicos de BBD en la evaluación inicial del RVU (incluyendo incremento de la frecuencia urinaria, urgencia, hábito retencionista, escapes de orina diurnos, dolor perineal o en pene, maniobras o posturas dirigidas a evitar la micción y estreñimiento/encopresis. (Grado: Standard).*
- *Si existen síntomas de BBD, hacer tratamiento preferiblemente antes del inicio de cualquier tipo de intervención quirúrgica. Hay datos insuficientes para recomendar un régimen de tratamiento específico para BBD, pero posibles opciones de tratamiento incluyen: terapia conductual, biofeed-back, medicación anticolinérgica, alfa-bloqueantes y tratamiento del estreñimiento. Se recomienda monitorizar la respuesta al tratamiento para determinar si el tratamiento debe ser mantenido o modificado. (Grado: Recommendation).*
- *La profilaxis antibiótica es recomendada basada en la incidencia más elevada de ITU en niños con BBD hasta que este se resuelva. (Grado: Recommendation).*

El grupo elaborador de la GPC-RVU de la AENP expresa su opinión basada en los bajos niveles de evidencia que se obtuvieron.

Aunque los estudios que describen la asociación entre el RVU y la disfunción vesical en los niños mayorcitos son numerosos, no hemos encontrado ninguno que demuestre con un grado suficiente de evidencia que la disfunción vesical sea un factor favorecedor del reflujo, que reduzca la probabilidad de curación espontánea del mismo o que el tratamiento de estas disfunciones facilite su curación. Ello se debe a que la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes en cuanto a las características del reflujo y al tipo de tratamiento seguido (medidas higiénico-dietéticas, profilaxis antibiótica, anticolinérgicos, etc.). Por otro lado, en la mayoría de los estudios estos pacientes son tratados con anticolinérgicos, sin que se pueda valorar la historia natural del reflujo ni el efecto de la disfunción sobre el inicio y la evolución del mismo.

Son necesarios nuevos estudios que expliquen con mayor exactitud cuál es la verdadera relación entre estas tres variables. Dichos estudios deberán buscar, además, si existe algún lazo de unión entre las disfunciones detectadas en los primeros meses de la vida y las halladas en los niños más mayores.

En la GPC-RVU de la AUA el grupo elaborador aun reconociendo la falta de estudios de calidad, hace unas recomendaciones fuertes mediante consenso, dándole una gran importancia a este factor.

En ausencia de unos ensayos clínicos de calidad, existe unanimidad en reconocer el importante papel que puede jugar este factor en todo el proceso de ITU, evolución del RVU y sus consecuencias.

DAÑO RENAL ASOCIADO A RVU Y SEGUIMIENTO DEL MISMO

Hoy día la problemática del RVU se ha desplazado más a la presencia de daño renal permanente acompañante que al RVU. No entramos en la discusión si el daño renal puede ser congénito, adquirido tras ITU o una mezcla de ambos. El objetivo del diagnóstico y seguimiento es detectar precozmente las complicaciones con el fin de evitar o enlentecer la progresión del daño renal. El RVU porsí mismo no parece ser un buen marcador de riesgo de desarrollar un daño renal ya que su presencia no asegura que exista una lesión renal ni su ausencia la descarta. No obstante, sí parece existir una relación significativa entre el grado de RVU y la presencia de daño renal, como se ha deducido de las revisiones sistemáticas realizadas para la elaboración de la GPC de RVU e ITU de la AENP. Los estudios analizados refieren que las cicatrices renales están presentes en aproximadamente la mitad de los niños con RVU de grado igual o superior a III. En niños con RVU grado III-V el riesgo de lesión renal es 4-6 veces mayor que en los que tienen un RVU grado I-II y 8-10 veces mayor que en los que no tienen RVU.

Las recomendaciones que da la GPC-RVU de la AENP sobre la detección de daño renal al respecto son:

- *Los pacientes con RVU primario congénito y sospecha de displasia renal asociada deben recibir estricta vigilancia, ya que parecen presentar más complicaciones a largo plazo. (Grado recomendación: consenso: √).*

– *Se recomienda la realización de gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc99m (DMSA) para el diagnóstico de cicatrices renales. (Grado recomendación: A).*
– *En los niños menores de un año de edad con RVU grave y nefropatía por reflujo se recomienda la determinación de creatinina plasmática, ya que, cuando es superior a 0,6 mg/dl, puede constituir un indicador de progresión a IRC. (Grado recomendación: C).*
– *En los niños con RVU grave y nefropatía reflujo se recomienda la valoración del nivel inicial del aclaramiento de creatinina y proteinuria, ya que, cuando los valores de aclaramiento de creatinina son inferiores a 40 ml/m/1,73 m^2 y el cociente proteinuria/creatinina urinaria mayor de 0,8, constituyen marcadores de riesgo de progresión a IRT. (Grado recomendación: C).*
– *Se recomienda la determinación de la tensión arterial, creatinina plasmática, filtrado glomerular, proteinuria, microalbuminuria, alfa-1-microglobulina y osmolalidad máxima en orina como marcadores de daño renal y/o indicadores de su progresión. (Grado recomendación: Consenso √).*

En cuanto al seguimiento posterior:

– *En niños y niñas con daño renal permanente bilateral y grave (tipo 3-4 de Goldraich) se recomienda control de tensión arterial y búsqueda de proteinuria cada 6 meses. En los casos de afectación unilateral o leve (tipo 1-2 de Goldraich), con periodicidad anual. Si existe deterioro de la función renal será controlado de acuerdo con los protocolos del servicio a este respecto. (Grado recomendación: Consenso √).*
– *En adolescentes embarazadas con nefropatía cicatricial deben realizarse controles periódicos para la detección precoz de bacteriuria y complicaciones materno-fetales (anomalías de la tensión arterial durante la gestación, deterioro de la función renal, retraso de crecimiento intrauterino, pérdida fetal o parto prematuro). (Grado recomendación: Consenso √).*
– *Los varones requieren una mayor vigilancia de la función renal y de la tensión arterial en la adolescencia. (Grado recomendación: Consenso √).*

Las recomendaciones de la GPC-RVU de la AUA son las siguientes:

– *Inicialmente al diagnóstico de RVU:*
  - *Todo niño con RVU en el diagnóstico inicial será evaluado peso, talla, tensión arterial, así como creatinina plasmática si existe daño renal cortical. (Grado: Standard).*
  - *Se recomienda practica de análisis de orina para detectar proteinuria. (Grado: Recommendation).*
  - *Se recomienda determinación de creatinina plasmática para establecer el nivel de filtrado glomerular estimado como referencia para futuros controles. (Grado: Option).*
  - *Una gammagrafía renal con DMSA puede ser realizado para valorar las posibles cicatrices renales y la función. (Grado: Option).*
– *En cuanto al seguimiento:*
  - *La evaluación clínica general, incluyendo monitorización de tensión arterial, peso y talla, es recomendable anualmente. (Grado: Recommendation).*
  - *Ecografía renal es recomendada cada 12 meses para monitorizar el desarrollo renal y las cicatrices renales. (Grado: Recommendation).*
  - *Una gammagrafía renal con DMSA puede ser considerada en el seguimiento de los niños con RVU para detectar nuevas cicatrices, especialmente tras ITU febril. (Grado: Option).*
  - *Si existe daño renal, se recomienda anualmente el control de la tensión arterial y detección de proteinuria. (Grado: Recommendation).*
  - *Se recomienda que los aspectos relacionados con la evolución a largo plazo de posible hipertensión arterial, particularmente durante el embarazo, pérdida de función renal, ITUs recurrentes, RVU en sus hermanos o posibles hijos, sean debatidos con la familia y se comuniquen a los niños a la edad apropiada. (Grado: Recommendation).*

Salvo pequeñas diferencias, ambas guías establecen la importancia del daño renal y su seguimiento a largo plazo de aquellos pacientes en los que se detecte daño renal, sobre todo en los que este es bilateral.

El pronóstico de la función renal y la hipertensión arterial en general se relaciona con la presencia de un daño grave y/o bilateral, tanto en el momento del diagnóstico como a los años de evolución, y que la persistencia del RVU por sí mismo no parece ser un factor de riesgo. Sin embargo, no existen datos fidedignos sobre la frecuencia de la IRC secundaria al daño renal adquirido, provocado por la ITU (nefropatía cicatricial adquirida), o al daño renal congénito (nefropatía congénita).

COMENTARIOS

Las recomendaciones de las guías elegidas son fruto de la revisión sistemática de muchos trabajos, muy heterogéneos, de calidad variable, pero que traducen el grado de incertidumbre médica en que nos encontramos.

Hemos tratado de recoger las diferencias y similitudes de las mismas sobre algunos aspectos frecuentes, y como se puede ver, son más los puntos que nos unen de los que nos separan a pesar de ser guías realizadas en distintos medios, y con metodología diferente.

La polémica sobre cualquier aspecto del RVU sigue y va a seguir durante bastante tiempo. La toma de decisiones basadas en buenas pruebas o evidencias contundentes, puede tardar, si es que llega alguna vez, pero a día de hoy tenemos conocimientos y unos criterios más razonables para

seleccionar a los pacientes con riesgos, podemos hacer una medicina más personalizada y con ello reducir el número de exploraciones y sus efectos adversos a muchos niños, restringir tratamientos fútiles y disminuir el grado de ansiedad al conocer mejor el pronóstico del RVU.

Hay motivos suficientes para desplazar al RVU del centro de atención ante niños con ITU o dilataciones del tracto urinario, el "paradigma reflujocéntrico"[11]. Pasar de la detección y tratamiento del RVU como eje sobre el que gire toda la estrategia de diagnóstico y seguimiento de la ITU, a otra basada en la posibilidad de detectar o evitar las consecuencias del daño renal e hipertensión arterial, en donde el papel del RVU sería uno más de los factores, entre otros, como la DTUI, las características del germen, las del huésped y su dotación genética.

De forma similar ha aparecido el paradigma *top down* que dirige la atención a buscar niños con daño renal como primera actuación ante una ITU febril y, si hay afectación renal, investigar la existencia de RVU[12].

No debemos olvidar que la gran mayoría de los RVU diagnosticados son de grados I-III, con una alta posibilidad de curación espontánea.

***GRUPO ELABORADOR DE LA GPC DE RVU Y GPC DE LA ITU**

Ramón Carlos Areses Trapote. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Donostia. San Sebastián.* **José Antonio Castillo Laita**. *Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud de Fuentes de Ebro. Fuentes de Ebro. Zaragoza.* **Joaquín Escribano Subías**. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Sant Joan Reus. Reus.* **Gloria María Fraga Rodríguez**. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario de Sant Pau. Barcelona.* **Ángeles García Díaz**. *Enfermera. Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Materno-Infantil. Zaragoza.* **Susana García Rodríguez**. *Farmacéutica. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.* **César Joaquín García Vera**. *Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza.* **Andrés Gómez Fraile**. *Médico Especialista en Cirugía Pediátrica. Hospital Doce de Octubre. Madrid.* **Juan David González Rodríguez**. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.* **Jesús Gracia Romero**. *Médico Especialista en Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Materno-Infantil. Zaragoza.* **Juan Ignacio Martín Sánchez**. *Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.* **Carlos Ochoa Sangrador**. *Médico Especialista en Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.* **Lidia Rocha Gancedo.** *Enfermera. Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Materno-Infantil. Zaragoza.* **Luis Miguel Rodríguez Fernández**. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.***Teresa Serrano Frago**. *Enfermera. Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Materno-Infantil. Zaragoza.* **Blanca Valenciano Fuente**. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.*

César Loris Pablo. *Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Materno-Infantil. Zaragoza.*

BIBLIOGRAFÍA

1. King LR. The development of the management of vesicoureteric reflux in the USA. BJU Intern. 2003; 92(Suppl 1): 4-6.
2. Guía de Práctica Clínica. Manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Coordina y edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud como Secretaría de GuíaSalud. Diciembre de 2008.
3. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Coordina y edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud como Secretaría de GuíaSalud. Mayo de 2011. En prensa.
4. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud I+CS; 2007.
5. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol. 2010; 184: 1134-44.
6. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol. 2010; 184: 1145-51.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London: RCOG Press; 2007.
8. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern. J Urol. 2010; 184: 286-91.
9. Brandström P, Neveus T, Sixt R, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage. 2010; 184: 292-7.
10. Nagler EVT, Williams G, Hodson EM, et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux (Review). Cochrane Database of Systematic reviews 2011. Issue 6. Art. No.: CD001532. Accesible en http://www.thecochranelibrary.com
11. Fernández JM, Málaga S. ¿Es posible cambiar el paradigma reflujocéntrico? Evid Pediatr. 2006; 2: 17-20.
12. Herz DB. The Top-Down Approach: An expanded Methodology. J Urol. 2010; 183: 856-7.

El receptor infantil de donante vivo

M. Navarro Torres, L. Espinosa Román

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz de Madrid.

RESUMEN

La esperanza de vida del niño con enfermedad renal terminal (ERT) depende de un trasplante funcionante (trasplante 63 años frente a diálisis 37 años).

El receptor pediátrico es muy adecuado para un injerto de donante vivo y las contraindicaciones son muy escasas. La posibilidad de evitar la diálisis, elegir el momento del trasplante, proporcionar una buena masa renal, con mínimo tiempo de isquemia fría y mejores identidades en muchos casos hacen del trasplante de donante vivo una elección idónea.

La supervivencia del injerto de donante vivo a largo plazo es significativamente mejor que la de donante cadáver (donante vivo 81,3% frente a donante cadáver 60,8% a 10 años).

La vida media calculada de DONANTE VIVO en receptores entre 2-5 años es de 27 años, por lo que es el donante idóneo en menores de 5 años.

Los adolescentes (12-17 años) tienen excelente supervivencia del injerto precoz, pero la peor de todas las edades a largo plazo. El mal cumplimiento terapéutico se asocia a episodios tardíos de rechazo y representa el mayor factor de riesgo de pérdida del injerto en todas las series publicadas. A pesar de todo, el trasplante con donante vivo prediálisis tiene una supervivencia del injerto a 10 años del 70%.

Los resultados con donante vivo no emparentado en receptores pediátricos son de difícil interpretación.

Palabras clave: Trasplante renal pediátrico; Donante vivo.

ABSTRACT

The most important factor in life expectancy for children on renal replacement therapy (RRT) is to have a functioning graft when they reach adulthood (63 years on transplantation vs 37 years on dialysis)

The pediatric recipient is very suitable for living donor transplantation (LDT), with few contraindications. There are several reasons that make LDT the most recommended RRT in children: pre-emptive transplant avoiding dialysis, good renal mass, minimal cold ischemia time, better HLA-matching and the possibility to program the time of surgery.

Long term graft survival in LDT is significantly better than in cadaveric donor transplantation (CDT) (81.3% LDT vs 60,8% CDT at 10 years follow-up). Calculated half-life graft survival for recipients aged 2-5 years reaches 27.5 years in some series, making LDT the ideal option for these children.

Adolescent recipients (12-17 years) have an excellent early graft survival, but the worst long term outcome compared with the rest of pediatric population. However, pre-emptive LDT has a 70% of graft survival at 10 years. Late rejections episodes associated with non-adherence factors are found in all series.

Unrelated LDT in pediatric recipients' outcome remain unclear.

Key words: Pediatric kidney transplantation; Live donor.

EVOLUCIÓN DEL RECEPTOR INFANTIL DE TRASPLANTE RENAL EN LA EDAD ADULTA

La supervivencia del paciente pediátrico con enfermedad renal terminal (ERT) en tratamiento sustitutivo se ha incrementado de forma continua en las últimas dos décadas acercándose al 80% a 20 años[1]. La mortalidad a largo plazo se produce preferentemente por complicaciones infecciosas o cardiovasculares (40 a 50%) y tanto la hipertensión ar-

Correspondencia: Dra. Mercedes Navarro Torres. Hospital Universitario La Paz. Servicio de Nefrología Pediátrica. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
E-mail: mnavarro.hulp@salud.madrid.org
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 380-387

terial como periodos prolongados de diálisis son factores de riesgo[1].

Un estudio reciente, basado en datos del Registro ERA-EDTA, encuentra un incremento de adultos jóvenes que recibieron terapia renal sustitutiva en la edad pediátrica, pasando de 71 por millón de población (pmp) > 18 años en 1985 a 116 pmp en 2004. En este grupo de pacientes, la expectativa de vida para los que alcanzan la edad adulta con un trasplante renal funcionante es de 63 años, frente a 38 para los que permanecieron en diálisis[2].

Los efectos negativos que la ERT tiene en estos pacientes también afectan a su capacidad cognitiva y su desarrollo educacional, siendo de nuevo los periodos acumulativos de diálisis los que mayores efectos negativos conllevan[3]. Estudios de inteligencia, memoria, habilidades motoras y resultados académicos de niños con IRC en pre-diálisis, muestran resultados significativamente inferiores cuando se comparan con sus hermanos[4]. El trasplante renal funcionante puede revertir estas alteraciones del desarrollo cognitivo e intelectual si se realiza prediálisis o precozmente tras iniciar la diálisis, favoreciendo el desarrollo cognitivo, la vida académica y la calidad de vida en la edad adulta del niño con enfermedad renal terminal[5-7]. El bienestar psicológico de estos adultos jóvenes también está unido a tener un trasplante renal funcionante[8].

Están ampliamente documentados los beneficios que el trasplante renal tiene en el niño con enfermedad renal terminal. Debe ser lo más precoz posible, a poder ser prediálisis y con el tipo de órgano que proporciona la mejor vida media calculada.

DONANTE VIVO FRENTE A DONANTE CADÁVER EN EL NIÑO

Los niños precisan una masa renal idónea que asegure una buena función renal necesaria para una supervivencia prolongada del injerto y para su crecimiento longitudinal. Las donaciones de riñón de cadáver han cambiado ostensiblemente en los últimos 10 años, existiendo un porcentaje cada vez menor de donantes idóneos (> de 6 años y < de 35) años, y un incremento mayor de donantes añosos o con criterios expandidos. Según los datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT) española, en el último año sólo el 2,5% de los donantes son < de 15 años, por lo que cada vez es más difícil poder trasplantar a un niño con un donante idóneo de cadáver, especialmente cuando se trasplantan con donantes menores de 15 años.

En nuestro Servicio, la edad media de los donantes de cadáver ha disminuido progresivamente, siendo de 5,6 ± 3 años (mediana 5 años) en los dos últimos 4 años (Fig. 1), donantes que al tener una menor masa renal pueden influir en la supervivencia a largo plazo del injerto.

Por tanto, el trasplante renal pediátrico necesita incorporar el donante vivo, emparentado, no emparentado, y el AB0 incompatible en casos seleccionados.

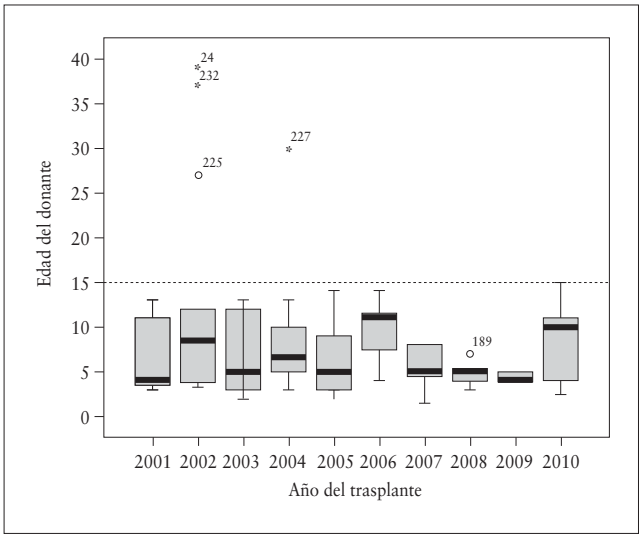


FIGURA 1. Edad de los donantes de cadáver en el Hospital Infantil La Paz en la última década.

Las ventajas del riñón de donante vivo son múltiples:

- Posibilidad de trasplante pre-diálisis.
- Elección del momento idóneo para el trasplante.
- Buena masa renal.
- Tiempo mínimo de isquemia fría.
- Donante emparentado con 3 ó más identidades HLA donante-receptor en caso de los padres.
- Mejor supervivencia del injerto a largo plazo.

A pesar de las ventajas evidentes de un riñón de donante vivo, los datos del 2008-2010 demuestran que la utilización de estos donantes para trasplante renal pediátrico es muy variable según los diversos países (Fig. 2) (Tabla 1)[9-12].

El mayor inconveniente para su utilización serían los riesgos potenciales que puedan existir para el donante. Existen hoy día suficientes estudios que demuestran que no hay riesgo evidente de pérdida acelerada de la función renal, ni menor disminución en las expectativas de vida[13].

Es, por tanto, una primera opción que debe ofrecerse al niño con ERC terminal como tratamiento sustitutivo.

REQUISITOS DEL RECEPTOR

Los requisitos son los mismos que para el trasplante de cadáver, sin embargo, existen peculiaridades específicas para recibir un órgano de donante vivo. El receptor y el donante han de tener una prueba cruzada negativa, que asegura la viabilidad inmunológica del trasplante.

Contraindicaciones absolutas son las enfermedades de base que recidivan en el riñón trasplantado y condicionan un alto riesgo de pérdida del injerto (oxaloxis, síndrome hemolítico urémico atípico con riesgo de recidiva, etc.). El síndrome nefrótico corticorresistente en sus formas genéticas no es una contraindicación, dada la escasa frecuencia de recidiva. Sin embargo, el síndrome nefrótico corticorresistente

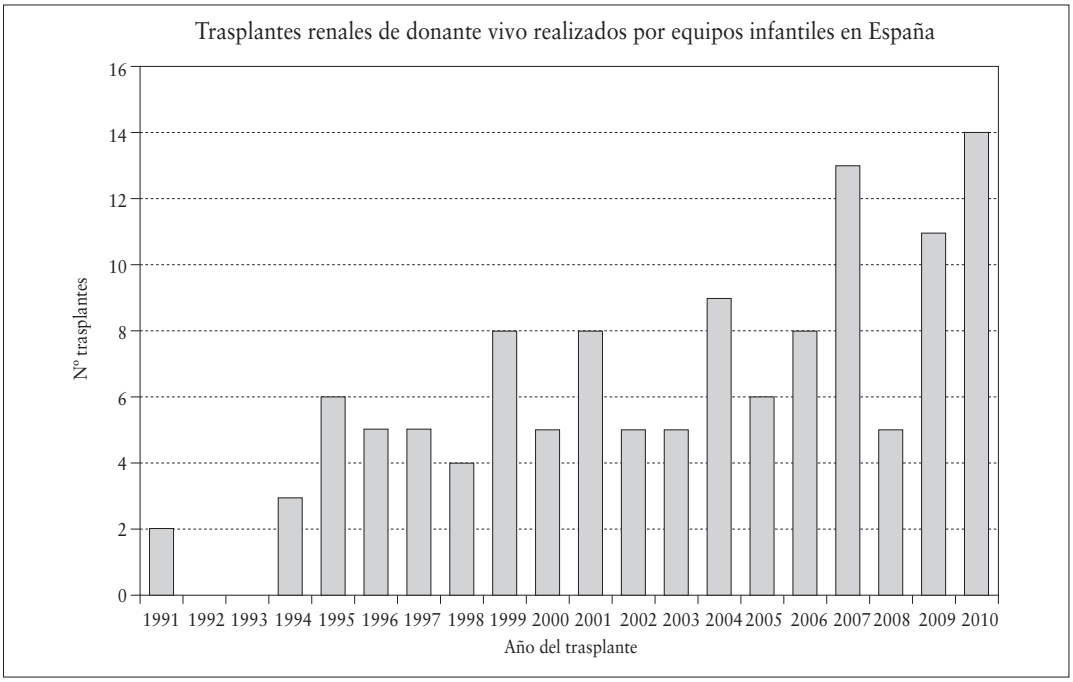


FIGURA 2. Número absoluto de trasplantes renales de donante vivo realizados en Unidades Pediátricas en España.

no genético, con GESF, es una contraindicación relativa por el alto porcentaje de recidiva en el injerto, aunque la supervivencia del injerto puede ser similar a pacientes sin GESF[14].

La incompatibilidad de grupo ABO no es actualmente una contraindicación, ya que puede realizarse el trasplante si se lleva a cabo un protocolo específico de preparación previa para el trasplante[15].

El incumplimiento terapéutico en la fase prediálisis y diálisis puede ser una contraindicación temporal para el trasplante de donante vivo, si es reiterativo y grave. El mayor riesgo de pérdida de injerto por mal cumplimiento está en los mayores de 12 años (2% entre 10-14 años frente a un 0,9% en < 10 años; p<0,001) según el registro UNOS-USA. Este factor negativo incide en las curvas de supervivencia del injerto que en los adolescentes son muy inferiores al resto de las edades pediátricas[16].

Es obligado, por tanto, tener en cuenta este factor a la hora de proceder a la elección de un donante vivo para este grupo de edad de mayor riesgo.

INFORMACIÓN. ELECCIÓN DEL DONANTE

Información

Los donantes potenciales para el receptor pediátrico son en el 80% de los casos los padres en EE.UU.[17] y hasta el momento actual el 100% en nuestro Servicio. Esto permite realizar la información de forma progresiva y con el suficiente tiempo para que el proceso informativo sea lo más completo posible, tanto para el donante como para el receptor.

Los riesgos de la donación en relación a la mortalidad, morbilidad, evolución de la función renal e HTA postdonación, embarazos posteriores y aspectos psicológicos, deben ser abordados antes del inicio del estudio, basados en los datos de la literatura y la experiencia propia[17-20]. Los problemas sociales y los potenciales riesgos laborales para el donante deben ser tenidos en cuenta[19].

TABLA 1. Utilización de donante vivo para trasplante renal pediátrico.

EE.UU.	51-57%	NAPRATCS 2010 https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html
Reino Unido	35%	malewis@doctors-org.uk
Bélgica	22%	rita.lombaerts@uz.kuleuven.be
España	12%	REPIR (www.aenp.es)
Infantil La Paz (Madrid)	32%	mnavarro.hulp@salud.madrid.org

Los beneficios que para el donante pueden derivarse de la donación también tienen que ser informados[19-21], recalcando que en la mayoría de los estudios realizados sobre el tema, encuentran una mejoría en la relación con el receptor[19,20]. El padre no donante muestra mayor grado de ansiedad, estrés y síntomas psicosomáticos y psiquiátricos tras el trasplante que el donante[20].

Los beneficios para el receptor y los riesgos han de ser explicados de forma clara y sencilla, poniendo énfasis en la posibilidad de trasplante prediálisis y la mejor supervivencia a largo plazo del injerto de donante vivo[21,22].

El receptor pediátrico ha de recibir información desde el inicio. El tipo de información será de forma simbólica para los más pequeños (dibujos, cuento, simulación, etc.) y

de forma cognitiva y dialogada para los de mayor edad. Es esencial, en el proceso informativo del receptor, una coordinación entre los padres y el médico que informa, para adecuarlo a cada niño.

Durante el proceso informativo es importante intentar descubrir los sentimientos de culpa del receptor y el miedo que algunos niños tienen a la posible muerte del padre donante por la donación. Todo ello precisa el apoyo de un psicólogo profesional que haga una evaluación, tanto del candidato donante como del receptor[19-21].

Es muy recomendable y facilitador iniciar todo este proceso informativo precozmente.

Elección del donante

La elección del donante para iniciar el proceso de estudio requiere conocer:

- Grupo, tipaje y prueba cruzada.
- Estudio VIH, hepatitis B y C.
- Evaluación psicológica del donante confirmando la motivación, detectando posibles perturbaciones psicológicas y su capacidad para donar[21].
- En el receptor con enfermedades hereditarias, el posible donante puede requerir estudios genéticos o ecográficos previos.
- Ecografía renal: para descartar anomalías estructurales nefrourológicas.

En esta primera evaluación para selección del donante puede descubrirse que el hijo y el padre no están biológicamente relacionados. Un estudio reciente en EE.UU. y Canadá encuentra una prevalencia que oscila entre el 1 al 3% de los posibles padres donantes[24]. En este estudio, el 23% de los profesionales son totalmente favorables a ofrecer esta delicada información y un 24% totalmente contrarios a darla. En el estudio se resalta la importancia de estudiar cada caso, con la máxima confidencialidad y respeto[24].

La elección del donante estará basada en:

- Voluntad manifiesta a donar.
- Mejor compatibilidad inmunológica.
- Edad del donante.
- Repercusión psicosocial y laboral de la donación en el núcleo familiar.

En los receptores pediátricos en prediálisis, la elección del donante para iniciar el protocolo de estudio debe hacerse precozmente cuando el filtrado glomerular del receptor sea menor de 30 ml/min/1,73 m^2 y para procurar que el trasplante sea prediálisis.

DONANTE EMPARENTADO Y NO EMPARENTADO

La tendencia del Registro UNOS es a aumentar el porcentaje de donante vivo no emparentado que ha pasado de un 8,2% en 1998 a 23,5% en 2007[25]. Sin embargo, según los datos NAPRTCS 2010 de 5.846 donantes vivos para receptores pediátricos, sólo el 4,6% son donantes no-relacionados[9]. Los donantes no emparentados en niños se utilizan regularmente en países como Egipto e Irán, siendo difícil valorar los resultados publicados[26,27].

El estudio pediátrico NAPRTCS, publicado en 1998[28], analiza 38 trasplantes en niños con donante vivo no relacionado, y los compara con donante vivo relacionado y donante cadáver. Encuentra una incidencia de rechazo agudo más elevada y una menor supervivencia del injerto a 12 y 24 meses en los de donante vivo no relacionado que en los donantes vivos relacionados[28].

La publicación reciente de Dubai[29] confirma que los trasplantes de donante vivo no relacionado, realizados en 33 niños en diferentes países (preferentemente asiáticos), tienen peor supervivencia del injerto a 1 y 10 años, que con donante vivo relacionado y donante cadáver. Las infecciones por virus Ebstein-Barr, citomegalovirus y varicela zoster son 4 veces más frecuentes[29].

Si bien el donante vivo no relacionado debe ser considerado para el receptor pediátrico, los criterios de aceptación han de estar muy bien establecidos y regulados[30,31].

INMUNOSUPRESIÓN

El protocolo de inmunosupresión inicial del trasplante con donante vivo no difiere del de cadáver, excepto el inicio de la inmunosupresión 3-4 días previos al trasplante.

La inmunosupresión de base puede diferir a la del donante cadáver en los siguientes casos:

- Donante receptor HLA idénticos en los que se puede reducir la inmunosupresión a monoterapia e incluso existe la posibilidad de alcanzar tolerancia y retirarla totalmente.
- La monoterapia con tacrolimus es posible, preferentemente con donante vivo[32].
- Los protocolos con esteroides solo la primera semana post-trasplante, se han utilizado en el 90% de los casos, en receptores con trasplante renal de donante vivo[33-34].

Existe, por tanto, la posibilidad de reducir a largo plazo inmunosupresión en caso de recibir un trasplante de donante vivo.

RESULTADOS: A CORTO Y LARGO PLAZO

La supervivencia del paciente en nuestra serie no presenta diferencias significativas en relación al trasplante renal de cadáver. De un total de 81 niños trasplantados de donante vivo desde 1994, la supervivencia global es del 98,3%, frente a un 96,8% del trasplante renal de cadáver para el mismo periodo de tiempo. Sólo ha muerto un paciente en nuestra serie debido a una leucemia. Sin embargo, en los datos del NAPRTCS (2010) la supervivencia a los 10 años es un 92,4% para el receptor de donante vivo, frente a un 86,67% para el donante de cadáver ($p< 0,001$).

En las series pediátricas se ha puesto de manifiesto que la edad del donante influye en la evolución a largo plazo del

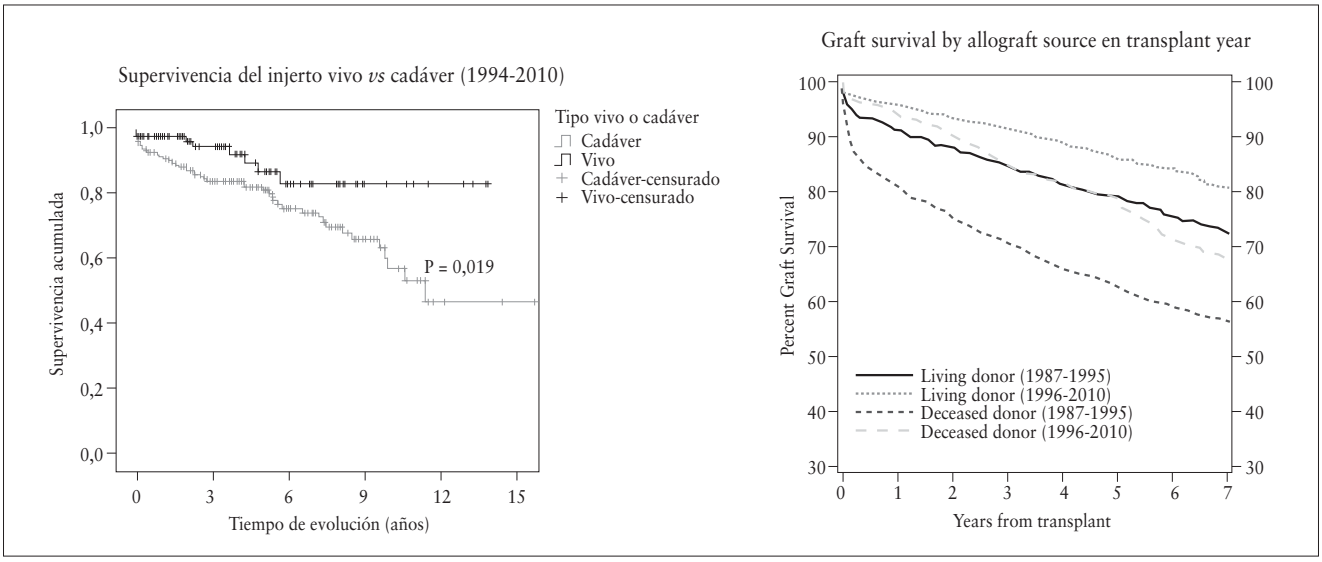


FIGURA 3. Curva de supervivencia actuarial del injerto (Kaplan-Meyer) en el Hospital Infantil La Paz y en el NAPRTCS *(North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)*.

injerto, siendo los donantes de menor edad los que tienen peor pronóstico. En el NAPRTCS, la supervivencia para el trasplante renal de cadáver a los 5 años según la edad del donante es del 48% para donantes menores de 2 años, 66% para donantes entre 2 y 17 años, y 57% en los mayores de 50 años. En nuestra serie observamos que a los 5 años de evolución la supervivencia del injerto es un 10% mejor en los niños trasplantados con donantes mayores de 10 años que en el grupo con donante menor de 5 años.

La edad media de los donantes vivos en nuestro Servicio es 39,3±7 años (mediana 39 años) con una supervivencia actuarial del injerto a los 1, 5 y 7 años es 97,5, 86,5 y 82,9% respectivamente, con una diferencia significativa frente al trasplante renal de cadáver, cuya edad del donante es 9,3 ± 9 años (mediana 6 años) con supervivencias para los mismos periodos de tiempo de 91,3, 81 y 74,1%. Esta diferencia se pone sobre todo de manifiesto a partir de los 4-5 años de evolución del trasplante similar a los datos del NAPRTCS (Fig. 3). La serie del *United Network for Organ Shering* (UNOS) para pacientes de edades entre 2 y 20 años también observa un 12% de mejoría de supervivencia del injerto a los 5 años del trasplante de donante vivo frente al de cadáver. En la Tabla 2 se resumen los resultados de supervivencia del injerto de nuestra serie y del NAPRTCS.

Cuando analizamos las pérdidas de los injertos en un intento de valorar cuáles son los factores de riesgo, observamos en nuestra serie que se han perdido un 9,9% de los injertos de donante vivo frente a un 26,4% de donante cadáver con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,009). La edad media al fracaso en el donante vivo es 15,2 ± 5,6 años y no hay diferencia con el donante de cadáver 14,3 ± 4,4 años. También valoramos la edad media

TABLA 2. Probabilidad de supervivencia del injerto (vivo *vs* cadáver) en el Hospital Infantil La Paz y en el NAPRTCS *(North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)*.

	Supervivencia del injerto (1996-2010)			
	1 año	3 años	5 años	7 años
Vivo				
La Paz	97,5%	94%	85,9%	81,9%
NAPRTCS 2010	95,5%	91,3%	85,7%	80,5%
Cadáver				
La Paz	93,3%	85,1%	81,9%	73,3%
NAPRTCS	93,9%	84,3%	78,4%	67,9%

al trasplante y observamos que es 12,4 ± 4,9 años para el receptor de donante vivo y 10,6 ± 4,9 años para el receptor de cadáver. Si descartamos las pérdidas inmediatas, la mayoría de las pérdidas se producen en adolescentes y en un 85% por causa inmunológica en relación con mal cumplimiento terapéutico.

Si, además, estudiamos la supervivencia del injerto en función de la edad del receptor y consideramos los menores y mayores de 13 años, la supervivencia al año es similar en los dos grupos pero a los 5 años es del 84% en los menores de 13 años frente al 76,3% en los mayores de 13 años.

Actualmente, la incidencia de rechazo agudo acumulativo ha disminuido tanto en el donante vivo como en el de cadáver, llegando a igualarse en ambos grupos, pero persistiendo en cifras más elevadas que en las series de adultos.

Encontramos una mayor incidencia de rechazo agudo acumulativo en el trasplante de cadáver (32%) frente al trasplante de vivo (20%), aunque las diferencias no son

significativas, habiendo sufrido en ambos casos una disminución en la última década.

RECEPTORES ADOLESCENTES DE TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

Los adolescentes constituyen una proporción muy importante de los pacientes con trasplante renal. En los datos del Registro UNOS, los receptores entre 12 y 17 años constituyen el 66 y 57% de los 893 y 796 trasplantes renales realizados en el 2006 y 2007[25].

Las necesidades de este grupo de pacientes son distintas a la de niños en edades inferiores debido a las múltiples transformaciones que se producen en este periodo de la vida. En los últimos 10 años, se reiteran las publicaciones de los Registros de EE.UU.[34-36], Australia y Nueva Zelanda[37], así como la experiencia de centros de excelencia, como el de la Universidad de Minnesota en EE.UU.[38], en los que se encuentran datos comunes:

- Adolescentes (12-17 años): tiene excelente supervivencia al año y la peor supervivencia de todos los grupos de edad a 5 y 10 años post-trasplante, siendo similar a los > de 65 años[34-36].
- La vida media calculada del injerto en adolescentes es de 7 años, mientras que en los menores de 2 años es de 18 años[36].
- La vida media del injerto del receptor pediátrico de donante vivo en la Universidad de Minnesota es de 21,3 años, y para los receptores de entre 2 y 5 años de 27,5 años[38].

Los malos resultados en adolescentes se asocian en todas las publicaciones con no-cumplimiento terapéutico, que desencadenan episodios tardíos de rechazo, con mala respuesta al tratamiento antirrechazo y desarrollo de lesiones crónicas[34-36,39].

Estos datos hicieron que algunos Centros de Trasplante Pediátrico mantuvieran adolescentes con mal cumplimiento terapéutico en lista de espera durante periodos mas prolongados con la esperanza de mejorar su actitud hacia el cumplimiento.

El trabajo australiano ha confirmado que la supervivencia del injerto a 5 y 10 años es significativamente inferior en adolescentes, 65% y 50%, respectivamente, comparado con los receptores de 2 a 10 años con 74% y 58%[37]. Lo más importante de este estudio es que el tiempo de espera en diálisis es un factor de riesgo independiente para el fallo del injerto de donante vivo (ratio 0,53 p=0,03) y que la supervivencia del injerto de donante vivo cuando el trasplante se hace prediálisis en los adolescentes, es del 82% y 70% a 5 y 10 años post-trasplante. Este estudio avala el trasplante de donante vivo pre-diálisis en adolescentes[37].

Lo que aún no se ha encontrado es la solución a todos estos problemas. Dada la complejidad de la propia adolescencia, las vías de solución precisan de una mayor investigación en este tema.

La excelente revisión de Smith y cols.[36] sobre los adolescentes como receptores de trasplantes de órganos sólidos sirve de guía para conocer mejor el problema y articular algunas medidas prácticas, que permitan reducir el no cumplimiento en estos pacientes.

No cumplimiento terapéutico

El no cumplimiento terapéutico se ha descrito en adolescentes con trasplante renal hasta en un 64%, siendo la causa de la pérdida del injerto entre el 12% y 34%[40]. Se han realizado múltiples esfuerzos para averiguar qué factores de riesgo conducen a los adolescentes al no cumplimiento terapéutico.

Alteraciones psíquicas (depresión y ansiedad), falta de apoyo familiar, baja autoestima antes de la adolescencia, efectos secundarios de la inmunosupresión, particularmente efectos cosméticos y la complejidad del régimen terapéutico, se encuentran reiteradamente en los estudios realizados como factores de riesgo para el no cumplimiento[36,40].

Es necesario conocer las condiciones propias de esta edad y valorar e incorporarlas al proceso terapéutico[26]:

- Las peculiaridades del desarrollo físico, emocional y psicológico del adolescente. Es importante saber que la función ejecutiva del cerebro (organización, planificación, autorregulación, atención selectiva e inhibición) es la última adquisición dentro del desarrollo cerebral del adolescente.
- Atender a las necesidades propias de la pubertad y desarrollo emocional de autonomía e identidad, apoyando al adolescente para favorecer su proceso evolutivo.
- Detectar los riesgos inherentes a su sexualidad y uso de anticonceptivos y sus efectos en la inmunosupresión, HTA, etc.
- Medir periódicamente la adherencia al tratamiento (especialmente los niveles de inmunosupresión, fluctuantes a lo largo de varios controles) y dialogar abiertamente con el adolescente el tema del cumplimiento y sus consecuencias, buscando su compromiso y participación del proceso terapéutico.
- Apoyo psicoterapéutico para los trastornos de depresión y ansiedad que padecen entre el 5% y el 14% de los adolescentes con trasplante de órganos sólidos[36], y para los trastornos de alimentación y abuso de sustancias.

No existe hasta el momento ningún método que haya demostrado su eficacia en mejorar el cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, se han sugerido intervenciones diversas que hay que intentar:

- Reducir al máximo el número y frecuencia de las medicaciones.
- Identificar los receptores de riesgo y dar apoyo psicoterapéutico e intervención educativa con medicación, visitas, riesgos a los que se expone, etc.

– Incrementar visitas en los pacientes de mayor riesgo o en periodos concretos en los que se confirman fluctuaciones en los niveles de inmunosupresión.
– Evitar los efectos secundarios cosméticos (no-esteroides o retirada precoz, evitar, si es posible, ciclosporina, minoxidil, etc.).
– Dialogar abiertamente con el adolescente sobre el no-cumplimiento en forma libre e informativa, explicando las medidas que se tomen y por qué.
– Escuchar sus reivindicaciones y atender a sus necesidades de autonomía y de salud mental y de sus aspiraciones vocacionales.

El cambio en la mala evolución a largo plazo del trasplante renal en adolescentes precisa de estrategias individualizadas, multidisciplinarias e investigación en equipos con medios y un número de pacientes suficientes, que haga eficaz y rentable la inversión en recursos humanos y materiales necesarios para llevarlo a cabo.

RECEPTOR PEDIÁTRICO DE DONANTE VIVO Y TROMBOSIS DE LA VENA CAVA

La trombosis de la vena cava en niños con ERT es rara, pero supone una situación muy compleja con alto riesgo para el injerto trasplantado y el donante vivo puede ser una buena elección.

Son necesarios:
– Estudios detallados de la vascularización abdominal.
– Planificación, cuidadosa por parte de los equipos quirúrgico y nefrológico para la selección del donante: riñón pediátrico o de adulto, de vivo o cadáver.
– Planificación por parte del equipo quirúrgico del lugar de anastomosis de la vena del donante y las posibles complicaciones.

Hay descritos en la literatura 16 casos[41], de los cuales 6 se han hecho con donante vivo y 10 con donante cadáver, pero la mayoría, con donante de adulto. Los resultados quirúrgicos son excelentes.

De los 16 publicados, 4 son de nuestro Servicio y 2 se hicieron con donante vivo y 2 con donante cadáver, en 3 casos con implantación ortotópica[42].

El donante vivo es una opción a tener en cuenta en los niños con trombosis de vena, cava inferior, si bien los padres y el receptor han de asumir, junto al equipo de facultativos implicados, el mayor riesgo que este tipo de trasplante conlleva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 849-53.
2. Kramer A, Stel VS, Tizard J, et al. Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 926-33.
3. Groothoff JW, Grootenhuis M, Dommerholt A, et al. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since hildhood. Arch Dis Child. 2002; 87: 380-5.
4. Bawden HN, Acott P, Carter J. Neuropsychological functioning in end-stage renal disease. Arch Dis Child. 2004; 89: 644-7.
5. Davis ID, Chang PN, Nevisns TE. Successful renal transplantation accelerates development in young uremic children. Pediatrics. 1990; 86: 594-600.
6. Ehrich JH, Rizzoni G, Broyer M, et al. Rehabilitation of young adults during renal replacement therapy in Europe. 2. Schooling, employment, and social situation. Nephrol Dial Transplant. 1992; 7: 579-86.
7. Groothoff JW, Grootenhuis M, Offringa M, et L. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 310-17.
8. De Castro EK, Moreno-Jiménez B, Rodríguez-Carvajal R. Psychological well-being in adults transplanted in childhood. Pediatric Transplant. 2007; 11: 272-8.
9. NAPRTCS. www.naprtcs.org. 2010 Annual Report.
10. Van Damme-Lombaerts R. Paediatric Kidney transplantation in Belgium. Acta Clin Belg. 2008; 63: 1-7.
11. Lewis MA, Shaw J, Sinha M, et al. UK Renal Registry 11th annual report (December 2008): Capter 13 demography of UK paediatric renal replacement therapy population.
12. REPIR. www.aenp.es
13. Ibrahim HN, Foley R,Tan L, et al. Long term consequences of kidney danation. N Engl J Med. 2009; 360: 459-69.
14. Otukesh H, Hoseini R, Fereshtehnejad SM, et al. Outcome of lifting donor renal allograft survival in children with focal segmental glomeruloesclerosis. Pediatr Transplant. 2009; 13: 39-43.
15. Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al. Implementation of a Protocol for ABO-Incompatible Kidney Transplantation – A Three-Center Experience With 60 Consecutive Transplantations. 2007; 83: 1153-5.
16. Hardy BE, Shah T, Cicciarelli J, et al. Kidney transplantation in children and adolescents: an analysis of United Network for Organ Sharing Database. Transplant Proc. 2009; 41: 1533-5.
17. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Meta Analysis: Risk for hypertension in living kidney donors. Ann Intern Med. 2006; 145: 185-96.
18. Nevis IF, Garf AX. Maternal and fetal outcomes after living kidney donation. Am J Transplant. 2009; 9: 661-88.
19. Kärrfelt HME, Berg UB, Lindbland FI. Renal transplantation in children: psychological and donation-related aspects from the parental perspective. Pediatr Transplant. 2000; 4: 305-12.
20. Kärrfelt HM, Berg UB, Lindbland FI, et al. To be or not to be a living donor: questionnaire to parents of children who have undergone renal transplantation. Transplantation. 1998; 65: 915-8.
21. Sterner K, Zelikovsky N, Green C. Psychosocial evaluation of candidates for lifing related kidney donation. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 1357-63.
22. Cochat P, Badet L. Le donneur vivant en transplantation rénale pédiatrique. Nephrolgie & Therapeutique. 2008; 4: 77-80.

23. Shapiro R, Sanwal MM. Pediatric Kidney Transplantation. Pediatr Clin N Am. 2010; 57: 393-400.
24. Young A, Kim SJ, Gibney CR. Discovering misattributed paternity in living jidney donation: prevalence, preference, and practice. Transplantation. 2009; 87: 1429-35.
25. UNOS. www.optn.org
26. Simforoosh N, Basiri A, Fattahi MR, et al. Living unrelated versus living related kidney transplantation: 20 years' experience with 2155 cases. Transplant Proc. 2006; 38: 422-5.
27. Gheith O, Sabry A, El-Baset SA, et al. Study of the effect of donor source on graft and patient survival in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2075-9.
28. Al-Uzri A, Sullivan EK, Fine RN. Living-unrelated renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric renal Transplant Cooperative study (NAPRTCS). Pediatr Transplant. 1998; 2: 139-44.
29. Abdul Majid A, Al Khalidi L, Ahmed BQ, et al. Outcomes of kidney transplant tourism in children: a single center experience. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 155-9.
30. Mehls O, Baum M. Related and unrelated living donor transplantation. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 1351.
31. Fine RN. Live unrelated donor renal transplantation in children – criteria of acceptability. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1425.
32. Emiroglu R, Moray G, Sevmis S, et al. Long-term results of pediatric kidney transplantation at one center in Turkey. Transplant Proc. 2005; 37: 2951-3.
33. El-Husseini AA, Foda MA, Bakú MA, et al. Pediatric live-donor kidney transplantation in Mansoura Urolgy & Nephrology center: a 28-year perspective. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 1464-70.
34. Ishitani M, Isaacs R, Norwood V, et al. Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. Transplantation. 2000; 70: 288-92.
35. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, et al. Pediatric transplantation. Am J Transplant. 2004; 4(Suppl 9): 54-71.
36. Smith JM, McDonald RA. Renal transplantation in adolescents. Adolescent Med. 2005; 16: 201-14.
37. Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, et al. Waiting time and outcomes of kidney transplantation in adolescents. Transplantation. 2006; 82: 1046-50.
38. Vats A, Gilligham K, Matas A, et al. Improved late graft survival and half-lives in pediatric kidney transplantation: a single center experience. Am J Transplant. 2002; 2: 939-45.
39. Shaw RJ, Palmer L, Blasey C. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant. 2003; 7: 489-93.
40. Dhamireddy KK, Maniscalco J, Kirk AD. Is tolerance induction the answer to adolescent non-adherence? Pediatr Transplant. 2005; 9: 357-63.
41. Salvatierra O Jr, Concepción W, Sarwal MM. Renal transplantation in children with trombosis of the vena cava requires careful assessment and planning. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2261-5.
42. Martinez-Urrutia MJ, Pereira PL, Ramirez LA, et al. Renal transplant in children with previous inferior vena cava thrombosis. Pediatr Transplant. 2007; 11: 419-21.

Complicaciones quirúrgicas precoces en el trasplante renal pediátrico

V. Roldán Cano, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, A. Moreno Vega, R. Bedoya Pérez

Unidad de Nefrología Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

A pesar de los avances en la cirugía del trasplante renal, las complicaciones quirúrgicas continúan siendo una importante causa de morbilidad durante el periodo postrasplante inmediato. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia, diagnóstico y tratamiento de dichas complicaciones en población pediátrica sometida a un trasplante renal y comparar los resultados con los de otras series descritas en la literatura. Revisamos de forma retrospectiva los trasplantes renales realizados en nuestro centro en pacientes menores de 18 años en los últimos 10 años. Analizamos el diagnóstico, cronología, tratamiento y evolución de las complicaciones quirúrgicas durante el primer mes postrasplante. En 120 trasplantes revisados se produjeron 35 complicaciones quirúrgicas en 27 pacientes (22,5%). Como consecuencia de estas perdieron el injerto 9 pacientes (7,5%) con una mortalidad asociada nula. La incidencia de complicaciones vasculares y urológicas fue del 8,3% y 6,6%, respectivamente. Entre estas destacan por su morbilidad asociada la trombosis del injerto (4,1%), la estenosis de la arterial renal (1,6%), el pseudoaneurisma arterial (0,8%) y la fístula urinaria (5,0%). Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran una incidencia de complicaciones quirúrgicas, pronóstico y supervivencia del injerto asociada a las mismas similares a los publicados en otras series de pacientes pediátricos. El trasplante renal pediátrico presenta una tasa de complicaciones quirúrgicas equiparables al realizado en población adulta, siendo una opción terapéutica segura y eficaz.

Palabras clave: Trasplante renal; Pediatría; Complicaciones quirúrgicas; Complicaciones vasculares; Complicaciones urológicas.

Correspondencia: Dra. Virginia Roldán Cano. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Avenida Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.
E-mail: virginia.rolca@gmail.com
Recibido: Julio 2011

Rev Esp Pediatr 2011; 67(6): 388-393

ABSTRACT

Despite advances in renal transplantation surgery, surgical complications still remain an important cause of morbidity in the early postransplant period. The objective of this study is to describe incidence, diagnosis and treatment of these complications in pediatric transplanted population and compare our results to published data. A retrospective review of pediatric transplantations (younger than 18 years old) performed in our institution during the last ten years was designed. We analysed diagnosis, cronology, treatment and prognosis of surgical complications during the first postransplant month. Among 120 transplantations reviewed, 35 surgical complications were described in 27 patients (22.5%). Nine patients (7.5%) lost their graft due these complications, althought there was no patient associated mortality. Incidence of vascular and urological complications was 8.3% and 6.6%, respectively. The higher morbidity was associated with thrombosis of the allograft (4.1%), renal artery stenosis (1.6%), arterial pseudoaneurysm (0.8%) and urinary leackage (5.0%). Our results show an incidence of surgical complicactions, prognosis and graft survival related to the complications similar to published data in other series of pediatric patients. Pediatric renal transplantation is a safe and effective therapeutic modality, with an associated surgical complications rate similar to that described in adult transplanted population.

Key words: Renal transplantation; Pediatrics; Surgical complications; Vascular complications; Urological complications.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es, sin duda, el tratamiento sustitutivo de elección en el niño con enfermedad renal terminal. En la edad pediátrica, además de evitar las complicaciones asociadas a la diálisis, proporciona una mayor calidad de vida y permite un mejor desarrollo estaturo-ponderal, social e intelectual[1,2].

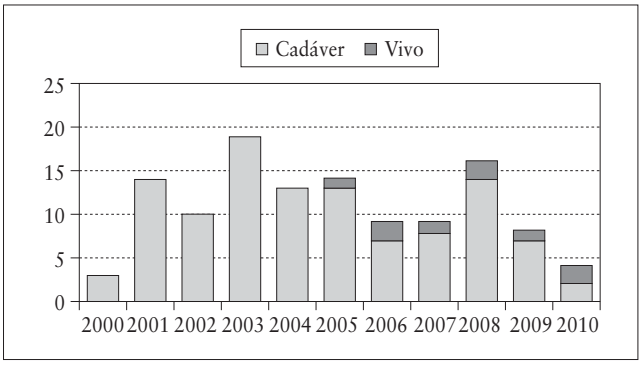


FIGURA 1. Distribución de trasplantes por años. En el año 2005 se inicia en nuestro centro el trasplante renal de donante vivo emparentado.

El trasplante renal de donante vivo ofrece demostradas ventajas frente al de donante cadáver, ya que además de poder evitar el inicio de técnicas de depuración extrarrenal o disminuir su duración, presenta una mayor supervivencia del injerto a largo plazo[3,4].

A pesar de su complejidad, el trasplante supone un tratamiento seguro y eficaz con una baja mortalidad asociada, siendo la supervivencia actual del paciente a los 2, 5 y 10 años del 97,1%, 94,9% y 89,9%, respectivamente, según datos recientes tanto del Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR) de la Sociedad Española de Nefrología Pediátrica[5], como del Estudio Norteamericano Colaborativo de Transplante Renal Pediátrico (NAPRTCS)[6]. Junto con el rechazo agudo, las complicaciones quirúrgicas constituyen la principal causa de pérdida precoz del injerto, ejerciendo un papel importante en la supervivencia del órgano e incluso del paciente.

La incidencia de complicaciones quirúrgicas después del trasplante renal oscila entre el 1-33% dependiendo del tipo de complicación estudiado en las diferentes series publicadas[7,8].

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de estas complicaciones en la población pediátrica (menor de 18 años) trasplantada renal en nuestro centro durante los últimos 10 años, prestando especial atención a su evolución clínica, factores de riesgo asociados, tratamiento empleado e influencia de las mismas tanto en la supervivencia del injerto como del paciente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 2000 y octubre de 2010 se realizaron en nuestro centro 120 trasplantes renales en 107 receptores pediátricos, nueve de ellos (7,5%) procedentes de donante vivo emparentado (5 madres y 4 padres) (Fig. 1). La edad media del receptor en el momento del trasplante fue de 10.7 años (con un rango entre 1,3 y 17 años), tratándose el 62% de niñas y el 38% de niños. La causa más frecuente de enfermedad renal terminal en nuestra serie ha sido la patología renal estructural (41,6% de casos) (Tabla 1), con una prevalencia similar a la presentada en el REPIR[5].

TABLA 1. Etiología de la enfermedad renal primaria.

Tipo	Número	Porcentaje
Anomalías estructurales	50	41,6%
Glomerulopatías primarias y secundarias a enfermedades sistémicas	33	27,5%
Enfermedades renales quísticas y hereditarias	20	16,6%
Enfermedades renales vasculares	6	5,0%
Otras enfermedades renales	11	9,1%
TOTAL	120	100%

En 20 casos (16,7%) el trasplante se realizó de forma anticipada, es decir, antes de iniciar la diálisis. En cuanto al resto de pacientes, el 50,8% se encontraba en diálisis peritoneal y el 32,5% en hemodiálisis, con una mediana de 6,2 meses (rango de 0,1 a 32,7 meses) de tiempo de permanencia en la técnica de depuración extrarrenal. El 85% de los receptores presentaban títulos de anticuerpos citotóxicos frente a antígenos HLA pretrasplante inferiores al 10% (aparecidos éstos por sensibilización en transfusiones previas o trasplantes anteriores).

La edad media del donante fue de 30,2 años con un rango de 3 a 51 años, siendo el 19,8% de los donantes menores de 14 años. El tiempo de isquemia fría varió entre 2 y 24 horas con un tiempo medio de 18 horas.

La pauta de inmunosupresión empleada ha sido variable a lo largo del período estudiado. El tratamiento de inducción iniciado en el pretrasplante inmediato incluye anticuerpos monoclonales anti-CD25 (daclizumab o basiliximab) o policlonales anti-timocíticos (timoglobulina) según el riesgo inmunológico del receptor, unido a corticoides, micofenolato mofetilo o sódico y un anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus). En el mantenimiento empleamos triple terapia: anticalcineurínico, micofenolato mofetilo o sódico y corticoides a bajas dosis.

Diseñamos este trabajo como un estudio descriptivo retrospectivo, recogiendo variables tanto de la técnica como de las complicaciones quirúrgicas acontecidas en el postoperatorio inmediato, definido como el primer mes tras la intervención.

Los datos son expresados mediante media, mediana o rangos. Para el análisis estadístico se utilizó el *Statistical Package of Social Sciencices*® (SPSS®) versión 15 para Windows®.

RESULTADOS

En todos los casos se realizó trasplante renal heterotópico en una de las dos fosas ilíacas mediante abordaje extraperitoneal, precisando cirugía de banco un 20% de los injertos por diferentes motivos: vena renal doble en 9 casos, arteria renal múltiple en 17 casos y uréter doble en 3 injertos.

Las anastomosis vasculares se realizaron en un 65% de los trasplantes de forma término-lateral a la arteria y vena

ilíaca común. En 17 injertos (14,2%), debido al escaso desarrollo del árbol vascular ilíaco de los receptores, se realizaron las anastomosis de forma directa a la arteria aorta y vena cava inferior.

En cuanto a la continuidad de la vía urinaria, se realizó anastomosis vésico-ureteral extravesical de Woodruff, tutorizando la unión urétero-vesical para disminuir el riesgo de fístulas urinarias, siendo el tutor retirado en torno al séptimo día postrasplante. Presentaron diuresis inmediata en quirófano el 30,8% de los injertos.

En los 120 trasplantes renales de la serie, se produjeron 35 complicaciones quirúrgicas precoces en 27 receptores (22,5%). En un caso resultó imposible trasplantar el órgano por dificultades en la técnica quirúrgica. La mortalidad asociada a las mismas fue nula. El 97,1% de estas complicaciones (34 casos) se produjeron en injertos procedentes de donante cadáver, y tan sólo uno de los nueve trasplantes de donante vivo emparentado presentó una fístula urinaria. La distribución de las complicaciones según el rango de edad del receptor en nuestra serie fue de la siguiente forma: el 8,5% ocurrieron en menores de 2 años, 20% en receptores de 2-5 años, 25,7% en los de 6-12 años y el 45,8% restante se dio en receptores mayores de 12 años.

En la Tabla 2 aparecen reflejadas las diferentes complicaciones quirúrgicas de nuestra serie con la frecuencia observada. Las vasculares se presentaron en el 8,3% de los trasplantes, constituyendo las complicaciones más frecuentes (Tabla 3). De ellas la más prevalente fue la trombosis, tanto arterial como venosa, que apareció en 5 casos (4,1%), realizándose trasplantectomía en todos ellos. La edad media del donante de los casos que cursaron con complicaciones vasculares fue de 25,8 años y la del receptor de 10,4 años. En tres de los cinco casos, el injerto presentaba vasos múltiples, factor de riesgo ampliamente descrito en el desarrollo de trombosis vasculares. Hubo dos casos (1,6%) de isquemia renal, una de ellas objetivada de forma intraoperatoria al reperfundir el órgano y otra secundaria a un shock anafiláctico en un paciente sensibilizado al látex, siendo este hecho atribuido a restos de látex procedentes del quirófano donde se extrajo el órgano. Otros dos injertos (1,6%) desarrollaron estenosis de la arteria renal, ambas diagnosticadas por arteriografía en el contexto clínico de hipertensión arterial postrasplante y/o deterioro de la función renal. En uno de estos pacientes se realizó angioplastia transluminal percutánea con éxito, pero el otro caso no fue subsidiario de tratamiento quirúrgico debido a que presentaba estenosis arteriales múltiples y severas, respondiendo al tratamiento médico antihipertensivo. El pseudoaneurisma arterial, localizado en la anastomosis de la arteria renal con la ilíaca

TABLA 2. Tipo y frecuencia de complicaciones quirúrgicas.

Tipo	Número	Porcentaje
Complicaciones vasculares	10	8,3%
Estenosis de la AR	2	1,6%
Trombosis de la AR	1	0,8%
Trombosis de la A-VR	4	3,2%
Pseudoaneurisma arterial	1	0,8%
Isquemia renal	2	1,6%
Complicaciones urológicas	8	6,6%
Fístula urinaria	6	5%
Hemorragia vesical	1	0,8%
Ectasia pieloureteral	1	0,8%
Colecciones	8	6,6%
Linfocele	5	4,1%
Hematoma paravesical	1	0,8%
Colección perirrenal	1	0,8%
Hemoperitoneo	1	0,8%
Colecciones parietales	7	5,8%
Infección de la herida quirúrgica	2	1,6%
Dehiscencia de la herida quirúrgica	4	3,3%
Sangrado de la herida quirúrgica	1	0,8%
Otros	2	1,6%
Estallido renal	1	0,8%
Imposibilidad de TR	1	0,8%

AR: arteria renal; A-VR: arteria y vena renales.

TABLA 3. Características de las complicaciones quirúrgicas vasculares.

	Caso	Edad receptor	Edad donante	Tipo donante	Diálisis	Anomalías injerto	TIF
Trombosis renal	1	1,2 años	5 años	Cadáver	Peritoneal	Arteria renal múltiple	-
	2	11, 7 años	41 años	Cadáver	Peritoneal	No	20 horas
	3	5,3 años	13 años	Cadáver	No	Vena renal múltiple	13 horas
	4	14,5 años	29 años	Cadáver	Peritoneal	Arteria renal múltiple	12,5 horas
Estenosis arteria renal	1	3,6 años	7 años	Cadáver	Peritoneal	Arteria renal múltiple	18 horas
	2	11,8 años	41 años	Cadáver	Peritoneal	No	-
Pseudoaneurisma arterial	1	16,9 años	45 años	Cadáver	Peritoneal	No	14 horas
Isquemia renal	1*	11,4 años	45 años	Cadáver	No	No	18 horas
	2**	12 años	33 años	Cadáver	Peritoneal	No	16,5 horas

** Isquemia renal al reperfundir el órgano; **Isquemia renal secundaria a shock anafiláctico*

FIGURA 2. Imagen de pseudoaneurima arterial en angio-TAC con reconstrucción tridimensional.

común, se diagnosticó ecográficamente de forma casual en un paciente con disfunción moderada del injerto y dolor abdominal intermitente. Fue confirmado mediante angioTAC (Fig. 2) e intervenido quirúrgicamente de forma urgente mediante la implantación de un *stent* a través de cateterismo, aunque finalmente precisó trasplantectomía por isquemia renal.

Respecto a las complicaciones urológicas, observadas en el 6,6% de los pacientes, la fístula urinaria fue la más frecuente, desarrollándose en 6 pacientes (5% del total de la serie). El diagnóstico de sospecha se estableció ante el empeoramiento de la función renal, fiebre, dolor abdominal y extravasación de orina a través del drenaje quirúrgico, confirmándose el diagnóstico mediante renograma isotópico con MAG3. En un caso se adoptó actitud expectante, resolviéndose espontáneamente, y los cinco casos restantes precisaron tratamiento quirúrgico: cuatro reimplantaciones ureterales tras resección del área necrótica, y en un caso nefrectomía del riñón nativo con anastomosis pielo-piélica del injerto a pelvis renal nativa. Otra complicación aislada (0,8%) fue la ectasia pieloureteral. No encontramos estenosis ni obstrucción ureterales.

Por otro lado, en un 6,6% de los casos se hallaron colecciones líquidas, tratándose el 4,1% (cinco casos) de linfoceles, y el 0,8% (un caso) de hematoma paravesical, acompañado de una colección perirrenal y hemoperitoneo.

FIGURA 3. Rotura parenquimatosa multifocal por estallido renal secundario a rechazo agudo celular.

Todos los linfoceles fueron diagnosticados de forma casual por ecografía renal al alta o durante el primer mes postrasplante. En un caso se llevó a cabo tratamiento conservador, dos fueron drenados por punción y en los otros dos se realizó la exéresis quirúrgica de los mismos, debido a su tamaño y al riesgo de compresión del tracto urinario.

Las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica aparecieron en siete pacientes, lo que supone el 5,8% de las complicaciones quirúrgicas de nuestra serie: dos infecciones (1,6%), cuatro dehiscencias de la sutura (3,3%) y un sangrado importante a través la herida quirúrgica (0,8%).

Finalmente, un paciente sufrió una rotura multifocal (por cuatro zonas diferentes) del parénquima del injerto, atribuída a un estallido renal secundario a rechazo agudo celular confirmado mediante biopsia, que requirió trasplantectomía urgente a los 6 días de dicho procedimiento diagnóstico (Fig. 3).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el trasplante renal pediátrico las complicaciones quirúrgicas suponen, junto con los rechazos agudos, los problemas más frecuentes en el primer mes postrasplante, asociando una importante morbilidad. Presentan una incidencia descrita entre el 1 y el 33%[7,8]. Dicha variabilidad es debida a la disparidad de criterios empleados en su clasificación, ya que en algunas series sólo se recogen las específicas del trasplante (trombosis de los vasos renales, fístulas urinarias, estenosis de la arteria renal, etc.), y en otras en cambio, se incluyen además complicaciones comunes a cualquier tipo de intervención quirúrgica (infección de la herida quirúrgica, eventración de la herida, etc.). En nuestra serie la tasa global de complicaciones quirúrgicas en el primer mes postrasplante fue de un 22,5% (27 pacientes), incluyendo tanto las específicas del trasplante como las de cualquier técnica quirúrgica. La tasa de pérdida del injerto asociada a dichas complicaciones ha sido del 7,5% (9 casos).

Entre las causas de pérdida precoz del injerto en la población pediátrica, además del rechazo destaca la trombosis de vasos renales. Esta es una grave complicación puesto que, cuando se presenta, lleva a la pérdida del injerto en la mayoría de los casos y puede asociarse a situaciones potencialmente letales, como rotura parenquimatosa, hemorragia masiva, complicaciones tromboembólicas y sepsis. Su incidencia varía entre el 4 y el 18% en diferentes estudios[10,11]. Aunque los mecanismos patogénicos exactos son desconocidos, la trombosis precoz se relaciona en la mayoría de los casos con problemas técnicos en la extracción o en el implante del órgano, que pueden originar lesiones de la íntima, daño endotelial, angulación de los vasos o compresión por hematomas o linfoceles. Otros factores de riesgo identificados son: anomalías vasculares, episodios de hipotensión durante la cirugía o postoperatorio inmediato[12-14], isquemia fría prolongada, necrosis tubular aguda, rechazo agudo e hiperagudo, edad del donante o receptor menor de seis años y estados de hipercoagulabilidad del receptor previos al trasplante. En nuestra serie, la trombosis de los vasos renales se presentó en el 4,1% de los trasplantes.

Recientemente, se ha descrito un mayor riesgo de trombosis del injerto en los pacientes que han recibido diálisis peritoneal pretrasplante[15]. En nuestra experiencia, de los cinco casos que presentaron trombosis renal, cuatro (80%) se encontraban en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal antes del trasplante, el caso restante se trasplantó de forma anticipada. No hubo ningún caso de trombosis del injerto en pacientes que habían recibido tratamiento con hemodiálisis. La clínica asociada a la trombosis fue, en todos los casos, empeoramiento de la función renal y anuria. El examen ecográfico con Doppler del injerto muestra ausencia en la señal de flujo arterial y/o venoso. El estudio con radioisótopos es considerado el mejor método diagnóstico, al informar tanto de la perfusión como de la función renal[15]. En todos los casos de trombosis se realizó trasplantectomía, ya que una vez presentado el proceso trombótico el pronóstico del injerto es infausto. Por este motivo, todos los esfuerzos deben centrarse en establecer medidas preventivas, como la optimización de la técnica quirúrgica, un cuidadoso control hemodinámico peritoperatorio y el uso profiláctico de heparina en el postoperatorio de los pacientes de alto riesgo.

La frecuencia de estenosis arterial es difícil de determinar, pero está descrita entre el 1 y el 14%. Las de aparición precoz se relacionan con la técnica quirúrgica y la preservación del injerto. Su diagnóstico se basa en un deterioro inicial de la función renal con aparición de hipertensión arterial, la mayoría de las veces refractaria al tratamiento médico. Se confirma mediante pruebas de imagen: la ecografía con Doppler informa de anomalías focales de flujo sanguíneo, con áreas de flujo turbulento y un incremento de la velocidad sistólica pico, si bien el *gold standard* es la arteriografía, que permite además planificar la angioplastia percutánea intraluminal, técnica que ofrece buenos resultados en el 70% de los casos[16]. En caso de que fracase la angioplastia, se recurre a cirugía vascular, aunque esta presenta una morbilidad y un riesgo de pérdida de injerto mayores[17,18]. En nuestra serie hemos descrito dos casos (1,6%) de estenosis de la arterial renal. Como comentamos anteriormente, ambas cursaron con hipertensión arterial post-trasplante y un deterioro de la función renal. En un caso, al presentar estenosis arteriales severas en diferentes niveles, se optó por tratamiento médico conservador, presentando una buena respuesta en el control de la hipertensión.

Menos frecuente que las anteriores es la aparición de un pseudoaneurisma arterial, cuya incidencia descrita en las grandes series es inferior al 1%[19]. Su etiología se encuentra en relación con defectos de la anastomosis vascular o infección del lecho quirúrgico, y por ello su aparición se da en las primeras semanas postrasplante. Suele presentarse como una masa pulsátil, aunque también puede cursar con dolor abdominal inespecífico, plexopatía lumbosacra o de forma asintomática. La prueba de elección para su diagnóstico es la arteriografía y/o la angiorresonancia. El diagnóstico de un pseudoaneurisma arterial constituye siempre una urgencia vital, debido a la posibilidad de rotura del mismo y la consecuente hemorragia, por lo que resulta obligado el tratamiento quirúrgico tan pronto como sea posible. En el caso de nuestra serie no se pudo preservar el injerto, realizándose trasplantectomía.

Las complicaciones urológicas de nuestra casuística han sido descritas en el el 6,6% de los injertos trasplantados, porcentaje similar al descrito en la literatura, que las sitúa entre el 2,5 y el 27%[20,21]. Las más frecuente fueron las fístulas urinarias (6 casos), con una incidencia del 5%, similar a la descrita en otras series (entre el 3 y el 10%). La mayoría se dan a nivel de la unión urétero-vesical. Cuando aparecen precozmente se relacionan con errores en la técnica de la anastomosis, que producen lesiones vasculares de la vía urinaria. Clínicamente se manifiestan como disfunción del injerto, fiebre y dolor abdominal. En ocasiones, la orina se extravasa a través del drenaje quirúrgico, permitiendo su análisis. En nuestra experiencia realizamos el diagnóstico mediante renograma isotópico con MAG3. Sólo un caso se resolvió espontáneamente. Los otros cinco requirieron corrección quirúrgica.

Otras complicaciones urológicas descritas en la literatura son la estenosis de la unión urétero-vesical, hidronefrosis, litiasis y el reflujo vesicoureteral. En este estudio no hemos registrado ninguna de éstas, ya que generalmente aparecen después del primer mes postrasplante.

Las colecciones líquidas, al igual que las complicaciones urológicas, aparecieron en el 6,6% de los trasplantes (8 casos). De ellas, el linfocele representa el 4,1% (5 casos), oscilando su incidencia publicada entre el 0,5 y el 20%[20-22]. Se origina por un exceso de disección de los vasos ilíacos que lesiona los vasos linfáticos circundantes o bien por un sellado deficiente de los linfáticos del hilio renal durante la cirugía de banco. Su diagnóstico es ecográfico y el trata-

miento dependerá del tamaño y la sintomatología que ocasione. Los cinco casos de nuestra serie fueron asintomáticos, estableciéndose el diagnóstico como hallazgo casual en la ecografía de control postrasplante. En dos casos se practicó exéresis de los mismos por el riesgo de compresión del tracto urinario. Otras colecciones halladas fueron un hematoma paravesical, drenado quirúrgicamente, una colección serosa perirrenal y un hemoperitoneo grave que se resolvió con lavados peritoneales.

Las complicaciones de la herida quirúrgica se dieron en el 5,8% de los trasplantes analizados. De éstas, la más frecuente fue la dehiscencia, seguida de la infección y sangrado de la herida.

La rotura aguda del injerto es una situación muy grave, que se produce habitualmente en el postoperatorio inmediato. Constituye una amenaza para la vida del paciente y la viabilidad del órgano. Puede aparecer en casos de rechazo agudo, necrosis tubular aguda, biopsia renal precoz y otras situaciones que produzcan congestión vascular renal. En algunos casos es posible la preservación del injerto mediante técnica de corretaje[23]. El caso descrito en nuestro estudio fue debido a un estallido secundario a rechazo agudo celular y requirió trasplantectomía urgente.

En conclusión, el análisis de nuestra serie revela una incidencia de complicaciones quirúrgicas, tanto goblal como dividida por categorías, similar a la publicada en la literatura científica en series similares de pacientes pediátricos trasplantados renales. Para la prevención de las mismas hay que destacar la importancia de una técnica quirúrgica depurada unido a un manejo perioperatorio adecuado, especialmente en aquellos casos que presenten factores de riesgo previos al trasplante.

Los pacientes que recibieron un riñón de donante vivo presentaron menos complicaciones que los que lo recibieron de un donante cadáver (30% *vs* 11%), situación que es esperable, debido a la influencia de diversos factores, como un menor tiempo de isquemia fría, mejor histocompatibilidad, estudio minucioso de factores del donante, etc.

Podemos reafirmar que el trasplante renal es la mejor opción terapéutica para la enfermedad renal terminal en pacientes pediátricos, presentando una tasa de éxito y de complicaciones similares a la del trasplante renal del adulto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luque Gálvez P, Peri Culi L, Corral Molina JM. Generalidades del trasplante renal pediátrico. Monográfico: Trasplante renal. Experiencia del hospital clínico de Barcelona. Arc Esp Urol. 2005; 58: 553-62.
2. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1297-306.
3. Shapiro R. Living donor kidney trasplantation in pediatric recipients. Pediatr Trasplant. 2006; 10: 844-50.
4. Navarro M, Zamora I. Trasplante renal de donante vivo. Trasplante hepatorrenal. En: Antón M, Rodríguez LM, eds. Nefrología Pediátrica: Manual Práctico. Madrid: Panamericana; 2010. p. 335-43.
5. Alonso A, Bedoya R. Informe Anual del Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR) 2010. Disponible en: https://aenp.es.
6. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2010), NAPRTCS 2010 Annual Report. Disponible en: https://naprtcs.org.
7. Valdés R, Muñoz R, Bracho E, et al. Surgical complications of renal transplantation in children. Transplant Proc. 1994; 26: 50-1.
8. Kamali K, Zargar MA, Zargar H. Early common surgical complications in 1500 kidney trasplantations. Transplant Proc. 2003; 35: 2655-60.
9. Najarian JS, Almand PS, Gilngham KJ, et al. Renal transplantation in the first five years of life. Kidney Int. 1993; 43: S40-4.
10. Ismail H, Kalicinski P, Drewniak T, et al. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. Pediatr Transplant. 1997; 1: 43-7.
11. Van Lieburg AF, De Jong MC, Hoitsma AJ, et al. Renal trasnplant thrombosis in children. J Pediatr Surg. 1995; 30: 615-9.
12. García Meseguer C, Martínez Urrutia MJ. Transplante renal. Complicaciones. En: García Nieto V, Santos Rodriguez F, Rodríguez-Iturbe B, eds. Nefrología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 795-809.
13. Emiroglu R, Karakayali H, Sevmis S, et al. Vascular complications in renal transplantation. Transplant Proc. 2001; 33: 2685-6.
14. Kranz B, Vester U, Nadlin S, et al. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. Pediatric Transplant. 2006; 10: 788-93.
15. Mc Donald RA, Smith JM, Stablein D, et al. Pretransplant peritoneal dyalisis and graft thromobosis following pedaitric kidney transplant: a NAPRTCS report. Pediatric Transplant. 2003; 7: 204-8.
16. Zimmeran P, Ragavendra N, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. En: Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 347-68.
17. Bouhafs A, Fassi-Fehri H, Ranchin B, et al. Surgical aspects of kidney transplantation in children (study of 148 cases). Ann Urol (Paris). 2002; 36: 301-9.
18. Raynaud A, Bedrossian J, Remy P, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of renal transplant arterial stenoses. Am J Roentgenol. 1986; 146: 853-7.
19. Asztalos L, Olvasztó S, Fedor R, et al. Renal artery aneurysm at the anastomosis after kidney transplantation. Trasplant Proc. 2003; 38: 2915-8.
20. Nuininga JE, Feitz WF, Van Dael KC, et al. Urological complications in pediatric renal transplantation. Eur Urol. 2001; 39: 598-602.
21. Lapointe SP, Charbit M, Jan D, et al. Urological complications after renal transplantation in ureteroureteral anastomosis in children. J Urol. 2001; 166: 1046-8.
22. Atray NK, Moore F, Zaman F, et al. Post tranplant lymphocele: A single centre experience. Clin Trasplant. 2004; 78: 125-9.
23. Goldman M, Pauw L, Kinnaert P, et al. Renal allograft rupture: possible causes and results of surgical conservative management. Transplantation. 1981; 32: 153-8.

NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2011

Del 2 al 5 de noviembre de 2011
22st European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care Medical & Nursing Annual Congress
Hannover, Alemania

Del 2 al 4 de noviembre de 2011
XVI Seminario Internacional sobre Fracturas Infantiles
Valencia, España

Del 3 al 4 de noviembre de 2011
5th National Conference: New Trends in Paediatric Asthma and Allergy
Londres, Reino Unido

03 de noviembre de 2011
Adolescent Study Day
Londres, Reino Unido

Del 3 al 5 de noviembre de 2011
Prague Symposium of Child Neurology and Developmental Epileptology
Praga, República Checa

Del 8 al 9 de noviembre de 2011
Meningitis and Septicaemia in Children and Adults 2011
Londres, Reino Unido

Del 8 al 11 de noviembre de 2011
WCPM 2011 - 10º Congreso Mundial de Medicina Perinatal
Punta del Este, Uruguay

Del 9 al 11 de noviembre de 2011
39th Meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes
Londres, Reino Unido

Del 9 al 12 de noviembre de 2011
Jornada de Actualización en Medicina "Una Década en Salud"
Mérida, Venezuela

Del 9 al 12 de noviembre de 2011
VI Congreso Estatal de Pediatría. I Congreso de Enfermería Pediátrica
Puerto Vallarta. Jalisco, México

Del 10 al 12 de noviembre de 2011
VIII Curso Internacional Dermatología Pediátrica
Córdoba, España

Del 14 al 15 de noviembre de 2011
Emergencias Pediátricas: Curso práctico con simulador de casos clínicos
Madrid, España

14 de noviembre de 2011
Practical Management of Food Allergies in Children
Londres, Reino Unido

15 de noviembre de 2011
2011 International Symposium on Reducing Child Mortality
Melbourne, Australia

Del 16 al 20 de noviembre de 2011
7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases: WSPID 2011
Melbourne, Australia

Del 17 al 18 de noviembre de 2011
Emergencias Pediátricas: Curso práctico con simulador de casos clínicos
Madrid, España

Del 17 al 20 de noviembre de 2011
XVIII Congreso Latinoamericano y
IX Iberoamericano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
Punta Cana, República Dominicana

Del 18 al 19 de noviembre de 2011
Advanced Minimally Invasive Pediatric Surgery
Berlín, Alemania

Del 18 al 20 de noviembre de 2011
V Curso Avanzado Intensivo de Ecografía pediátrica general
Figueres. Gerona, España

Del 19 al 20 de noviembre de 2011
Pediatric Neurology Conference
Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

Del 21 al 25 de noviembre de 2011
IV Congreso Mesoamericano y del Caribe de Pediatría y III Congreso Centroamericano de Neonatología
San Salvador, El Salvador

Del 23 al 26 de noviembre de 2011
VI Congreso de la Asociación Española de Vacunología
Santiago de Compostela, España

Del 24 al 26 de noviembre de 2011
Enfermedades Infecciosas pediátricas y en adultos
Florida, Estados Unidos

Del 24 al 25 de noviembre de 2011
Nuevos Avances en Epilepsia Pediátrica: Etiología e intervención en encefalopatías infantiles
Madrid, España

29 de noviembre de 2011
Monoclonal Antibodies Study Day
Londres, Reino Unido

Del 30 de noviembre al 3 de diciembre de 2011
Excellence in Paediatrics 2011
Estambul, Turquía

Del 1 al 4 de diciembre de 2011
2011 Advances in Inflammatory Bowel Diseases: Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference
Hollywood, Florida, Estados Unidos

Del 8 al 10 de diciembre de 2011
5th European Pediatric Motility Meeting
Amsterdam, Países Bajos

Del 28 al 30 de diciembre de 2011
Pediatría centrada en la Medicina sobre Adolescentes
New York, Estados Unidos

Agradecimiento a jueces

Durante el año 2011 los siguientes autores, además de los miembros de los Consejos Editorial y de Redacción, han colaborado en la revisión de los trabajos enviados a la Revista:

J. Argente
I. Badell
R. Barrio
A. Carcavilla
E. Colino
C. Díaz de Heredia
R. Guerrero
R. Gracia
J.M. Indiano
E. Jaureguízar
M.T. Muñoz-Calvo
E. Otheo
B. Roldán
L. Sierrasesúmaga
J. Úriz

Índice de autores

Volumen 67/2011

A
Abelleira C., 136
Adrados Razola I., 115
Aguirre Meñica M., 347
Aldea Romero A.E., 34
Alija Merillas M., 37, 103, 105
Álvarez J., 358
Álvarez Martín T., 127
Argüelles J., 366
Ariceta Iraola G., 347
Arriola Pereda G., 16, 37, 105, 261
Ayerza Casas A., 78
Azagra de Miguel A., 42

B
Baamonde Rodríguez L., 251
Ballesteros García M., 108
Baño Rodrigo A., 125, 187
Barrio Corrales F., 47
Bedoya Pérez R., 388
Bermúdez Cañete R., 136
Blázquez Arrabal B., 115
Bret Zurita M., 154
Bueno G., 282
Bueno M., 282
Bueso Mora B., 16

C
Castro-Gago M., 251
Cazzaniga Bullón M., 217
Centella Hernández T., 217
Cid Paris E., 34, 37, 103, 105, 261
Clavero Chueca D., 266
Clavero Montañés N., 39, 82
Cobo Elorriaga P., 65, 241
Cols Roig M., 247
Corral Caramés M.J., 111

D
De Arriba Muñoz A., 82
De Benito Arévalo J.L., 42
De la Cerda Ojeda F., 388
Deiros Bronte L., 154, 202
Del Cerro Marín M.J., 167
Deniz C., 99
Díaz J.J., 366
Díaz-Gómez N.M., 287
Domingo Comeches L., 108
Dorribo Masid M., 251

E
Elías Villanueva E., 266
Escartín Madurga L., 78, 266
Espinosa Román L., 380

F
Fernández Cebrián S., 111
Fernández Ureña S., 247
Fernández-Delgado Cerdá R., 230
Ferrés F., 9
Fidalgo Marrón L., 34
Fijo López-Viota J., 388
Fleta Zaragozano J., 42
Fuertes El Musa F., 266

G
Galicia Poblet G., 37, 115
Galve Pradel Z., 39, 82
García Alba J., 22
García García A., 34
García Gil A., 42
García-Guereta Silva L., 202
García López-Hortelano M., 270
García Mazarío M.J., 115, 261
García Nieto V.M., 324
García Pérez J., 22
Garrido Conde B., 241
Gil A., 105
Giménez López V., 28
Gómez Rodríguez C., 45
González González S., 88, 111
González López M.T., 111
Gracia Casanova M., 266
Grünberg J., 324
Grupo elaborador de la GPC de RVU y GPC de la ITU, 372

H
Hurtado Mingo Á., 45

I
Infante Pina D., 294

J
Jiménez Bustos J.M., 16, 37, 103, 105, 115, 261
Jiménez López I., 108

Joaqui López N., 270
Juste M., 290

L Labrandero de Lera C., 202
López Andrés N., 34, 103
López Dueñas A., 34
López Moreno M.D., 47
López Moreno M.J., 78
López Pisón J., 71, 82
López-Corominas V., 9
Loris C., 372
Losada Martínez A., 45
Luelmo Aguilar J., 272
Luis Yanes M.I., 324
Lurbe E., 358

M Madariaga Domínguez L., 347
Málaga Guerrero S., 321, 366
Maldonado Lozano J., 292
Marinescu C., 9, 99
Maroto Álvaro E., 127
Marrero Koteva S.K., 16
Martínez López A.B., 65
Martínez Sapiña Pérez A., 39
Martinón Sánchez F., 88, 111, 257
Mateo Ferrando A., 71
Medina Claros A.F., 47
Mellado Peña M.J., 270
Michelena del Riego M., 88
Mohedas Tamayo A., 108
Molina Hermoso E., 247
Montejo Gañán I., 71
Morandeira García M.J., 42
Moreno Galdó A., 167, 272
Moreno Vega A., 388
Moya M., 290
Murillo Arnal P., 266
Murray M., 287

N Navarro Torres M., 380
Nieto Reu J.L., 332
Nóvoa Gómez G., 88, 257
Núñez Solís J.M., 45

O Olivares López J.L., 78
Ortigado Matamala A., 16
Ortiz Madinaveitia S., 78
Ortiz San Román L., 65, 241
Oyarzábal M., 289

P Penela Vélez de Guevara M.T., 108
Pérez C., 9
Pérez López C., 257
Pérez-Cid Rebolleda J., 257
Peris-Bonet R., 230
Pinillos Pisón R., 28
Plasencia Fernández E., 251
Portellano Pérez J.A., 22

R Ramón Salguero J.M., 47
Rebage Moisés V., 28, 39, 71, 82
Red de Vigilancia Epidemiológica de la Gripe en las Islas Baleares, 9
Reina González A.M., 47
Reina J., 9, 99
Rite Gracia S., 28
Rite Montañés S., 28
Rodríguez Cimadevilla J.L., 65, 241
Rodríguez Díaz M.R., 108
Roldán Cano V., 388
Romera Santa Bárbara B., 71
Romero Gil R., 39
Romo Montejo A., 28
Ros Mar L., 285
Royo Pérez D., 39, 82
Rubio Jiménez M.E., 105, 115, 261
Ruiz Escusol S., 71

S Salcedo Posadas A., 65, 241
Samper Villagrasa P., 71, 78
Sanavia Morán E., 241
Sánchez Bayle M., 223
Sánchez Erce M., 39
Sánchez Moreno A., 388
Sánchez Pérez I., 136, 189
Sancho Gracia E., 71
Santos F., 354
Santos Sebastián M., 241
Sarría A., 279
Serrano Vázquez R., 16
Sevilla Ramos M.P., 37, 103
Suárez Castañón C., 270

T Toledo del Castillo B., 65
Torres Claveras S., 71, 82
Torró I., 358
Trillo Belizón C., 47

V Vázquez Rodríguez M., 257
Velasco Manrique M., 28
Vera Medialdea R., 47
Vijande M., 366
Vila Pérez D., 247
Villota Arrieta J., 270
Viscor Zárate S., 39

Y Youssef W.F., 247

Z Zamora Marti I., 340

Índice de materias

Volumen 67/2011

A
Accidente cerebrovascular, 71
Ácido acetil salicílico, 266
Acidosis tubular renal, 324
Adenoma de hígado, 42
Adolescentes, 42, 358
Alergia alimentaria, 270
Alteraciones trombóticas, 34
Angiografía rotacional, 136
Arritmias en Pediatría, 189
Aterosclerosis, 282

B
Bocio, 37
Bradiarritmias, 189
Bronquiectasias, 65, 247

C
Canalización, 366
Cardiología pediátrica, 125, 154, 187
Cardiopatía congénita, 167, 217
Cardiopatías fetales, 127
Centro de Salud, 251
Ciclos de antibióticos, 247
Ciliopatías, 332
Colestasis, 47
Complicaciones de la varicela, 261
Complicaciones quirúrgicas, 388
Complicaciones urológicas, 388
Complicaciones vasculares, 388
Convulsión neonatal, 39
Cromosomopatías, 167
Cuerpo extraño, 108
Cultivo *shell vial*, 99

D
Demanda asistencial, 251
Dermatitis atópica, 272
Diabetes tipo 1, 289
Diabetes tipo 2, 282
Diagnóstico intraútero, 127
Dolor abdominal, 266
Donante vivo, 380
Ductus arterioso persistente, 28

E
Eccema, 272
Echinococcus, 115
Ecocardiografía en 3D, 136
Ecocardiografía fetal, 127
Ecocardiograma, 189
Ecografía, 257
Edema pulmonar, 108
Edema pulmonar de baja presión, 108
Edema pulmonar postobstructivo, 108
Enfermedad de Cushing, 105
Enfermedad de Graves-Basedow, 37
Enfermedad de Hashimoto, 257
Enfermedades alérgicas, 287
Enfermedades cardiovasculares, 223
Enfermedades del aparato digestivo, 285
Enfermedades por depósito de glucógeno, 111
Epidemiología gripe A, 9
Epilepsia, 78
Espasmos del sollozo, 78

F
Factores de riesgo cardiovascular, 358
Factores de riesgo de secuelas neurológicas, 82
Fisioterapia respiratoria, 247
Fluorografía de alta resolución, 136
Formas cilíndricas, 247
Fórmulas antiestreñimiento, 294
Fórmulas antirregurgitación, 294
Fórmulas con proteínas de soja, 292
Fórmulas hidrolizadas, 290
Fórmulas para el disconfort intestinal, 294
Fórmulas para el exceso de producción de gases, 294
Fórmulas sin lactosa, 292
Futuras alternativas, 340

G
Gammagrafía, 257
Gemella morbillorum, 45
Glucogenosis Ib, 111
Gripe A (H1N1) pandémica, 9
Guía de práctica clínica, 372

H
Helicobacter pylori, 266
Hemoptisis, 241
Hemorragia, 42
Hemorragia cerebral focal, 71
Hemorragia gastrointestinal, 266

Hemorragia genital, 88
Herpes simple virus, 99
Herpesvirus humano 6, 39
Hidatidosis hepática, 115
Hidatidosis pulmonar, 115
Hipertensión arterial, 358
Hipertensión arterial esencial, 358
Hipertensión arterial pediátrica, 167
Hipertensión craneal benigna, 47
Hipertiroidismo, 37
Hipoglucemia, 111
Hipomagnesemia, 347
Hipopotasemia, 354
Holter, 189

I Indometacina, 28
Infarto cerebral, 34
Infarto cerebral focal, 71
Infección congénita, 39
Infección de transmisión vertical, 45
Infección del tracto urinario, 372
Infecciones cutáneas, 99
Infiltrados pulmonares, 47
Inmunofluorescencia directa, 99
Islas Baleares, 9
Isquemia, 34

J Joaquín Colomer Sala, 230
Juan Rodríguez Soriano, 321

L Lactancia materna, 282, 285, 287, 289

M Magnesio, 347
Menarquia prematura, 88
Micofenolato, 340
Microadenoma hipofisiario, 105
Miocardiopatía dilatada, 202
Miocardiopatía hipertrófica, 202
Miocardiopatía restrictiva, 202

N Nefrología Pediátrica, 324
Nefronoptisis, 332
Neonato, 45
Nervio auriculotemporal, 270
Neuropsicología, 22
Neutropenia, 111
Niño inmigrante, 241

O Obesidad, 282

P Paciente adulto, 217
Paresia VI par, 47
Población infantil, 9
Poliquistosis renal, 332
Potasio, 354
Prematuridad, 82
Presión arterial, 358
Prevención cardiovascular primordial, 223
Prevención cardiovascular secundaria, 223
Profilaxis antibiótica, 372
Pruebas funcionales renales, 324

Q Quistes hidatídicos, 115

R Reacción en cadena de la polimerasa, 39
Reactivación vírica, 39
Recién nacido a término, 71
Recién nacido prematuro, 28
Reflujo vesicoureteral, 372
Resonancia nuclear magnética (RNM), 136, 154
Rituximab, 340

S Samuel J. Fomon, 279
Secuelas neurológicas, 82
Secuelas postradioterapia, 105
Seguimiento neurológico, 82
Sepsis, 45
Síndrome de Down, 22
Síndrome de Frey, 270
Síndrome nefrótico idiopático, 340
Síndromes malformativos, 167

T Tacrolimus, 340
Taquiarritmias, 189
Técnicas de imagen, 136, 154
Tiroides ectópico, 37
Tiroiditis, 257
Tomografía axial computarizada (TAC), 154
Tos crónica productiva, 65
Transmisión vertical, 39
Trasplante cardíaco, 202
Trasplante renal pediátrico, 380, 388
Trastornos paroxísticos, 78
Trastornos paroxísticos no epilépticos, 78
Tratamiento de la hipertensión arterial, 358
Tratamiento inmunosupresor, 340
Tratamiento multidisciplinario, 217
Tubulopatías, 324, 347
Tumor benigno de hígado, 42

U Úlcera péptica, 266
Urgencias pediátricas, 16, 251

V Vacunación de la varicela, 261
Varicela, 261
Virus de Epstein-Barr, 47
Virus varicela-zoster, 99