

Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica

Serie: Protocolos AEP

Asociación Española
de Pediatría



Asociación Española
de Nefrología Pediátrica



Año de edición: 2022

Coordinadores:

María del Mar Espino Hernández

María Isabel Luis Yanes

Flor Ángel Ordóñez Álvarez

Pedro J. Ortega López

Juan David González Rodríguez

Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica

Asociación Española de Pediatría y Asociación Española de Nefrología Pediátrica

4.ª edición, 2022

Coordinadores:

María del Mar Espino Hernández

María Isabel Luis Yanes

Flor Ángel Ordóñez Álvarez

Pedro J. Ortega López

Juan David González Rodríguez



ÍNDICE

1. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina (Zaira Ibars Valverde, Susana Ferrando Monleón)	1
2. Evaluación básica de la función renal en Pediatría (Gloria M.ª Fraga Rodríguez, Beatriz Huertes Díaz)	25
3. Evaluación de la función renal en el recién nacido (Elena Pérez González, Juan Marín Serra)	43
4. Hematuria (Marta Carrasco Hidalgo-Barquero, José M.ª de Cea Crespo)	61
5. Proteinuria (Carmen de Lucas, Elvira Izquierdo)	81
6. Poliuria y polidipsia (Javier Lumbreras Fernández, Benito Amil Pérez)	93
7. Infección de las vías urinarias en la infancia (Juan David González Rodríguez, M.ª Luisa Justa Roldán)	103
8. Bacteriuria asintomática (M.ª Teresa Alarcón Alacio, M.ª Luisa Justa Roldán)	131
9. Trastornos miccionales no neurológicos y enuresis en la infancia (Marta Fernández Fernández, José Eugenio Cabrera Sevilla)	141
10. Tubulopatías (Mireia Aguirre Meñica, M.ª Isabel Luis Yanes)	155
11. Litiasis renal e hipercalcemia idiopática (M.ª Dolores Rodrigo Jiménez, M.ª Concepción Sáez-Torres Barroso, Carmen Vicente Calderón)	177
12. Hipertensión arterial en niños y adolescentes (Francisco de la Cerda Ojeda, Carlos Herrero Hernando)	195
13. Enfermedades quísticas renales (Ainhoa Iceta Lizárraga, Josune Hualde Olascoaga)	219

14. Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal (Marta Melgosa Hijosa, Jesús Lucas García)	233
15. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas (Leire Madariaga Domínguez, Flor Ángel Ordóñez Álvarez)	253
16. Técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas (José Carmelo Albillos Merino, Jorge Cardona Arboniés, Mercedes Mitjavila, Adoración Granados Molina, Mar Espino Hernández)	271
17. Reflujo vesicoureteral (Joaquín Escribano, Blanca Valenciano)	303
18. Síndrome nefrótico pediátrico (Elena Román Ortiz)	317
19. Glomerulonefritis aguda posinfecciosa (M.ª Ángeles Fernández Maseda, Francisco Javier Romero Sala)	339
20. Glomerulonefritis crónicas (Ana M.ª López García, Alejandro Zarauza Santoveña, María Ramos Cebrián)	355
21. Afectación renal en las enfermedades sistémicas (Marta García Ramírez, Elena García Martínez)	379
22. Daño renal agudo (Montserrat Antón Gamero, Angustias Fernández Escribano)	405
23. Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. Enfermedad renal progresiva (Cristina Aparicio López, Carlota Fernández Camblor)	423
24. Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento (Carlota Fernández Camblor, Marta Melgosa Hijosa)	437
25. Hemodiálisis pediátrica (Ángel Alonso Melgar, Julia Fijo López-Viota)	459
26. Diálisis peritoneal crónica (Ana Sánchez Moreno, Pedro J. Ortega, Rafael Muley)	477
27. Trasplante renal en Pediatría (M.ª Luisa Matoses Ruipérez, Carlota Fernández Camblor)	493

Estos documentos no reflejan una postura oficial de la Asociación Española de Pediatría. Sirven de ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, pero no son de obligado cumplimiento ni sustituyen el juicio clínico del personal sanitario.

Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina

Zaira Ibars Valverde⁽¹⁾, Susana Ferrando Monleón⁽²⁾

¹Unidad de Nefrología Infantil. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

²Unidad de Nefrología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Ibars Valverde Z, Ferrando Monleón S. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. Atención temprana.

Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:1-23.



RESUMEN

- Las enfermedades renales en los niños se pueden presentar de formas muy diversas, a veces los síntomas están claramente relacionados con el riñón (hematuria, dolor lumbar) y en otras ocasiones son muy inespecíficos (anemia, retraso de crecimiento) y se pueden presentar de forma aguda o tener un comienzo insidioso, incluso resultar un hallazgo casual en un examen de rutina.
- Cuando la nefropatía es de origen glomerular, aparecen signos/síntomas como la hematuria, los edemas o síntomas de enfermedad sistémica, entre otros. Sugestivos de origen no glomerular (tubulopatía) son la poliuria, el retraso de crecimiento, la nefrocalcinosis, la urolitiasis, manifestaciones óseas o extrarrenales del tipo retraso mental, afectación hepática o sordera.
- La recogida de antecedentes tanto personales (perinatológicos, fisiológicos, patológicos) como familiares (por ejemplo, poliquistosis renal o síndrome de Alport) y de hábitos higiénico-dietéticos son muy importantes en el estudio de muchas nefrouropatías y deben constar en la historia clínica del paciente. Tener en cuenta por el mayor riesgo de enfermedad renal, la prematuridad, el bajo peso y/o el retraso de crecimiento intrauterino (menor dotación de nefronas).
- En el examen clínico debería referirse: peso, talla (evolución de ambas) y tensión arterial (TA) con sus percentiles correspondientes, estadio Tanner e índice de masa corporal. Se debe realizar una exploración sistemática por aparatos sin olvidar nunca la palpación abdominal, la exploración de genitales y de la espalda.

- La palpación de una masa abdominal en niños, sobre todo en flancos, suele ser de origen renal y puede ser uni- o bilateral y deberse entre otras a displasia renal multiquistica, hidronefrosis, tumor de Wilms, poliquistosis renal AD o AR, trombosis de vena renal, etc.
- Una correcta función renal podría considerarse si los siguientes parámetros entran dentro de la normalidad: una exploración clínica completa, medición de tensión arterial, sistemático de orina, osmolalidad y albuminuria en orina de la mañana en ayunas, ecografía renal y determinación en sangre de urea y creatinina (con el cálculo del filtrado glomerular estimado por talla) e iones.
- Se deben conocer todos los métodos de recogida de orina de que se dispone e intentar utilizar el más adecuado a la edad, el menos invasivo y con menos posibilidades de alterar el resultado, en función de lo que se quiera estudiar y de la urgencia que se tenga en instaurar un tratamiento.
- Se pueden realizar estudios sobre una muestra de orina aislada (urianálisis, urinocultivo, cálculo de cocientes urinarios e índices de excreción o excreciones fraccionales, así como la medición de la osmolalidad urinaria) o en una orina recogida durante un tiempo determinado, la más habitual de 24 horas (cálculo de la diuresis, obtención de un diario miccional, cuantificación de la excreción de sustancias por la orina, etc.).
- El análisis de la orina se puede realizar desde tres aspectos: físico (describir las características organolépticas de la orina, para lo cual hay que conocer las causas que pueden alterarlas), químico (tira reactiva urinaria manual o automática, debiendo conocer los posibles resultados y su interpretación) y, por último, la visión microscópica, generalmente tras centrifugación de la muestra, es decir, la visión del sedimento que también puede ser directa o automatizada.
- El estudio inicial de la orina debe comenzar por realizar una tira reactiva (fácil, rápida y al alcance de todos), en caso de negatividad se podría no proseguir el estudio (teniendo en cuenta los falsos negativos y el objetivo del estudio), si es positiva, se debe continuar.
- El hallazgo de proteinuria en la tira reactiva (debe hacerse en todo niño con edemas) se debe seguir de una cuantificación de esta, en muestra aislada (cociente proteínas/creatinina) o en orina de 24 h.
- La proteinuria de la tira reactiva indica principalmente presencia de albúmina. Su resultado negativo no descarta proteínas de otro origen como el tubular.
- La tira de orina positiva para sangre puede indicar tanto presencia de hematíes, hemoglobina como mioglobina en orina. Siempre se debe confirmar la hematuria por sedimento y a ser posible realizar un estudio citomorfométrico (morfología, VCM, etc.) para valorar origen.

- La positividad de leucocitos y nitritos en una tira de orina sugiere de infección del tracto urinario (ITU) con una sensibilidad 93% y especificidad 72%. La negatividad de ambos permite descartar la presencia de ITU de forma bastante fiable (valor predictivo negativo alto).
- Una densidad >1025 en una tira en orina en cualquier momento del día (en ausencia de proteinuria) significa una capacidad conservada de concentración urinaria (se corresponde con una osmolalidad >800 mOsm/kg).
- En caso de recogida de orina de 24 horas es muy importante explicar cómo se debe recoger y tras su procesamiento, siempre comprobaremos si la recogida de orina ha sido adecuada, calculando la eliminación de creatinina en mg/kg/día.

Clinical markers of kidney disease. Indication and interpretation of complementary tests. Collection of samples and systematic analysis of urine

ABSTRACT

- Kidney diseases in children can present themselves in very different ways, sometimes the symptoms are clearly related to the kidney (haematuria, low back pain) and on other occasions they are very non-specific (anemia, growth retardation) and can present themselves differently acute form or have an insidious onset, even being an incidental finding on routine examination.
- When the nephropathy is of glomerular origin, signs/symptoms such as hematuria, edema or symptoms of systemic disease appear, among others. Suggestive of non-glomerular origin (tubulopathy) are polyuria, growth retardation, nephrocalcinosis, urolithiasis, bone or extrarenal manifestations such as mental retardation, liver involvement or deafness.
- The collection of both personal (perinatalogical, physiological, pathological) and family history (for example, polycystic kidney disease or Alport syndrome) and hygienic-dietary habits are very important in the study of many nephropathies and must be recorded in the clinical history of the patient. Take into account due to the increased risk of kidney disease, prematurity, low weight and/or intrauterine growth retardation (less nephrons' endowment).
- The clinical examination should refer to: weight, height (their evolution) and blood pressure (BP) with their corresponding percentiles, Tanner stage and body mass index. A systematic examination should be carried out by systems, never forgetting abdominal palpation and back and genital examination.

- Palpation of an abdominal mass in children, especially in the flanks, is usually of renal origin and can be unilateral or bilateral and be due, among others, to multicystic renal dysplasia, hydronephrosis, Wilms tumor, DA or RA polycystic kidney disease, renal vein thrombosis, etc.
- A correct renal function could be considered if the following parameters are within normal limits: a complete clinical examination, blood pressure measurement, urine systematic, osmolality and albuminuria in first morning urine, renal ultrasound and blood determination of urea and creatinine (with the calculation of the estimated glomerular filtration rate by height) and ions.
- All available methods of urine collection should be known and try to use the most appropriate for age, the least invasive and least likely to alter the results, depending on what you want to study and the urgency consider starting a treatment.
- Studies can be performed on an isolated urine sample (urine analysis, urine culture, calculation of urinary quotients and excretion rates or fractional excretions, as well as measurement of urinary osmolality) or on urine collected over a given time, whichever is longer, 24-hour routine (calculation of diuresis, obtaining a voiding diary, quantification of the excretion of substances in the urine, etc.).
- Urinalysis can be performed from three aspects: physical (describing the urine organoleptic characteristics, for which it is necessary to know the causes that can alter them), chemical (manual or automatic urine test strip, having to know the possible results and their interpretation) and, finally, the microscopic vision, generally after sample centrifugation, that is, the vision of the sediment that can also be direct or automated.
- The initial study of the urine should begin by performing a test strip (easy, fast and available to all), in case of negativity the study could not be continued (taking into account the false negatives and the study objective), if it is positive, it should be continued.
- The finding of proteinuria in the reactive strip (it should be done in all children with edema) should be followed by its quantification, in an isolated sample (protein/creatinine ratio) or in 24-hour urine.
- Dipstick proteinuria primarily indicates the presence of albumin. Its negative result does not rule out proteins of another origin such as tubular.
- A positive urine strip for blood can indicate the red blood cells presence, hemoglobin, and myoglobin in the urine. Hematuria should always be confirmed by sediment and, if it is possible, perform a cytomorphometric study (morphology, MCV, etc.) to assess the origin.

- The leukocytes and nitrites positivity in a urine strip suggests urinary tract infection (UTI) with a sensitivity of 93% and a specificity of 72%. The negativity of both allows the presence of UTI to be ruled out quite reliably (high negative predictive value).
- A density >1025 on a urine strip at any time of the day (in the absence of proteinuria) means a preserved ability to concentrate urine (corresponds to an osmolality >800 mOsm/kg).
- In the case of 24-hour urine collection, it is very important to explain how it should be collected and after processing, we will always check whether the urine collection has been adequate, calculating the creatinine elimination in mg/kg/day.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades renales en los niños se pueden presentar de formas muy diversas. A veces los síntomas están claramente relacionados con el riñón (hematuria macroscópica, dolor lumbar). En otras ocasiones son muy inespecíficos, como el retraso en el crecimiento o la anemia. De la misma manera, pueden presentarse de forma aguda o tener un comienzo insidioso o, incluso, aparecer tras un hallazgo casual en un examen de rutina. Por tanto, el enfoque diagnóstico y, por ello, las exploraciones complementarias, sus indicaciones e interpretaciones han de ser individualizadas y basadas en una meticulosa historia clínica.

2. FORMAS DE PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD RENAL EN EL NIÑO

2.1. Diagnóstico prenatal

La detección prenatal de las malformaciones nefrourológicas, gracias a los avances en la ecografía del embarazo, se ha convertido en unas de las formas más frecuentes de presen-

tación de la enfermedad renal. El *congenital anomalies of the kidney and urinary tract* (CAKUT) ocurre en un 1 a un 2% de todos los embarazos y supone una causa importante de enfermedad renal terminal pediátrica. Comprende anomalías del parénquima (hipoplasia, displasia renal), de la migración embriónica (ectopia renal, riñón en herradura, etc.) o del sistema colector. Este último grupo es el más numeroso y se manifiesta por dilatación de la vía urinaria (DVU) en la ecografía prenatal. En su mayoría (50-70%), las DVU se consideran transitorias o fisiológicas, es decir, la mayoría de las veces se tratará de dilataciones pélvicas leves (<10 mm) que no tendrán consecuencias a largo plazo. La evolución ecográfica de la dilatación de la vía urinaria, del tamaño renal, de la ecogenicidad del parénquima, del vaciamiento vesical del feto y, fundamentalmente, de la cantidad de líquido amniótico, es de utilidad para la toma de decisiones. Un oligohidramnios precoz, sin rotura de bolsa, es de mal pronóstico (obstrucción importante, hipoplasia o displasia bilateral, poliquistosis recesiva, etc.) y un polihidramnios puede orientar hacia una tubulopatía entre otras causas. En un consenso reciente (*Journal of Pediatric Urology*, 2014) entre es-

pecialistas de distintas sociedades (nefrólogos pediatras, obstetras, urólogos infantiles y fetales y radiólogos pediatras) se ha acordado un sistema de clasificación unificado con terminología estándar para el diagnóstico y manejo de la DVU prenatal y posnatal (UTD classification system).

2.2. Hallazgo casual en niños asintomáticos

- La hipertensión arterial (HTA) esencial y, con menos frecuencia, la secundaria, suelen ser asintomáticas en la edad pediátrica y detectarse en una revisión de salud. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y otras sociedades científicas recomiendan el cribado rutinario de HTA en niños y adolescentes asintomáticos y sin otros factores de riesgo en cada visita de salud desde los tres años, con el objetivo de identificar causas tratables de HTA secundaria.
- Alteraciones en urianálisis como microhematuria, proteinuria, glucosuria o en análisis sanguíneo como creatinina sérica elevada, acidosis/alcalosis metabólica, hiper-/hipopotasemia, etc., que nos pueden aparecer en una enfermedad aguda (IU, presencia de fiebre, deshidratación, etc.) y pueden ser transitorios o ser persistentes e indicadores de una patología renal de base.
- Hallazgo anormal en pruebas de imagen o en análisis sanguíneos o urinarios realizados al existir antecedentes familiares de alguna enfermedad renal hereditaria. Puede ocurrir en los casos de reflujo vesicoureteral, cistinuria, poliquistosis renal, síndrome de Alport, síndrome hemolítico-urémico atípico, poliquistosis renal, etc.

2.3. Signos y síntomas por los que puede consultar un niño con enfermedad renal

Al realizar la historia clínica, la anamnesis debe recoger la cronología de los acontecimientos, el inicio de los síntomas o signos, la duración de los mismos, las circunstancias que los desencadenan o modifican (por ejemplo, la hematuria macroscópica indolora que ocurre tras el ejercicio es sugestiva del síndrome de cascanueces, el antecedente de cuadro respiratorio o vacunación o extracciones dentales previos al brote de hematuria, de una enfermedad de Berger, etc.).

a) Síntomas generales

- El dolor abdominal, lumbar o hipogástrico puede ser un síntoma de infección urinaria (ITU), litiasis renal o vesical, uropatía obstructiva, etc. Así mismo la hipercalciuria, aunque no se constate litiasis por imagen, es una causa frecuente de abdominalgia en los niños.
- Los edemas pueden ser un signo de debut de un síndrome nefrítico, un síndrome nefrótico o un fallo renal agudo o crónico.
- La cefalea, los trastornos del sueño y el cansancio pueden ser síntomas de HTA.
- La fiebre, las artralgias o artritis, los exantemas, la púrpura ortostática o los síntomas pulmonares pueden ser manifestaciones clínicas de enfermedades sistémicas con afectación renal como el lupus eritematoso sistémico o la púrpura de Schönlein-Henoch, entre otras.
- Las crisis de tetania y de debilidad muscular, sobre todo en relación con procesos febriles

les, son características de la enfermedad de Gitelman.

- Los signos cutáneos como la palidez pueden ser expresión de la anemia que se aprecia en la enfermedad renal crónica (ERC). Suele ser desproporcionada al grado de ERC en los casos de nefronoptosis.
- Una deshidratación desproporcionada a la causa por una incapacidad para retener el agua por una enfermedad renal de base (aunque las pérdidas por diarrea y/o vómitos no hayan sido abundantes). Los lactantes con pérdida salina crónica causada por uropatía obstructiva, displasia renal, enfermedad de Bartter, diabetes insípida o algunas endocrinopatías (síndrome adrenogenital, pseudohipoadosteronismo) pueden deshidratarse rápidamente por su incapacidad para concentrar la orina en procesos intercurrentes.

b) Síntomas/signos sugestivos de disfunción del tracto urinario inferior (DTUI)

La disfunción miccional supone una alteración en la función del tracto urinario inferior que provoca una alteración en el llenado y/o vaciado vesical y cuya causa puede ir desde alteraciones del hábito miccional, alteraciones metabólicas, infección urinaria, anomalías anatómicas (válvulas uretra posterior, etc.), incluso disfunciones neuropáticas. Es fundamental descartar que exista estreñimiento asociado.

Síntomas sugestivos de alteración en el llenado vesical:

- **Incontinencia** (fuga no controlada de la orina). Entre los dos y los cuatro años, los niños adquieren el control voluntario de las funciones

intestinal y vesical, en este orden: primero intestinal nocturno, intestinal diurno, urinario diurno y por último urinario nocturno. A los cuatro años la mayoría han alcanzado un hábito miccional normal, siendo los dos-tres años la media para alcanzar el control urinario diurno. La **enuresis** (incontinencia urinaria intermitente durante el sueño) monosintomática primaria en mayores de cinco años es, por lo general, frecuente y benigna y siempre debe descartarse para su diagnóstico la existencia de síntomas diurnos (incontinencia, urgencia, etc.). Si es secundaria (tras un control urinario nocturno de seis meses) deben descartarse causas orgánicas o psicológicas; en algunas ocasiones es el primer síntoma de una IU o una hipercalciuria. La **incontinencia diurna** es con frecuencia un problema de hábitos, pero a veces traduce una enfermedad renal o urológica subyacente (uréter ectópico, disinergia vesicoesfinteriana, etc.).

- **Frecuencia aumentada o polaquiuria**. Generalmente, un niño vacía la vejiga entre cuatro y siete veces al día. Se considera polaquiuria la emisión de más de ocho micciones/día. Hay que diferenciar la polaquiuria con poliuria (volúmenes miccionales grandes) de la que ocurre sin poliuria (más frecuente), que se presenta como una emisión elevada de micciones con volúmenes pequeños, en caso de capacidad vesical disminuida, irritación vesical (cistitis), disfunción de vaciado, hipercalciuria y/o problemas de comportamiento. La polaquiuria con disuria y/o escozor al orinar sugiere infección de orina. La presencia de vulvovaginitis en las niñas y balanitis en los niños puede producir los mismos síntomas. Un motivo menos frecuente de consulta puede ser la frecuencia disminuida (menos de tres micciones al día).

- **Urgencia.** Sensación repentina de necesidad inmediata de orinar.
- **Nicturia/nocturna.** El niño se despierta por la noche por necesidad para orinar. No siempre implica patología, pero sí suele presentarse en niños con poliuria de diferentes etiologías.

Síntomas relacionados con la fase de vaciado vesical:

- **Disuria.** Dificultad o dolor en la micción. Frecuente en la cistitis, también en la hipercalciuria.
- **Esfuerzo miccional o maniobra de Credé.** Es la presión abdominal realizada por el niño para iniciar y/o mantener la micción. Es siempre patológica a cualquier edad.
- **Chorro miccional débil.** Muy importante su valoración en los lactantes varones en los que se sospecha obstrucción del tracto urinario inferior (válvulas de uretra posterior).
- **Chorro miccional entrecortado.** Emisión de la orina a ráfagas. Normal en niños pequeños.
- **Hesitación.** Es el retardo miccional, el niño que tiene que esperar un tiempo antes de poder iniciar la micción.
- **Goteo postmiccional.** Escapes involuntarios inmediatamente después de acabar la micción. Puede estar asociado a reflujo vaginal en niñas y siringocele en el varón.
- **Maniobras de retención.** Son estrategias que usan los niños para posponer la micción o evitar la urgencia que les provoca,

por ejemplo, una hiperactividad vesical. Son ejemplos: cruzar las piernas, ponerse de puntillas o en cuclillas.

Para la valoración y enfoque diagnóstico de una posible disfunción del tracto urinario inferior son fundamentales una buena anamnesis y exploración clínica, la realización de un diario miccional y una ecografía renovesical con medición del residuo postmiccional. Si el diario miccional sugiere disfunción vesical, se aconseja remitir a urología pediátrica funcional para realizar exploraciones como una flujometría con electromiografía o un estudio urodinámico completo.

Hay que tener en cuenta que las alteraciones funcionales del tracto urinario inferior pueden estar asociadas a patología neurológica, por ello en la anamnesis siempre hay que preguntar por **síntomas neurológicos** como: alteraciones en la marcha, alteración en el control esfínter anal, debilidad en miembros inferiores, así como insistir en la exploración neurológica, como se detallará más adelante.

c) Síntomas/signos relacionados con anomalías en el volumen urinario

- **Oliguria.** Se define como una emisión de orina $<500 \text{ ml/día}/1,73 \text{ m}^2$ (o $<0,5 \text{ ml/kg/h}$ salvo el periodo neonatal). Puede ocurrir como resultado de factores prerrenales (hipovolemia), enfermedades renales intrínsecas o ser de causa post renal (obstrucción).
- **Poliuria.** No existen criterios de definición claramente establecidos en la edad pediátrica. Se considera así la emisión de orina $>2000 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2/\text{día}$ que corresponde, aproximadamente, a más de 3 ml/kg/hora .

Puede confirmarse mediante el cálculo del volumen de orina que se forma por cada 100 ml de filtrado glomerular renal (V/100 ml FGR). Se calcula mediante la siguiente fórmula: creatinina sérica x 100/creatinina urinaria. Se considera poliuria si V/100 ml FGR es mayor de 1,25 ml/100 ml FGR, por encima del año de vida. Puede considerarse el signo príncipes de las tubulopatías. La poliuria puede resultar de una ingesta excesiva de líquidos (potomanía, frecuente en lactantes que tienen a su alcance el biberón con agua), ausencia de liberación central de ADH (diabetes insípida central), insensibilidad tubular a la ADH (uropatía obstructiva, hipopotasemia, diabetes insípida renal hereditaria), enfermedad renal crónica, o diuresis osmótica (diabetes *mellitus*). A veces es la única manifestación de algunas nefropatías (como la nefronoptosis) y en el niño mayor se puede detectar por nicturia y/o, enuresis y/o despertares provocados por la sed (polidipsia secundaria).

d) Signos por alteración en las características organolépticas de la orina

La orina recién emitida es normalmente transparente, de color amarillo-ámbar (de una intensidad variable dependiendo de la concentración de solutos), pudiendo variar por la presencia de sangre, mioglobina, determinados alimentos o fármacos consumidos, etc. Su olor depende de los ácidos orgánicos volátiles, al igual que el color. En las **Tablas 1 y 2** se recogen las causas que pueden alterar el color y el olor de la orina. Otros motivos de consulta menos frecuentes son la presencia de arenilla o la expulsión de cálculos, así como la orina espumosa (por la presencia de proteinuria).

e) Respecto a la ERC, los estadios leves (1 y 2, FGR >60 ml/min/1,73 m²) son, a menudo, asintomáticos, aunque depende de la causa de la ERC. Cuando la causa es glomerular existe el antecedente de hematuria, proteinuria y edema, síntomas de enfermedad sistémica, etc. En el caso de una tubulopatía, pueden existir poliuria, retraso de crecimiento, nefrocalcinosis, urolitiasis, manifestaciones óseas o extrarrenales del tipo de retraso mental, afectación hepática o sordera. Los síntomas/signos propios de la ERC en estadios moderados a graves (de 3 a 4) son la HTA, la anemia, las alteraciones óseas, el retraso de crecimiento, la acidosis metabólica junto a otras alteraciones metabólicas, la dislipemia, las anomalías endocrinas, etc. Las señales de afectación grave (estadio 4 y 5), llamadas síntomas de uremia, incluyen astenia, anorexia, debilidad y vómitos.

El fallo de medro, por tanto, cuando es de causa renal, puede ser el motivo de consulta de una ERC avanzada (sería su causa renal más frecuente), pero también puede ser la expresión de una tubulopatía independientemente de mantener el filtrado glomerular normal. Igualmente, las alteraciones óseas, como el raquitismo, la desmineralización y las deformidades de columna y de huesos largos y las fracturas espontáneas, son frecuentes en muchas tubulopatías (además de en ERC avanzado) y a veces el motivo de consulta, como por ejemplo la deformidad de las tibias en el raquitismo hipofosfatémico.

2.4. Infección urinaria

La infección urinaria febril puede ser la primera manifestación de un nefrouropatía importante. Es importante adecuar las exploraciones complementarias a la detección de aquellos pa-

cientes con riesgo de presentar un daño renal permanente y progresivo, fundamentalmente aquellas ITU atípicas y las ITU recurrentes.

3. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

3.1. Historia prenatal y perinatal

- En inseminaciones y FIV es importante conocer si los padres son los biológicos.
- HTA, ITU y/o cólicos renales en el embarazo. Diabetes gestacional (más riesgo de displasia renal multiquística y defectos caudales).
- Datos de la ecografía prenatal, referir si CAKUT y su gravedad (clasificación DVU) describiendo momento de la detección e inicio del oligoamnios si se presentó.
- Historia de consumo materno de fármacos (IECA o ARA II en el 2º-3º trimestre se asocia a fallo renal en el recién nacido), abuso de alcohol (el síndrome alcohólico fetal puede estar asociado a hipoplasia renal).
- Datos de despistaje en la madre, si se realizó. La elevación de alfa-feto proteína se relaciona con defectos del tubo neural o síndrome nefrótico congénito.
- Debe constar en la historia clínica la edad gestacional, la somatometría y la clasificación del recién nacido (RN). Está demostrado el riesgo de enfermedad renal, de pacientes con menor dotación de nefronas como ocurre en los RN prematuros y/o bajo peso y/o PEG.
- Si hubo pérdida de bienestar fetal, patología neonatal grave con/sin daño renal

agudo, así como el uso de fármacos como furosemida (nefrocalcinosis), aminoglicósidos, vancomicina y furosemida (nefrotoxicidad), la canalización de arteria umbilical, etc.

- Referir el peso de placenta. Es grande en niños con síndrome nefrótico congénito.

- Alteraciones en el cordón. La arteria umbilical única se asocia a reflujo vesicoureteral, a displasia multiquística y a hipoplasia/displasia renal.

3.2. Otros antecedentes fisiológicos

- Curva pondoestatural desde el nacimiento.
- Datos de la cronología del control de esfínteres.
- Datos del patrón miccional como el número de micciones/día, si existe urgencia o incontinencia, forma de orinar, volumen aparente de orina, etc. Valorar la posibilidad de hacer un diario miccional. Hábito intestinal, muy importante referir si tiene estreñimiento.
- Historia nutricional. Se debe recoger si el niño recibió lactancia materna o no y los antecedentes de anorexia, vómitos o la preferencia por los alimentos salados (niños con nefropatías pierden sal). Recoger el hábito de ingesta de líquidos, ingesta de lácteos, proteica y de sal (importante en hipercalcemias o en ERC). La polidipsia, ingesta hídrica por la noche.
- Desarrollo psicomotor: importancia de alteraciones de la marcha, inicio deambulación, etc.

3.3. Antecedentes patológicos

- Historia de enfermedades (deshidrataciones, infecciones frecuentes), cirugía, etc.
- Historia de infecciones urinarias, o episodios febriles sin foco en reiteradas ocasiones.
- Anomalías oculares asociadas a enfermedades renales como: el coloboma, las cataratas, la retinitis pigmentaria (enfermedades de Alport y de Lowe, nefronop-tosis, etc.).
- Sordera neurosensorial (síndrome de Alport, acidosis tubular renal distal AR, síndrome de Bartter, etc.).
- Toma de fármacos: AINE (nefritis intersticial), topiramato o ceftriaxona (litiasis renal), quimioterapia (tubulopatías). Preguntar a los adolescentes sobre consumo de drogas, alcohol y tabaco.
- Interesa recoger información de si en alguna ocasión se hizo un estudio con tira reactiva en orina previamente, así como análisis sanguíneos previos por otro motivo (especialmente importante en caso de creatinemia elevada).

3.4. Antecedentes familiares

- Se debe constatar si existe o no consanguinidad, si existen antecedentes de enfermedad renal como patología quística renal, síndrome de Alport, historia de diálisis o trasplante renal, etc.
- De especial interés en enfermedades hereditarias es realizar el árbol genealógico.

4. EXAMEN CLÍNICO

A continuación, se citan los aspectos a destacar en la exploración clínica de un paciente con sospecha de enfermedad renal, además de la exploración habitual.

4.1. Valoración general. Crecimiento, nutrición e hidratación

- Se debe referir peso y talla (gráficas de percentiles). En caso de $< p3$ o $p > p97$ calcular la puntuación de la desviación estándar (*z-score*). El índice de masa corporal y el estadio de Tanner deben ser evaluados. Es importante referir las variaciones de peso que pueden asociarse a enfermedades nefrourológicas como, por ejemplo, la anorexia, el uso de diuréticos y la aparición de litiasis renal.
- El estado de hidratación y circulatorio es fundamental en algunas enfermedades renales. La expansión del espacio extracelular en los pacientes nefróticos (edemas, ganancia de peso) se suele acompañar de una disminución del espacio intravascular (frialdad acra, relleno capilar enlentecido, taquicardia y oliguria). Por el contrario, un niño con un síndrome nefrítico tendrá una expansión del volumen intravascular con HTA y signos de insuficiencia cardiaca como hepatomegalia ingurgitación yugular y edema pulmonar.

4.2. Sistema cardiovascular y respiratorio

- Se deben palpar los pulsos, son débiles en la coartación de la aorta. Referir soplos cardiacos (anemia de ERC), ritmo de galope (fallo cardiaco en sobrecarga de volumen).

- Se aconseja auscultar los grandes vasos si se sospecha vasculitis en busca de soplos.
- Se debe tomar la presión arterial (TA) y referirla al percentil de la talla según la Task Force. Si existe HTA, se debe tomar la presión en los cuatro miembros. En casos dudosos, debería realizar la toma el propio médico. Existen dos actualizaciones recientes de las guías americana (2017) y europea (2016) del manejo de la HTA en niños.

4.3. Abdomen, espalda y genitales externos

- La distensión abdominal en caso de enfermedad renal puede aparecer por ascitis, por un globo vesical en caso de retención urinaria (estreñimiento o vulvitis importantes o de causa urológica) o por una masa de origen renal.
- La palpación de masa abdominal en niños, sobre todo en flancos, suele ser de origen renal y puede ser uni o bilateral. Las causas de nefromegalia se describen en la **Tabla 3**.
- Interesa describir si la musculatura abdominal es normal (síndrome de Prune Belly), si existe circulación colateral (hipertensión portal en fibrosis hepática en poliquistosis), hernias o hepatoesplenomegalia (fibrosis hepática, enfermedades sistémicas: lupus, oncológicas o metabólicas).
- Una vejiga palpable junto a un chorro miccional débil sugiere válvulas de uretra, vejiga neurógena o un tumor pélvico.
- La vulvitis en niñas con disuria siempre hay que descartarla. Describir el pene y meato en los niños por la frecuencia del hipos-

padias. Genitales ambiguos y síndrome nefrótico obligan a descartar síndrome de Denys-Drash.

- Se debe explorar la espalda y los miembros inferiores y describir si existen signos indirectos de disrafismo espinal oculto como estigmas cutáneos en la región lumbosacra, hipertricosis, masas de grasa subcutánea, hoyuelos o seno dérmico. Deben buscarse, asimismo, hemangiomas, áreas de híper o hipopigmentación, apéndices cutáneos, aplasia de cutis o signos ortopédicos como deformidad unilateral de un pie o deformidad progresiva de los pies generalmente en equino varo o dolor que puede ser radicular o difuso.
- Explorar el ano y en caso de imperforación, descartar anomalías asociadas como displasia sacra, disrafismo espinal y reflujo vesicoureteral.

4.4. Sistema nervioso

Debe estudiarse si existen problemas de incontinencia. La exploración de la fuerza muscular y la sensibilidad en miembros inferiores, así como los ROT, la marcha y la valoración del tono del esfínter anal son fundamentales.

4.5. Piel

- El lupus eritematoso sistémico puede debutar con una erupción malar eritematosa.
- La púrpura palpable en miembros inferiores y en nalgas ha de hacer sospechar una púrpura de Schönlein-Henoch que debe seguirse de un despistaje de nefropatía secundaria durante el año siguiente.

- Las manchas de color café con leche múltiples se observan en la neurofibromatosis que puede debutar con HTA por estenosis de arteria renal.
- Los principales síndromes neurocutáneos con afectación renal tumoral son el síndrome de Von Hippel-Lindau (lesiones renales en el 40% de los pacientes en forma de quistes, adenomas, angiomas y carcinoma de células renales) y la esclerosis tuberosa (angiomiolipoma, quistes renales, carcinoma renal) con manchas hipocrómicas (forma de fresno, en lactantes), angiofibromas faciales en el adolescente, etc.

4.6. Cabeza y cuello

- Los hallazgos dismórficos evidentes deben ser referidos.
- El síndrome de Ochoa (la expresión que simula un llanto al pedirle a un niño que sonría) se asocia a vejiga neurógena.
- Los ojos se afectan en un gran número de nefropatías. Debe recordarse la asociación entre las anomalías oculares y la nefropatía descrita en antecedentes. El examen con lámpara de hendidura puede revelar depósitos en la cistinosis. En un paciente con fallo renal agudo de etiología desconocida, la uveítis puede orientar hacia una nefritis intersticial o una enfermedad sistémica. La aniridia se asocia a tumor de Wilms. La HTA puede diagnosticarse a raíz de un papiledema o de hemorragias retinianas.
- Las alteraciones externas auriculares mínimas como apéndices u hoyuelos preauriculares

son un hallazgo muy frecuente y no implican necesidad de estudio renal si son aisladas.

4.7. Sistema musculoesquelético

- La debilidad muscular puede ocurrir con el raquitismo, la uremia, la hipopotasemia o como complicación del uso de corticoides.
- La osteodistrofia renal, el síndrome de Fanconi renal o la acidosis tubular renal, con frecuencia tienen signos clínicos de raquitismo tales como deformidades de las piernas, rosario costal o ensanchamiento metafisario.
- Una artropatía puede aparecer en pacientes con LES y en la púrpura de Schönlein-Henoch, así como en la mayoría de los pacientes con sarcoidosis.

5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En función de los datos de la anamnesis, de la exploración clínica o de los datos analíticos o de imagen aportados en la visita, se procederá a la realización de unas u otras exploraciones complementarias que, en algunas ocasiones, requerirán obtener muestras de sangre o de orina o ambas, así como solicitar otras, que pueden incluir pruebas de imagen radiológicas, de medicina nuclear, estudios urodinámicos, biopsia renal, monitorización ambulatoria de presión arterial, etc. Estos procedimientos diagnósticos están detallados en cada uno de los capítulos de este manual (hematuria, proteinuria, poliuria, infección urinaria, HTA, etc.). Las exploraciones complementarias deben realizarse en condiciones óptimas, si se requiere con sedación y, en algunas situaciones especiales, estando presente el médico solicitante.

De forma genérica, la confirmación de una correcta función renal podría considerarse si los siguientes parámetros entran dentro de la normalidad: una exploración clínica completa, medición de la TA, sistemático de orina, osmolalidad y albuminuria en la primera orina de la mañana en ayunas, ecografía renal y determinación en sangre de urea, creatinina (con el cálculo del filtrado glomerular estimado= FGRe por la talla) e iones. Todas estas exploraciones están al alcance de los médicos de Atención Primaria. Estudios más completos y avanzados de la función renal en niños son motivo de otros protocolos, por lo que nos centraremos en este punto en los métodos de recogida de la orina y el análisis sistemático de la misma, sin referirnos a las determinaciones sanguíneas ni a los valores de normalidad urinarios.

6. RECOGIDA DE LAS MUESTRAS DE ORINA

El estudio de un niño en el que se sospecha una enfermedad renal debería comenzar por su orina. Se exponen a continuación los métodos de los que disponemos para la recogida de muestras de orina que, generalmente, son una muestra aislada o la recogida de una orina de 24 horas, salvo en los recién nacidos en los que periodos más cortos, de 8 o 12 horas, pueden estimar la función renal con suficiente fiabilidad. Es muy importante que una vez recogida la orina, se conserve en frío hasta su procesamiento (4 °C), requiriendo en algunas exploraciones el mínimo tiempo entre la emisión de la misma y su análisis (<60 minutos). En caso de que la obtención de la muestra sea para realizar el estudio de una posible infección urinaria, se deben realizar las recomendaciones de limpieza de genitales con mucha atención

tal y como se explica a continuación. Es importante referir la toma de fármacos en el día de la recogida o en los días previos que puedan alterar los resultados (diuréticos, IECA, etc.). En niñas y adolescentes con ciclos menstruales la muestra de orina, preferiblemente, ha de obtenerse al menos siete días después de finalizado el último ciclo.

6.1. Orina aislada. Métodos no invasivos

En una muestra aislada de orina se puede realizar un urianálisis, un urinocultivo, el cálculo de los cocientes urinarios, así como la medición de la osmolalidad urinaria (demostrada como muy útil por su afectación temprana en estadio precoces de ERC, situaciones de pérdida de parénquima renal o situaciones de dilatación importante de la vía urinaria). Si se realiza al mismo tiempo que un análisis de sangre, es posible un estudio bastante completo de la función renal con el cálculo del FGRe por creatinina, cistatina C y ambos, del volumen urinario y una estimación de la función tubular con los índices de excreción y excreciones fraccionales de las principales sustancias. En general se prefiere la primera orina de la mañana para la mayoría de los estudios ya que es la orina más concentrada y ácida del día y se evita el ortostatismo para la valoración de la albuminuria, y en cualquier momento del día, de forma urgente, es muy útil para el enfoque de problemas nefrológicos y/o del metabolismo hidroelectrolítico.

Siempre se procederá antes de la recogida de orina al lavado de genitales: en los niños se intenta bajar el prepucio para poder limpiar correctamente el glande y surco balano prepucial y en las niñas se separan los labios y se lava de arriba hacia abajo y de dentro hacia fuera.

a) En niños continentes

“Chorro medio”. Se le indica a quien ayude a realizar la recogida, que se deseche la primera y última parte de la micción y se incluya la parte media del chorro directamente en un frasco estéril.

b) En niños no continentes

“Al acecho”. Consiste en la recogida del chorro medio como en el caso anterior para lo cual, el sanitario o familiar encargado, tras efectuar el lavado de genitales, debe estar preparado con un frasco estéril para recoger la orina. Está aceptado como método fiable de recogida para el diagnóstico de ITU. Existe una técnica para estimular la micción en esta forma de recogida, que se ha demostrado útil para recién nacidos y lactantes pequeños (Herreros, *et al*).

“Técnica del algodón” (neonato). Colocando un algodón en contacto con los genitales interponiendo un plástico entre algodón y pañal (para evitar que este absorba la orina) y posterior aspirado con aguja. No es estéril, no útil para despistaje de ITU, sí para bioquímica urinaria sabiendo que, comparado con la recogida por bolsa, no se alteran las concentraciones de creatinina, Na⁺, K⁺, Cl⁻ ni la densidad, aumentando ligeramente las de Ca²⁺, fósforo y Mg²⁺ mientras que disminuyen las de ácido úrico.

c) Bolsa colectora adhesiva. Se debe realizar un lavado de manos de quien coloca la bolsa, seguido del lavado de los genitales externos y la región perineal con agua jabonosa (no antisépticos), aclarando con suero salino fisiológico y secando con gasa estéril. Posteriormente, se coloca el colector, el borde del cual debe incluir en los varones el pene y parte del escroto y toda

la vulva en niñas. En el caso de utilizarse para descartar una ITU, debe cambiarse el colector cada 20-30 minutos siguiendo los mismos pasos, aun así, existe alto riesgo de contaminación.

6.2. Orina aislada. Métodos invasivos

a) Cateterismo vesical. El lavado de genitales se realiza del mismo modo que los anteriores, teniendo en cuenta que es un procedimiento estéril con riesgo de ITU por lo que se debe usar un campo estéril con un paño con apertura para los genitales y guantes estériles. Para obtener la muestra, generalmente, se usan sondas de alimentación (de punta redonda, de 4-5 French en menores de seis meses y de 6-8 French en mayores de seis meses y 10 French en adolescentes). Se debe lubricar en su extremo distal e introducirse sin forzar. Las complicaciones pueden ser frecuentes (disuria, polaquiuria, irritabilidad y microhematuria), posibles (ITU) y raras (rotura uretral).

b) Punción suprapúbica. Se considera la técnica más fiable (*gold standard*) para diagnosticar una ITU en recién nacidos y lactantes, pero es una técnica dolorosa que precisa de la habilidad del facultativo y un volumen vesical de orina suficiente. Se aconseja esperar 60-90 minutos desde la última micción, asegurar una correcta hidratación del paciente y realizarla guiada por ecografía. No se aconseja en mayores de 18 meses. Se coloca al paciente en decúbito supino con piernas en flexión y abducción (posición de rana). Los cuidados de asepsia deben ser como en el caso anterior. Se limpia la zona de punción situada 1 cm por encima de la sínfisis del pubis en la línea media. Se utiliza una aguja intramuscular (22G) conectada a una jeringa de 5-10 ml perpendicular a la pared abdominal o con ligera

inclinación caudal. La introducción de la aguja ha de ser rápida y luego aspirar.

Pueden ser complicaciones la hematuria transitoria, el hematoma en pared vesical y la punción de un asa intestinal que, rara vez, evoluciona a peritonitis. Son contraindicaciones, la enfermedad hemorrágica y la obstrucción intestinal.

6.3. Orina de 24 horas

La recogida de orina de 24 horas puede requerirse para varios estudios como el cálculo de la diuresis, la obtención de un diario miccional, la tipificación de una proteinuria y la cuantificación de la excreción de sustancias por la orina, lo que puede ofrecer una información muy valiosa acerca de las posibles alteraciones en la función de los túbulos renales, en el estudio metabólico de una litiasis y en el diagnóstico del síndrome nefrótico. Con una bioquímica en una muestra en sangre (a mitad de recogida o al finalizarla), se puede medir el filtrado glomerular a través del aclaramiento de creatinina, así como calcular (como con muestra aislada) las excreciones fraccionales e índices de excreción de determinados solutos.

La recogida de orina correspondiente a un determinado tiempo es problemática. Es preciso especificar claramente que debe iniciarse tras una micción que se desecha, se apunta la hora y se recoge toda la orina hasta finalizar con una micción cuya muestra se recoge 24 horas después de la primera que se desechó. En niños pequeños cuando se aproxima el final de la recogida, se observa el momento en el que emite la última micción ya que raramente serán 12 o 24 horas justas. Mediante una regla de tres se calcula la diuresis justa.

En niños continentales se les da a los familiares un frasco limpio y seco donde se guardarán las orinas. Si es posible debe mantenerse refrigerado. Según los centros, se indica a las familias que entreguen toda la orina recogida o bien que mezclen bien el contenido del recipiente graduado, anoten el volumen y, de toda la orina, recojan unos 50-60 ml que entregarán al laboratorio. A veces se acidifica la orina (oxaluria). Para los niños no continentales existen bolsas de orina que tienen un conector para vaciado (debe vaciarse la orina cada tres o cuatro horas y guardarla refrigerada), o bien, se puede colocar una sonda de alimentación dentro de la bolsa que se utiliza para ir vaciando con una jeringa cada vez que se realice la micción.

El sondaje vesical durante 24 horas está solo indicado en situaciones especialísimas. Prácticamente, no existe ninguna indicación evidente. En el caso de realizarse, algunos autores recomiendan realizar profilaxis antibiótica administrándolo el día previo, el día del sondaje y el día posterior. Si el único objetivo es cuantificar el volumen de orina, se puede realizar pesando los pañales, con las mismas consideraciones que las referidas para la recogida de orina de 24 horas.

Para comprobar si la recogida de orina ha sido adecuada, se calcula la eliminación de creatinina en mg/kg/día. Los valores normales son 15 a 20 mg/kg/día en niños mayores de 3 años, entre 12 y 14 en lactantes y $10,9 \pm 3,4$ en el recién nacido a término. Además, los valores obtenidos de los cocientes urinarios deben ser equiparables a los valores absolutos. Por ejemplo, en el caso de una hipercalciuria debe obtenerse un cociente calcio/creatinina mayor de 0,20 junto a una calciuria superior a 4 mg/kg/día. Por el contrario, si la recogida estuviese

supra o infraestimada no existiría una buena correlación resultando, en este caso, solo útiles los valores obtenidos de los cocientes urinarios, índices de excreción y/o sus excreciones fraccionales y no sus valores absolutos. Otra forma de asegurar una buena recogida es calcular el FGR con la fórmula habitual (aclaramiento de creatinina) y con la que utiliza la talla (Schwartz, FGRe). Cuando la recogida es correcta, los valores de ambos resultados no deben diferir más de un 20%.

7. ANÁLISIS SISTEMÁTICO DE UNA URINA AISLADA

Actualmente el análisis sistemático de la orina se realiza mediante la tira reactiva (automatizada o no) y si es posible, estudiando el sedimento (automatizado o no).

7.1. Análisis físico

Las características organolépticas de la orina son el primer paso para el estudio de la misma.

- **Apariencia.** Normalmente, la orina recién emitida es transparente, pero también puede verse turbia debido a la precipitación de cristales (uratos y fosfatos amorfos, oxalato de calcio o ácido úrico), presencia de células (bacterias, eritrocitos, leucocitos, células epiteliales), proteinuria masiva o lipiduria. La presencia de espuma residual orienta hacia una proteinuria importante.
- **Color.** En condiciones normales, es amarillo-ámbar de una intensidad variable dependiendo de la concentración de los solutos. En la **Tabla 1** se describen alteraciones del color de la orina y sus causas.

- **Olor.** El olor característico de la orina se debe a los ácidos orgánicos volátiles presentes en la misma y depende, en algunas ocasiones, al igual que con el color, de alimentos o fármacos consumidos. En otras ocasiones se debe a infecciones producidas por determinados gérmenes o incluso a metabolopatías (**Tabla 2**).

7.2. Análisis químico. Tiras reactivas urinarias

Permiten una valoración semicuantitativa fiable y de bajo coste. Cuando nos referimos a estas, se debe mencionar el modelo, dado que no todas miden los mismos parámetros y evitar expresiones del tipo “se hizo un Labstix®”. Las más usadas determinan densidad, pH, proteínas, glucosa, cetona, hemoglobina, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos y leucocitos. La valoración de cada parámetro debe realizarse en el tiempo indicado (generalmente de 30 a 120 segundos). Es muy importante leer las instrucciones de uso y especificaciones. Para su uso, se empapan las almohadillas de la tira en la orina durante 1-2 segundos, eliminando la orina sobrante mediante lateralización de la tira. Si el resultado es normal y no existen causas de falsos negativos, se podría decidir no realizar más estudios considerando, siempre, la clínica del paciente. Un resultado alterado obliga a continuar el estudio.

- a. El pH. El pH de una orina normal varía de 4,5 a 8,0. Indica de manera indirecta la cantidad de ácido excretado por el riñón. Por tanto, en situaciones de acidosis metabólica cabría esperar valores menores de 5,5, salvo en el caso de una acidosis tubular renal. Si su medición no se realiza inmediatamente después de la micción, la orina puede alcalinizarse y alterar el re-

sultado. El ayuno provoca valores bajos y las orinas emitidas tras las comidas los valores más altos.

- b. Densidad.** Los valores más bajos se corresponden con máxima excreción de agua desde (casi 1000 \approx 40 mOsm/Kg) y los más altos con los de máxima concentración urinaria (1030 g/l \approx 1200 mOsm/Kg). Tiene una buena correlación con la osmolalidad urinaria, salvo en los casos de glucosuria o proteinuria, en que los que la densidad es más alta que la osmolalidad. En ausencia de ambas, la densidad permite estimar la osmolalidad urinaria, multiplicando las dos últimas cifras de la densidad por 40.
- c. Leucocitos.** Su positividad se corresponde con, al menos, 4-5 leucocitos por campo e indica actividad de la esterasa leucocitaria de los gránulos leucocitarios. Requiere confirmación y cuantificación por microscopía directa o automatizada, considerando patológico la presencia de >10 leucocitos por campo de 400 aumentos (en orina centrifugada). Nunca puede diagnosticarse una ITU por la única presencia de leucocituria en una tira reactiva. Así, la piuria estéril (sin bacteriuria) puede ocurrir en caso de tratamiento antibiótico, deshidratación, prelitiasis (hipercalciuria) o litiasis, nefritis intersticial (eosinofilia), glomerulonefritis, tuberculosis y en procesos febriles. Puede tratarse de contaminación en niñas con vulvovaginitis. Pueden ocurrir falsos negativos en orinas muy diluidas o alcalinas.
- d. Nitritos.** Indican la presencia en la orina de un número significativo de bacterias reductoras de nitrato, es decir, la mayoría de las enterobacterias Gram negativas. Falsos negativos incluyen el ácido ascórbico, las orinas diluidas, un escaso tiempo de permanencia de la orina en la vejiga y poliuria. Los nitritos positivos tienen una baja sensibilidad y una alta especificidad para el diagnóstico de ITU, por lo que se complementa con el test de leucocitos en orina.
- e. Proteínas.** Las tiras reactivas detectan principalmente presencia de albúmina. Puede que la tira no la detecte la proteinuria tubular. Los valores van de negativo en escala ascendente hasta 300-500 mg/dl. No es un buen método cuantitativo por una serie de factores que condicionan posibles falsos positivos (véase la **Tabla 4**), siendo el más importante una orina concentrada. Por ello, cualquier determinación positiva en la tira debe seguirse de una cuantificación con un cociente proteína/creatinina en orina (mg/mg) y/o albúmina/creatinina (mg/g). Una proteinuria transitoria puede ocurrir tras ejercicio, fiebre o enfermedad aguda. Se sabe que la proteinuria puede aumentar a lo largo del día con la bipedestación, por lo que debería medirse en primera orina de la mañana para descartar el ortostatismo.
- f. Sangre.** Detecta la presencia de hemoglobina en la orina. Cuando la coloración es moteada indica hematíes intactos y si la positividad es uniforme (en algunas tiras están separadas ambas determinaciones) implica la presencia de hemoglobina libre (hemólisis intravascular o lisis de los hematíes en el tracto urinario).

Existen varios falsos positivos como la mioglobulinuria, agentes oxidantes en la orina y contaminación bacteriana importante. Por tanto, es imprescindible, como ocurre con la proteinuria, que su positividad se confirme mediante el estudio microscópico y se cuantifique. Se considera patológico más de cinco hematíes/campo. Pueden resultar falsos negativos en el caso de la presencia de agentes reductores en la orina como el ácido ascórbico.

- g. Glucosa.** Indica la presencia de glucosa en orina (método enzimático de glucosa oxidasa). Un valor hasta 15 mg/dl se considera normal en la primera orina del día y se positiviza si es mayor de 30 mg/dl. En ausencia de diabetes se debe pensar en una afectación tubular proximal como glucosuria renal, el síndrome de Fanconi o una nefritis tubulointersticial.

Otras determinaciones sin relación nefrourológica son la cetonuria que indican un aumento del metabolismo de las grasas, el urobilinógeno que indica daño del parénquima hepático, ictericia hemolítica o estado patológico del tracto intestinal, y la bilirrubina (mide la directa) que, principalmente, indica daños del parénquima hepático o ictericia obstructiva. La presencia de estos dos últimos, y no la hematuria o la mioglobulinuria, producen un oscurecimiento de la orina que se conoce como coluria.

Los laboratorios cuentan con analizadores automáticos de las tiras de orina. Si estos muestran un resultado alterado, se procede al análisis microscópico de la orina (sedimento también automatizado inicialmente en la ma-

yoría de los laboratorios) o si se dispone de un citómetro de flujo, este da la misma información que el análisis microscópico automatizado que se explica a continuación.

7.3. Análisis microscópico de la orina

Para el análisis microscópico, está estandarizada la preparación de la orina para poder hacer comparaciones válidas entre dos o más muestras. Para ello, se precisa centrifugar y eliminar el sobrenadante para analizar el sedimento. El propósito es identificar elementos formados o insolubles en la orina que pueden provenir de la sangre, el riñón, las vías urinarias más bajas o de la contaminación externa, y cuantificarlos. El análisis microscópico de la orina centrifugada (sedimento) puede ser manual o automatizado. Los instrumentos para el estudio automatizado del sedimento registran imágenes de alta resolución muy similares a las obtenidas por el microscopio óptico manual, detectando leucocitos, hematíes, cilindros, cristales, células descamativas y microorganismos. En caso de elementos dudosos, la orina debe procesarse para su estudio por el analista con microscopía de 400 aumentos quien informará del número de elementos por campo, a ser posible en los primeros 30 minutos tras su emisión. Esta visión microscópica también puede hacerse sobre una orina no centrifugada (menos habitual), lo que no modifica la interpretación de los resultados (se expresarán en mm^3 o μl):

- a. Leucocitos.** Como se refirió previamente, se considera patológica la cuantificación de más de 5-10 leucocitos/campo o mm^3 . Ante la sospecha de una nefritis intersticial, debe investigarse la presencia de

eosinófilos en la orina, mediante una tinción específica.

b. Eritrocitos. Normalmente están presentes en la orina en cantidades bajas, del orden de menos de 3-5 hematíes/campo mm³. El estudio citomorfométrico de los hematíes en la orina es útil para localizar el origen de estos. Se considera que es glomerular, ante la presencia de cilindros hemáticos, hematíes deformados (más de 5% de acantocitos), pequeños (VMC <60 fl) y con una amplia variabilidad en cuanto a su tamaño.

c. Cilindros. Representan moldes del lumen tubular renal. Son los únicos elementos del sedimento urinario que provienen exclusivamente del riñón. Se forman primariamente dentro del lumen del túbulo contorneado distal y ducto colector a partir de una matriz de mucoproteína de Tamm-Horsfall. Se observan mejor en una orina no centrifugada. Existen diferentes tipos de cilindros, a saber, hialinos, hemáticos, eritrocitarios, leucocitarios, de células epiteliales, granulosos, céreos, grasos, anchos. Los hialinos pueden aparecer si hay proteinuria, pero, también, en orinas concentradas de personas sanas. Los cilindros hemáticos son siempre patológicos. Los leucocitarios pueden apreciarse en casos de pielonefritis, glomerulonefritis o nefritis intersticial.

d. Células epiteliales. Están presentes en bajas cantidades en orina. Pueden clasificarse en tres tipos de acuerdo a su origen dentro del sistema genitourinario. Las escamosas pueden provenir del

epitelio vaginal o de la porción distal de la uretra y ser un hallazgo normal, aunque un número elevado de ellas puede sugerir contaminación vaginal o uretritis. Las células transicionales provienen del epitelio que cubre la pelvis renal, vejiga y uretra proximal; pueden verse en elevado número en pacientes con litiasis renal. La presencia de células tubulares renales se asocia a daño tubular como el que puede observarse en casos de necrosis tubular aguda, pielonefritis, reacciones tóxicas o rechazo de injertos.

e. Cristales. La orina normal puede contener cristales de fosfato y oxalato cálcico y, a veces, de ácido úrico o fosfato amónico magnésico. Si aparecen de forma persistente (>5 cristales por campo a 400 aumentos) o asociados a una clínica sugestiva de litiasis, se debe realizar un estudio metabólico. Otros cristales que implican enfermedad son los hexagonales de cistina, colesterol, leucina, tirosina y los de 2-8 dihidroxiadenina, que se pueden confundir con los de ácido úrico.

En el caso de sospecha de infección urinaria, tras el análisis sistemático de la orina, se debe proceder a su siembra en medio de cultivo, cuyo resultado en 24/48 horas informará de crecimiento significativo o no de gérmenes. Previo a la siembra y si se dispone de un microbiólogo, se puede realizar un examen microscópico directo para confirmar la presencia de leucocituria y, sobre todo, de gérmenes, con la realización de una tinción de Gram que tiene una buena correlación con el cultivo y es de ayuda para orientar la antibioterapia inicial.

Tabla 1. Causas de alteración en el color de la orina^{12,14}

Color y aspecto	Causas
Incoloro o amarillo claro	Orina diluida (diuréticos, diabetes <i>mellitus</i> , diabetes insípida), ingesta abundante de líquidos, orina no recogida en ayunas
Turbio	Fosfato amorfo (pH alcalino), urato (pH ácido excepto urato amónico, baja temperatura), hiperoxaluria, leucocitos, hematíes, bacterias, espermatozoides, contaminación fecal
Blanquecino o lechoso	Piuria, quiluria (obstrucción linfática), lipiduria (síndrome nefrótico), parafina (crema vaginal)
Azul verdoso	<i>Pseudomonas</i> en orina, biliverdina, fármacos (triamtereno, amitriptilina, propofol), carmín de índigo (colorante alimentario), indicanuria, azul de metileno, clorofila (desodorantes de boca)
Color azul en pañal	Indigotina (malabsorción de triptófano), <i>Pseudomonas</i> en heces
Arenilla naranja o color rojo en pañal	Urato (normal en el recién nacido), <i>Serratia marcescens red diaper syndrome</i> , uroporfirinas, ácido homogentísico
Amarillo oscuro o amarillo naranja	Orina concentrada, vitamina B ₂ (riboflavina), cerveza <i>brown</i> , urobilina/bilirrubina, laxantes (cáscara sagrada, sen, ruibarbo) fármacos (fenacetina, rifampicina, sulfasalazina)
Rojo o rojo oscuro o marrón	Hematíes, hemoglobina (“black water fever” en el paludismo), mioglobina (traumática, trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos, glucogenosis musculares), metahemoglobina (con pH ácido), uroporfirinas, carotenos (remolacha, arándanos, mora), plantas (habas, aloe vera), fármacos (doxorubicina, azatioprina, cefdinir, cloroquina, fenitoína, ibuprofeno, levodopa, metildopa, metronidazol, nitrofurantoina, hierro dextrano o ferroso, deferoxamina), ingesta de ceras (crayón), derivados de la anilina (colorante del algodón de azúcar: <i>monday morning disorder</i>)
Marrón oscuro o negro o púrpura oscuro; se oscurece tras su emisión	Metocarbamol, uroporfirinas (color púrpura), melanuria (por melanoma diseminado), ácido homogentísico, imipenem-cilastatina, serotonina (color rojo oscuro-marrón)

Tabla 2. Causas que provocan olor anormal de la orina¹²

Olor	Sustancia	Causa/enfermedad
Ratón o establo o pajar	Ácido fenilacético	Fenilcetonuria
Jarabe de arce o azúcar quemado	Sotolone	Enfermedad de la orina del jarabe de arce
Col o lúpulo	Ácido 2-OH-butírico	Tirosinemia hepatorenal, malabsorción de metionina
Mantequilla rancia o tocino podrido	Ácido metil-butírico	Tirosinemia hepatorenal
Sudor de pies o vestuario de gimnasio	Ácido isovalérico	Aciduria isovalérica, aciduria glutárica tipo II
Pescado podrido	Trimetilamina, dimetilglicina	Trimetilaminuria, dimetilglicinuria
Dulce cetósica	Cuerpos cetónicos	Cetoacidosis diabética
Amoniaco	Bacterias productoras de ureasa ^a	Infección de orina
Mofeta o azufre o col podrida	Metanotiol	Ingesta de espárragos

^a*Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*. Deben tenerse en cuenta aún con número de colonias no significativo de infección, y realizar estudio de sensibilidad.

Tabla 3. Causas de nefromegalia¹⁷

<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades quísticas (displasia renal multiquistica, poliquistosis renal AD y AR) • Hidronefrosis • Tumor de Wilms • Trombosis de la vena renal (recién nacido con trombofilia en el periparto) • Pielonefritis aguda • Linfoma/leucemia • Otras: glucogenosis, tirosinemia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Perlman, amiloidosis, sarcoidosis, anemia de células falciformes

Tabla 4. Causas de falsos positivos y negativos de proteinuria en la tira reactiva en orina³

Falsos positivos de proteinuria	Falsos negativos de proteinuria
Orina concentrada (densidad ≥ 1025)	Orina diluida (densidad ≤ 1005)
Orina alcalina (pH $\geq 7,5$)	Orina ácida (pH $\leq 5,5$)
Hematuria macroscópica, piuria, bacteriuria	
Retraso en la lectura de la tira reactiva	
Contaminación: secreciones vaginales y fármacos	
Antisépticos: clorhexidina, benzalconio	

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajaj I, Bothner J. Urine collection techniques in infants and children with suspected urinary tract infection. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/04/2019]. Disponible en: www.uptodate.com.
2. Escribano J. Toma de muestras de orina por métodos invasivos en el niño incontinente. *Can Pediatr.* 2007;31:17-21.
3. Friedman A. Laboratory assessment and investigation of renal function. En: *Pediatric Nephrology*. 6.ª ed. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). Berlín: Springer-Verlag; 2009, p. 491-504.
4. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, *et al.* Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
5. García Nieto VM. Toma de muestras de orina por métodos no invasivos en el niño incontinente. *Can Pediatr.* 2007;31:23-6.
6. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernández JV. Utilidad de las pruebas básicas de estudio de la función renal en la toma de decisiones en niños con pérdida de parénquima renal o dilatación de la vía urinaria. *Nefrología*. 2016;36(3):222-231.
7. Gordillo de Anda R, Gordillo Paniagua G. Estudio del niño con enfermedad renal. En: *Nefrología Pediátrica*, 3.ª ed. Gordillo Paniagua G, Exeni R, de la Cruz J (eds.). Barcelona: Elsevier; 2009, p. 90-111.
8. Gracia Manzano S, González Rodríguez JD. Recogida de muestras y análisis sistemático de orina. En: *Nefrología Pediátrica. Manual Práctico*. Antón M, Rodríguez LM (eds.). Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2011, p. 47-54.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2009/01.

10. Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, *et al.* Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. *Acta Paediatr.* 2018;107:145.
11. Hiremath S and Lerma EV. History and Physical Diagnosis. En: Lerma EV, Sparks MA, Topf JM (eds.). *Nephrology Secrets*. Filadelfia: Elsevier; 2019; p. 3-8.
12. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. Inherited metabolic diseases: a clinical approach. 2.ª ed. Berlín: Springer-Verlag; 2017.
13. Ibars Valverde Z, Ferrando Monleón S. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:1-19.
14. Kuori T, Fogazzi G, Gant V, Hallander W, Hofmann W, Guder WG. European Confederation of Laboratory Medicine and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60:1-96.
15. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, *et al.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension.* 2016;34(10):1887-1920.
16. Montañés R, García S, Fraga G y cols. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(5):326.e1-326.e13.
17. Meyers K, Pradhan M. Clinical evaluation of a child with kidney disease. En: *Pediatric Nephrology and Urology: the requisites in pediatrics*. Kaplan BS, Meyers K (eds.). Filadelfia: Elsevier; 2004, p. 13-22.
18. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, *et al.* Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *Journal of Pediatric Urology.* 2014; 10:982-999.
19. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF, Grupo Investigador del Proyecto. Utilidad de los distintos parámetros de perfil urinario en el diagnóstico de infección urinaria. *An Pediatr.* 2007;67:450-60.
20. Rodríguez Fernández LM y Fernández M. Principales manifestaciones y pruebas diagnósticas de la enfermedad renal. En: Moro M, Málaga S, Madero I (eds.). *Cruz Tratado de Pediatría*. 11.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014; p. 1975-83.
21. Shenoy M, Webb NJA. Clinical Evaluation. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*, 6.ª ed. Berlín: Springer-Verlag; 2009; p. 477-490.
22. Strasinger SK, Di Lorenzo. Análisis de orina y de los líquidos corporales, 5.ª ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2010, p. 31-120.
23. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/04/2019]. Disponible en: www.uptodate.com.

Evaluación básica de la función renal en Pediatría

Gloria M.^a Fraga Rodríguez⁽¹⁾, Beatriz Huertes Díaz⁽²⁾

⁽¹⁾Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

⁽²⁾Profesor colaborador. Facultad de Medicina. Universidad Europea de Madrid. Servicio de Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:25-41.



RESUMEN

La evaluación de la función renal glomerular no debe basarse únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe ir acompañada de una estimación del filtrado glomerular (FG) obtenida a partir de una ecuación. Teniendo en cuenta la realidad de los laboratorios españoles (métodos estandarizados), la ecuación de estimación basada en la creatinina adecuada es la actualizada de Schwartz 2009 y no la ecuación original de Schwartz.

La cistatina C puede ser útil en situaciones en las cuales la concentración sérica de creatinina tiene limitaciones para evaluar la función renal: cuando la función renal no es estable y en aquellos niños con una desviación importante del índice de masa corporal.

El estudio de la función tubular nos permite detectar deterioro de la función renal aún en presencia de FG normal. La capacidad de concentración renal es un parámetro muy sensible ante diferentes trastornos renales, que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica.

En este capítulo abordaremos nociones básicas de evaluación de la función renal glomerular y tubular. La tasa de filtración glomerular (GFR) es considerado como el mejor marcador de función renal, si bien es importante tener presente que hay otros marcadores más precoces de daño renal que preceden a la disminución del FG como pueden ser la hipostenuria o la proteinuria. Podemos detectar, por tanto, deterioro de la función renal aún en presencia de un FG normal.

Basic assessment of renal function in Pediatrics

ABSTRACT

The assessment of glomerular renal function should not be based exclusively on serum creatinine concentration, but also should be accompanied by an estimate of glomerular filtration rate (GFR) obtained from an equation. Taking into account the reality of Spanish laboratories (standardised methods), the appropriate creatinine-based estimation equation is the updated Schwartz 2009 equation and not the original Schwartz equation.

Cystatin C may be useful in situations in which serum creatinine concentration has limitations for assessing renal function: when renal function is not stable and in children with a significant deviation in body mass index.

The study of tubular function allows us to detect deterioration of renal function even in the presence of normal GFR. Renal concentrating capacity is a very sensitive parameter for different renal disorders, which can be very useful in clinical practice.

In this chapter we will discuss basic notions of glomerular and tubular renal function assessment. The GFR is considered the best marker of renal function, although it is important to bear in mind that there are other earlier markers of renal damage that precede the decrease in GFR, such as hyposthenuria or proteinuria. We can therefore detect impaired renal function even in the presence of normal GFR

1. FILTRADO GLOMERULAR

El FG se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón por unidad de tiempo. Las características que debe cumplir esta sustancia son: presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica.

Para evaluar el FG disponemos de marcadores exógenos y endógenos.

1.1. Marcadores exógenos

Los marcadores exógenos pueden ser sustancias isotópicas y no radioisotópicas

1.1.1. Marcadores radioisótopos

Los más utilizados son el ^{125}I -iotalamato, el ^{51}Cr -ácido etilendiaminotetraacético (^{51}Cr -EDTA) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dietilentriaminopentaacético ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Cada uno de ellos presenta diversas ventajas e inconvenientes, pero el hecho de ser sustancias radiactivas limita su uso en niños.

1.1.2. Sustancias no radioisotópicas

Las sustancias no radioisotópicas más utilizadas son la inulina, el iotalamato y el iohexol. La complejidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes el uso de marcadores exógenos determina que no sean utilizados en la práctica clínica habitual y que sean relegados para aquellas circunstancias en que se requiera una medida exacta del FG, como el ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad.

1.2. Marcadores endógenos

Los marcadores endógenos más utilizados son la creatinina y la cistatina C sérica. En este apartado analizamos también el aclaramiento de creatinina.

1.2.1. Creatinina

La determinación de creatinina en suero o plasma es el marcador más utilizado para evaluar la función renal glomerular a pesar de que presenta limitaciones derivadas de sus características biológicas y de los métodos de medida. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina en el músculo. Su producción es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias en su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional. Su eliminación se realiza mayoritariamente por filtración glomerular, aunque también existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye el FG. Todo ello condiciona que la concentración sérica de creatinina presente una elevada variabilidad biológica interindividual y explica la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales. Se precisan descensos importantes del FG para que la con-

centración de creatinina se sitúe por encima de los valores de referencia.

Como consecuencia de todas estas limitaciones, las guías de práctica clínica, publicadas por diferentes sociedades científicas, aconsejan que la evaluación de la función renal no se base únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación.

Los recién nacidos presentan concentraciones elevadas de creatinina procedente de la madre; a destacar, además, un componente de reabsorción tubular de la creatinina específico del periodo neonatal. La cifra de creatinina sérica desciende rápidamente durante las primeras semanas de vida y se estabiliza entre los 2 meses y los 3 años de edad, momento a partir del cual aumenta progresivamente hasta alcanzar, en la adolescencia, los valores propios del adulto.

1.2.2. Cistatina C sérica

La cistatina C sérica es una proteína de bajo peso molecular sintetizada de forma constante por todas las células nucleadas del organismo. Se filtra a nivel glomerular, es reabsorbida y catabolizada (prácticamente en su totalidad) por las células del túbulo proximal, de tal forma que su concentración en orina es muy baja (en ausencia de trastorno tubular). Al contrario que la creatinina, no atraviesa la placenta (o la atraviesa menos), por lo que es un excelente marcador de FG fetal y neonatal que refleja el FG real desde el primer día de vida. Su concentración sérica es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable.

Las principales ventajas de la cistatina C son la no interferencia con proteínas séricas y bilirrubina y que su concentración sérica se ve poco o nada influida por el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas; sin embargo, últimamente se ha visto que niños muy obesos tendrían valores superiores, aunque no es tan evidente como con la creatinina. Por otra parte, algunos estudios han encontrado valores plasmáticos más elevados en niños que en niñas. Numerosos estudios en diferentes poblaciones, incluyendo 2 metaanálisis, sugieren la superioridad de la cistatina C frente a la creatinina en la estimación del FG.

Los principales inconvenientes de la cistatina C son su mayor coste económico y que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el tratamiento con tiroxina y concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en su concentración sérica.

La determinación sérica de la cistatina C puede ser especialmente útil en aquellas circunstancias en las cuales la concentración sérica de creatinina no puede ser utilizada para evaluar la función renal: alteraciones de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia nerviosa y cirrosis hepática, entre otras.

1.2.3. Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina (Ccr) requiere una precisa recogida de orina en un tiempo conocido y se calcula según la siguiente fórmula:

$$Ccr = (U_{Cr} / P_{Cr}) \times Vm.$$

U_{Cr} y P_{Cr} son las concentraciones de creatinina en orina y plasma respectivamente y Vm , el volumen de orina emitido en un minuto (ml/min). El Ccr se expresa en ml/min y como el tamaño del niño cambia con el crecimiento, para homogeneizar los resultados, los valores resultantes se corrigen para la superficie corporal media del adulto, multiplicando el resultado por $1,73 \text{ m}^2$ y dividiendo por la superficie corporal del niño en m^2 . Así, el aclaramiento se expresará en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

Las principales limitaciones del Ccr son:

- La sobreestimación entre el 10-20% del verdadero valor del FG como consecuencia de la secreción tubular de creatinina, en individuos con función renal normal.
- La dificultad e incomodidad que representa la obtención de orina de 24 horas, especialmente en niños pequeños o con problemas de incontinencia.

La medida del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del filtrado glomerular obtenido mediante ecuaciones de estimación.

1.3. Ecuaciones de estimación del FG

Se han publicado diferentes ecuaciones de estimación basadas en la creatinina, en la cistatina C y en ambos marcadores endógenos.

Estas ecuaciones se generan a partir de una población de niños con unas características determinadas (en cuanto a edad y estadio de enfermedad renal crónica) y a partir de unos procedimientos de medida y calibración de los marcadores endógenos diferentes.

1.3.1. Ecuaciones basadas en la creatinina sérica

La ecuación de estimación basada en la creatinina más utilizada es la de Schwartz (publicada originariamente en el año 1976). La denominamos ecuación original de Schwartz.

Los procedimientos de medida y calibración de la creatinina se han ido modificando con el tiempo: el método de referencia para medir muchas magnitudes del laboratorio, entre ellas la creatinina sérica, es la espectrometría de masas con dilución isotópica isotope dilution mass spectroscopy (IDMS). Este sería el *gold standard*: el procedimiento ideal que nos proporcionaría la verdadera creatinina. Los métodos de referencia son laboriosos y costosos y no se utilizan en la práctica clínica diaria. Los métodos de medida de creatinina más implementados en los laboratorios españoles son los de Jaffe y los enzimáticos. En los últimos años se ha realizado la estandarización de los métodos de medida de creatinina, gracias a la introducción de un material de referencia y del procedimiento de medida de referencia de IDMS.

En el año 2009 se ha actualizado la ecuación original de Schwartz (**Tabla 1**):

$$\text{Estimación del FG [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{[K \times \text{talla (cm)}]}{\text{Crp (mg/dl)}}$$

Se la conoce como ecuación actualizada o modificada de Schwartz. Otras denominaciones son: “new bedside equation”, “bedside Schwartz equation”, “bedside IDMS-Traceable Schwartz equation”, “modified Schwartz equation”, “updated bedside Schwartz”.

El procedimiento de medida de la creatinina en el laboratorio en esta ecuación es: enzimático con trazabilidad a IDMS (creatinina estandarizada). Es la primera ecuación de estimación pediátrica con creatinina estandarizada.

El valor de la K en la ecuación actualizada es 0,413. No se dispone de valores de K para menores de un año ni tampoco hay valores diferentes en la adolescencia para niños y niñas (a diferencia de la ecuación original).

Tabla 1. Ecuaciones de estimación basadas en creatinina sérica estandarizada

Schwartz actualizada 2009	$0,413 \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Schwartz-Lyon 2011	$0,373 \times (\text{talla}/\text{Cr})$ $0,418 \times (\text{talla}/\text{Cr})$ para varones mayores de 13 años
Gao 2013	$0,68 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0008 \times (\text{talla}/\text{Cr})^2 + (0,48 \times \text{edad}) - (21,53 \text{ para niños y } 25,68 \text{ para niñas})$
Pottel 2016 (FAS Crea-Talla)	Para niños y niñas: $107,3/(\text{Cr}/\text{Qcrea talla})$ $\text{Q crea talla} = 3,94 - 13,4 \times (\text{talla}/100) + 17,6 \times (\text{talla}/100)^2 - 9,84 \times \text{talla}/100^3 + 2,04 \times (\text{talla}/100)^4$

Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dl); **talla:** cm; **FAS:** Full Age Spectrum

Ambas ecuaciones de Schwartz (original del año 1976 y actualizada del año 2009) tienen un formato idéntico, pero con un valor de K diferente dado que depende críticamente del procedimiento de medida de la creatinina en el laboratorio (creatinina no estandarizada en la ecuación original; creatinina estandarizada en la ecuación actualizada).

Algunos autores han cuestionado la idoneidad de un valor único de la constante y han generado ecuaciones con diferentes coeficientes en función de la edad y el sexo (Tabla 1).

La inclusión de la talla es un obstáculo para la implementación de la ecuación Schwartz 2009 de forma generalizada en los informes de laboratorio; por ello, algunos autores han desarrollado ecuaciones independientes de la talla. A destacar la ecuación desarrollada por Pottel *et al.* en el año 2012 que incorpora el concepto de creatinina “normalizada” (creatinina en suero/Q), donde Q es la mediana de la concentración de creatinina en suero específico para cada intervalo de edad y sexo obtenida a partir

de más de 6700 niños de entre 1 mes y 14 años de edad y sin alteración de la función renal. Esta ecuación también usa el valor de 107,3 procedente de los estudios de Piepsz que demuestran que, una vez concluida la maduración renal, el valor del FG en niños sanos se estabiliza e iguala al FG de adultos en un valor cuya mediana es de 107,3 ml/min/1,73 m² (Tablas 1, 2 y 3).

Esta ecuación simple la ampliaron en el año 2014 hasta los 25 años de edad (Hoste *et al.*,

Tabla 2. Ecuaciones de estimación basadas en la cistatina C sérica estandarizada

Grubb 2014 (Ecuación CAPA)	$130 \times \text{CisC}^{-1,069} \times \text{edad}^{-0,117} - 7$
Berg 2015	$91 \times \text{CisC}^{-1,213}$
Pottel 2017 (FAS CisC)	$107,3 / (\text{CisC} / \text{QCisC})$ QCisC: 0,82 mg/l (en mayores de 2 años)

Cis C: concentración sérica de cistatina C (mg/l); **edad:** años; **CAPA:** *Caucasian, Asian Pediatric and Adult cohorts*; **FAS:** *Full Age Spectrum*

Tabla 3. Ecuaciones de estimación basadas en creatinina y cistatina C sérica estandarizada

Chehade 2014	<p>Niñas: $0,42 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0004$ $(\text{talla}/\text{Cr})^2 - 14,5 \times$ $\text{CisC} + 0,69 \times \text{edad} + 18,25$</p> <p>Niños: $0,42 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0004$ $(\text{talla}/\text{Cr})^2 - 14,5 \times$ $\text{CisC} + 0,69 \times \text{edad} + 21,88$</p>
Pottel 2017 (FAS combinada talla)	<p>$107,3 / [(0,5 \times \text{Cr}/\text{Qcrea talla}) + 0,5 \times \text{CisC}/\text{QCisC}]$</p> <p>Q crea talla = $3,94 - 13,4 \times (\text{talla}/100) + 17,6 \times (\text{talla}/100)^2 - 9,84 \times \text{talla}/100)^3 + 2,04 \times (\text{talla}/100)^4$</p> <p>QCisC: 0,82 mg/l</p>

Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dl); **CisC:** concentración sérica de cistatina C (mg/l); **talla:** cm; **edad:** años; **FAS:** *Full Age Spectrum*

del grupo de Pottel) de dos maneras posibles: utilizando la edad o utilizando la talla.

Usando este mismo enfoque, estos autores publicaron en el año 2016 la ecuación *full age spectrum* (FAS) a partir de una población de 6870 individuos con función renal disminuida a los que se realizó la medida del FG con diferentes marcadores y creatinina sérica a partir de métodos estandarizados. La ventaja de esta ecuación es su aplicabilidad general tanto para niños, adolescentes, adultos y ancianos sin tener que utilizar diferentes ecuaciones para estimar el FG según edad.

Teniendo en cuenta la realidad de los laboratorios españoles (métodos estandarizados), las ecuaciones adecuadas son la de Schwartz 2009 y posteriores a esta fecha. Las ecuaciones previas se generaron a partir de creatinina no estandarizada y sobreestiman el FG real.

No disponemos de ecuación de estimación con creatinina estandarizada para menores de un año.

Las ecuaciones basadas en la creatinina no deberían utilizarse en aquellas situaciones en las cuales la función renal no es estable (fracaso renal agudo, pacientes críticos) ni tampoco en aquellas circunstancias en las cuales hay una desviación importante del índice de masa corporal (amputaciones, enfermedades musculares o neuromusculares, malnutrición).

1.3.2. Ecuaciones basadas en la cistatina C sérica

Estas ecuaciones son más simples que las elaboradas a partir de la creatinina debido a que no incluyen datos antropométricos (Tabla 2). Previamente a la estandarización, a la hora de seleccionar una ecuación u otra, se debía tener en

cuenta el procedimiento de medida utilizado. La cistatina C puede medirse mediante métodos:

- Nefelométricos, Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay (PENIA).
- Turbidimétricos, Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay (PETIA).

Los métodos turbidimétricos producen resultados hasta un 30% más elevados.

En el año 2010 se inició el proceso de estandarización de la medida de cistatina C con la idea de conseguir la armonización de los resultados de cistatina C obtenidos por los distintos laboratorios clínicos.

Pottel y colaboradores incorporan también (igual que con la creatinina) el concepto de cistatina C “normalizada” y generan en el año 2017 una ecuación FAS cistatina C.

1.3.3. Ecuaciones de estimación basadas en la creatinina y cistatina C

Disponemos básicamente de dos ecuaciones que aparecen representadas en la Tabla 3. El resto de las ecuaciones publicadas que combinan ambas magnitudes son inadecuadas dado que no se basan en un método de medida de creatinina estandarizado.

Pottel y colaboradores generan en el año 2017 una ecuación FAS combinada (creatinina y cistatina C).

En las siguientes tablas se describen las principales ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica (Tabla 1), basadas en la cistatina C sérica (Tabla 2) y basadas en ambos

marcadores endógenos (Tabla 3). Incluimos las ecuaciones obtenidas a partir de procedimientos de medida estandarizados. El FGe se expresa en ml/min/1,73 m².

Recientemente, se han publicado nuevos trabajos que abordan la estimación del filtrado glomerular en la edad de transición de pediatría al adulto. Una de estas ecuaciones está publicada por Schwartz y se conoce como *CKiD under 25* porque sería aplicable hasta los 25 años.

Las siglas CKiD se refieren a un estudio que incluye una población de niños con enfermedad renal crónica (Chronic Kidney Disease in Children [CKiD] Study).

Se requiere tiempo para corroborar la implementación de estas nuevas ecuaciones.

2. FUNCIÓN TUBULAR

Un error habitual en los informes de alta de nuestros hospitales es el de poner la etiqueta de “función renal normal” cuando los niveles de creatinina son normales. Sin embargo, pueden existir anomalías en la función tubular (hipostenuria, hipercalciuria, etc.) en presencia de GFR normal.

El túbulo renal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de los electrolitos, el agua y el equilibrio ácido-base. Por ello, para valorar la función tubular se deben estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios y las capacidades de concentración y de acidificación.

Para comenzar partiremos generalmente del análisis de orina de una micción. Resulta la for-

ma más sencilla para estudiar la función renal y es de gran utilidad en la práctica clínica diaria. Todos los solutos serán referidos a la creatinina basándose en que la eliminación urinaria de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, debe ser constante. No debemos olvidar que el riñón varía la composición de la orina de acuerdo con la composición del plasma y de los factores hormonales, de manera que debemos conocer las condiciones en las que se ha recogido la muestra para poder utilizar los valores de referencia publicados previamente. Si no es así, podremos estar diagnosticando erróneamente una hipercalciuria en un niño que ha ingerido lácteos antes de la recogida de la muestra, o de hipostenuria si ha tomado líquidos. Por ello debemos conocer cómo debemos recoger la orina para poder estudiar cada cociente según los valores de referencia.

Existen tres modos o fórmulas para expresar la eliminación urinaria de una sustancia en orina de una micción. Son:

- Índice o cociente urinario. Es el test funcional más simple. Expresan los mg o mEq de la sustancia a estudiar (X) que aparecen en la orina en relación con la creatinina filtrada. Se calcula dividiendo la concentración de ambas en orina (U_x/U_{Cr}).
- Excreción fraccional de una sustancia se refiere al volumen de sangre que queda desprovisto de una sustancia por cada 100 ml de filtrado.

$$EF (\%) = (U_x \times PCr / P_x \times U_{Cr}) \times 100.$$

- Índice de excreción (mg o mEq/100 ml de FG) relaciona la cantidad eliminada de una sustancia por cada 100 ml de filtrado glomerular.

$$IE = (UX/UCr) \times PCr.$$

UX, PX, UCr y PCr son la concentración del soluto a estudiar y de la creatinina en orina y plasma, respectivamente.

2.1. Eliminación urinaria de sodio

La eliminación de sodio en condiciones normales es igual al de la ingesta. Por tanto, si una persona ingiere 100 mEq de sodio al día, eliminará 100 mEq de sodio ese mismo día. En una situación de contracción de volumen, el túbulo renal reabsorbe sodio en una mayor cantidad, de modo que encontraremos generalmente valores menores de 10-20 mEq/día.

La determinación de sodio en orina nos ayuda al diagnóstico diferencial en algunas situaciones:

a) Orina de una micción:

- Hiponatremia. El valor de sodio en orina, dependiendo del estado de hidratación, nos ayuda a orientar la causa.
- Hipovolemia: En situación de contracción de volumen la respuesta renal esperable es que el túbulo reabsorba mayor cantidad de sodio y agua, por lo que esperaremos encontrar valores de sodio <20 mEq/l en niños, <30 mEq/l en neonatos, con EFNa <1% y <2,5% respectivamente. Un sodio elevado en una situación de contracción de volumen sugiere uso de diuréticos, tubulopatía, síndrome pierde sal, diuresis osmótica, o insuficiencia suprarrenal.
- Daño renal agudo (DRA). Una EFNa <1% en niños o <2,5% en neonatos son sugestivas de un adecuado funcionamiento del pa-

rénquima renal en respuesta a situación de hipovolemia efectiva.

- Valoración de la dieta. Un cociente $Na^+/K^+ < 2,5$, en ausencia de patología tubular, puede ser indicativo de una dieta pobre en sal, rica en fruta y verduras. De este modo, dado que el aumento de consumo de sodio en la dieta se asocia con mayor riesgo de hipertensión, y que una mayor ingesta de potasio resulta protectora, un cociente $Na^+/K^+ < \text{igual o superior a } 2,5$ se asocia con cifra de presión arterial sistólica más elevada en comparación con aquellos con $Na^+/K^+ < 2,5$.
- Asimismo, se ha encontrado relación entre la ingesta de sodio y potasio con el riesgo de tensión arterial elevada, de modo que pacientes con índice sodio/potasio igual o superior a 2,5 presentan cifras más elevadas de presión arterial comparados con niños con cociente menor de 2,5.

b) Orina de 24 horas:

Sirve para valorar la ingesta de sal con la dieta. Habitualmente es <5 mEq/kg/día o <3 mEq/kg/día si la dieta es hiposódica.

2.2. Eliminación urinaria de cloro

La eliminación de cloro será, en condiciones normales, similar a la de sodio, tanto en orina de una micción como de 24 horas, de manera que la información que nos proporciona es similar. Tendrá especial interés en el estudio de la alcalosis metabólica. Ante una alcalosis metabólica con hipocloremia, una concentración urinaria de cloro >20 mEq/l sugiere pérdida renal (Bartter, diuréticos, depleción de magnesio) y una concentración <10 mEq/l es propia de una

pérdida extrarrenal (vómitos, diarrea, fibrosis quística). En situación de alcalosis normoclorémica debemos tener en cuenta otras causas, como el hiperaldosteronismo o el aporte externo de álcalis.

2.3. Eliminación urinaria de potasio

La eliminación urinaria de potasio depende, fundamentalmente, de la dieta y de la acción de la aldosterona en el túbulo colector. Como ya se ha dicho previamente, un cociente $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 2,5$ indica dieta rica en sal y pobre en fruta y verduras.

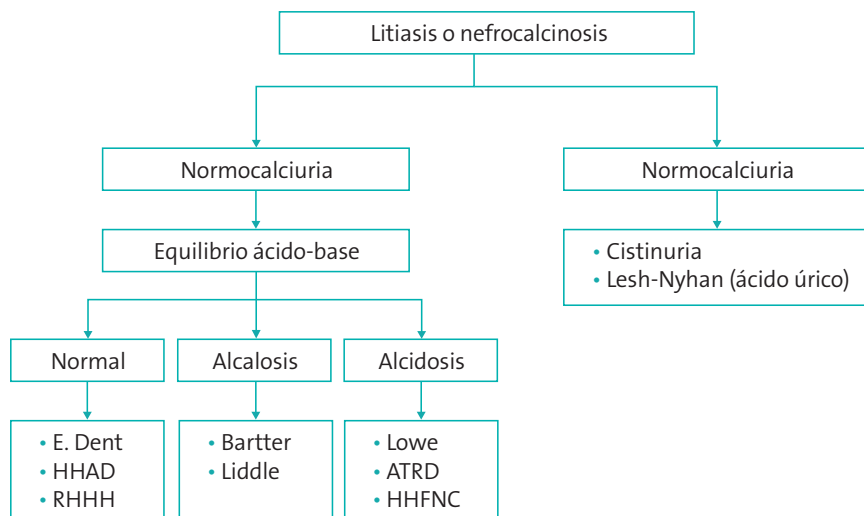
La interpretación de la excreción fraccional de potasio es complicada porque depende del flujo urinario y de la carga distal de sodio. Por ello en lugar de utilizar la excreción fraccional de potasio, se mide el gradiente transtubular de potasio (GTTK), que permite evaluar la respuesta renal ante una alteración en la concentración plasmática de potasio, dependiendo del flujo urinario y de la aldosterona. Su fórmula es: $\text{GTTK} = (\text{UK} \times \text{POsm}) / (\text{PK} \times \text{UOsm})$. Los valores normales oscilan entre 2 y 10.

- a. Ante una hipopotasemia, se podría orientar hacia un “origen renal” si $\text{EFK} > 12\%$ y $\text{U}_K > 15\text{-}20 \text{ mEq/l}$ y hacia una causa extrarrenal si $\text{EFK} < 5\text{-}8\%$ y $\text{U}_K < 15\text{-}20 \text{ mEq/l}$. Estos valores pueden servir como orientación inicial en una muestra aislada, pero dado que están muy influenciados por el estado de concentración o dilución de la orina, lo recomendable es determinar el GTTK que corrige el potasio urinario a la reabsorción de agua en el túbulo colector, y permite valorar la existencia y magnitud de la acción mineralcorticoide en el túbulo contorneado distal. Así un valor de GTTK < 2 sería la respuesta

Tabla 4. Valores de referencia urinarios

	Edad	Micción aislada	24 horas
Ca/Cr	0-6 meses	$< 0,80 \text{ mg/mg}$	$> 4 \text{ mg/kg/día}$
	7 a 12 meses	$< 0,6 \text{ mg/mg}$	
	12 a 24 meses	$< 0,5 \text{ mg/mg}$	
	2 años-4 años	$< 0,28 \text{ mg/mg}$	
	Más de 4 años	$< 0,20 \text{ mg/mg}$	
PO₄/Cr	0-2 años	0,80-2	$12,4 \pm 4,6 \text{ mg/kg/día}$
	3-5 años	0,33-2,17	
	5-7 años	0,33-1,49	
	7-10 años	0,32-0,97	
	10-14 años	0,22-0,86	
Citrato/Cr (mg/g)		> 400	$9,62 \pm 4,05 \text{ mg/kg/día}$
Úrico/Cr	3-4 años	$0,88 \pm 0,22$	$520 \pm 147 \text{ mg/día/1,73 m}^2$
	5-6 años	$0,71 \pm 0,21$	
	7-8 años	$0,62 \pm 0,18$	
	9-10 años	$0,56 \pm 0,16$	
	11-12 años	$0,48 \pm 0,13$	
	13-14 años	$0,39 \pm 0,11$	
Mg/Cr	1-2 años	0,09-0,37	$2,1 \pm 1,1 \text{ mg/kg/día}$
	2-3 años	0,07-0,34	
	3-5 años	0,07-0,29	
	5-7 años	0,06-0,21	
	7-10 años	0,05-0,18	
	10-14 años	0,05-0,15	
Oxalato/Cr (μg/μmol)	0-6 meses	77-325	$36,9 \pm 13,7 \text{ mg/día/1,73 m}^2$
	7-24 meses	38-132	
	2-4,9 años	18-98	
	5 años	22-70	
	9 años	12-70	
	12 años	16-53	
	14 años	10-64	

renal esperable. Un GTTK > 2 sugiere un origen renal, aunque la alteración involucrada no tiene por qué ser propiamente causada por un problema renal *stricto sensu*, como ocurre en el hiperaldosteronismo.

Figura 1. Algoritmo litiasis o nefrocalcinosis


ATRD: acidosis tubular renal distal; **HHAD:** hipocalcemia hipercalcúrica autosómico dominante; **HHFNC:** hipercalcemia familiar con nefrocalcinosis; **RHHH:** raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia.

b. En cuanto a la hiperpotasemia, valores de $GTTK < 5$ en lactantes o < 4 en mayores de un año de vida sugieren una secreción tubular de potasio disminuida, por ejemplo, en los casos de hipoaldosteronismo o de pseudohipoaldosteronismo. La sospecha de este hecho se puede hacer si los valores absolutos de UK son superiores a los de UNa, dado que, normalmente, la concentración urinaria de UNa es siempre superior a la de UK.

2.4. Eliminación urinaria de calcio

La calciuria dependerá de varias condiciones, como la dieta (calcio, sal y proteínas, fundamentalmente), la edad, la zona geográfica, el metabolismo fosfocálcico, la absorción intestinal, y otros factores, todavía no bien conocidos. Su determinación tiene especial interés en el estudio de la litiasis renal, la detección de la hipercalcemia idiopática (prelitis), en

Tabla 5. Orientación diagnóstica en anomalías del metabolismo del fosfato

Fosfatemia	TRP	Fosfaturia	PTH	
Normal	Normal o alta	Elevada	Normal	Dieta rica en fosfato
Normal o bajo	Reducida	Elevada	Elevada	Hiperparatiroidismo Tubulopatías con pérdida de fosfato (raquitismo hipofosfatémico)
Elevado	Elevada	Baja	Baja	Hipoparatiroidismo
Elevado	Reducida	Elevada	Elevada	Insuficiencia renal con hiperparatiroidismo secundario

el estudio de las tubulopatías y en el de las infecciones de orina. La frecuencia de hiper calciuria es mucho más elevada en niños que han padecido ese tipo de infecciones que en población control.

Para el estudio de la calciuria se puede recoger la orina de 24 horas o una micción aislada, con buena correlación entre ambas. En la orina minutada se define la hiper calciuria cuando la eliminación urinaria de calcio es superior a 4 mg/kg/día. Si utilizamos el cociente calcio/ creatinina en una orina aislada debemos tener en cuenta la edad del paciente, al existir una mayor eliminación de calcio en menores de dos años (véanse valores en **Tabla 4**).

Ante la presencia de hiper calciuria y litiasis/nefrocalcinosis, deberíamos investigar el equilibrio ácido-base como se muestra en la **Figura 1**, para sospechar o no patologías que potencialmente pueden evolucionar a enfermedad renal crónica (ERC).

En el estudio de la litiasis puede ser de gran utilidad el cociente calcio/citrato, proponiéndose por muchos autores como el mejor parámetro en niños para predecir el riesgo de litiasis renal. Valores superiores a 0,33 indican que la orina es potencialmente litogénica, independientemente de la edad, género y el momento de recogida. El cociente urinario calcio/citrato es una herramienta útil para establecer el riesgo de urolitiasis en niños y como objetivo terapéutico.

2. 5. Eliminación urinaria de fosfato

La eliminación renal de fosfato depende, fundamentalmente, del aporte dietético de fósforo y de la acción de la PTH, aunque está influi-

do también por otros factores (hormonas tiroideas, acidosis, corticoides, catecolaminas). Dado que la mayor parte del fósforo se reabsorbe en túbulo proximal, ante una hipofosforemia con pérdida renal de fósforo, debemos sospechar un raquitismo renal hipofosfatémico, que puede ocurrir aislado o en el contexto de una tubulopatía proximal.

En situaciones de pérdida renal de fosfato, se puede evaluar en una muestra aislada de orina el umbral teórico de reabsorción de este (TP/FG): $TP/FG \text{ (mg/100 ml)} = PP - [(UP/UCr) \times PCr]$. Este parámetro ofrece información del fosfato que se reabsorbe por cada 100 ml de filtrado glomerular. Los valores en niños de 2 a 12 años son $4,6 \pm 0,6$ mg/dl, de los 12 años a los 16 años $4,1 \pm 0,6$ mg/dl y, a partir de esa edad, $3,3 \pm 0,3$ mg/dl (**Tabla 5**).

La excreción fraccional de fosfato (EFP) se expresa tradicionalmente por su contraria, es decir, en forma de la tasa de reabsorción de fosfato: $TRP (\%) = 100 - EFP$. Los valores aumentan con la edad. El TRP normal es 85-95%. El valor de la fosfaturia en orina de 24 horas es $12,4 \pm 4,6$ mg/kg/día.

2. 6. Eliminación urinaria de ácido úrico

Niveles reducidos o incrementados de ácido úrico pueden tener un origen renal (**Tabla 6**). Para saber si su eliminación está alterada, se puede utilizar la EF o el IE. El valor normal de la EF de ácido úrico en niños es $7,2 \pm 2,8$ ml/100 ml GFR. Se ha descrito que el IE de ácido úrico es más exacto para definir una hiperuricosuria, de tal modo que se consideran elevados los valores superiores a $0,53$ mg/100 ml GFR.

Tabla 6. Orientación diagnóstica en anomalías de ácido úrico

	EF úrico	Patología
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia tubular renal Tubulopatía proximal
Hipouricemia	Reducida	Xantínuria
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purinas Lisis tumoral (inicio)
Hiperuricemia	Reducida	Gota, obesidad, enfermedad renal crónica, contracción de volumen

2.7. Eliminación urinaria de glucosa

Su detección en orina implica dos posibles causas:

- Glucemia >180 mg/dl. En este caso, el umbral es normal.
- Defecto de reabsorción. Puede ser aislado (en ausencia de otras alteraciones, como trastorno aislado de glucosa en el túbulo

proximal, denominado glucosuria renal) o asociado a alteraciones en otros transportadores tubulares proximales (síndrome de De Toni-Debré-Fanconi).

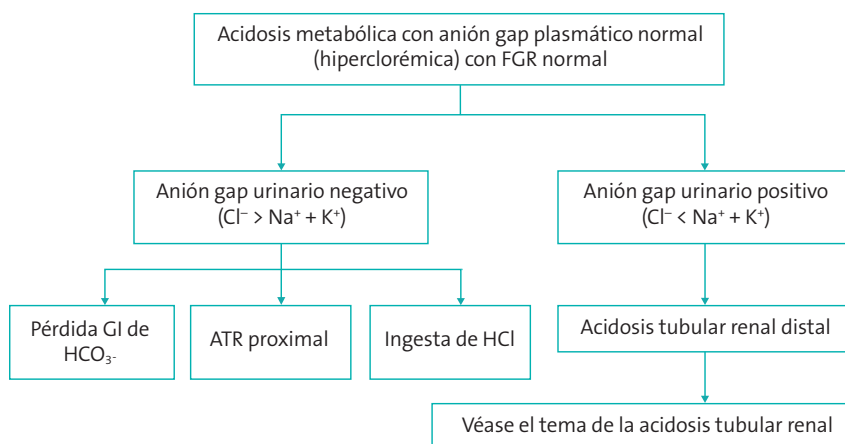
2.8. Eliminación urinaria de citrato

Su determinación es de gran utilidad en el estudio de la litiasis renal. Además, es un marcador fidedigno de acidosis metabólica.

Es un protector endógeno conocido para evitar la formación de cristales de oxalato cálcicos al unirse al calcio urinario, de modo que la hipocitraturia es una alteración metabólica que predispone a la formación de cálculos.

Por otro lado, en presencia de acidosis metabólica se produce un aumento de la reabsorción tubular proximal de citrato por incremento del consumo intracelular del mismo, lo que disminuye su eliminación urinaria. De este modo, la hipocitraturia es un marcador de acidosis metabólica intracelular. En presencia de hipo-

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de acidosis metabólica con anión gap plasmático normal



GI: gastrointestinal.

citraturia e hipercalcemia se debe sospechar una acidosis tubular renal (ATR). Esa asociación puede observarse, asimismo, en algunos casos de hipercalcemia idiopática en ausencia de ATR sin conocerse la causa exacta de la reducción de la eliminación urinaria de citrato.

Se consideran valores normales de citraturia los superiores a 8 mg/kg/día. En cuanto a los valores del cociente citrato/creatinina hay cierta disparidad según las series, porque existe dispersión de su valor en sujetos normales. Se aceptan como normales valores superiores a 400 mg/g creatinina en niños y mayores de 250 mg/g a partir de los 14 años. No obstante, en lactantes y niños pequeños, los valores de referencia de ese cociente deben ser superiores a los referidos en niños más mayores.

2.9. Capacidad de acidificación

a. El **pH urinario**. Debe determinarse en orina recién emitida. En situación de acidosis metabólica debe ser <5,35. En la misma circunstancia, un valor superior sugiere una alteración en la capacidad de acidificación renal. Por el contrario, un valor inferior no lo descarta totalmente.

b. **Anión gap plasmático**. Inicialmente, para orientar una acidosis metabólica se calcula el anión gap plasmático (AG) o anión inominado, según la fórmula: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Valor normal: 8-16 mEq/l.

- AG normal. Indica una pérdida de bicarbonato del espacio extracelular, bien por pérdidas digestivas (diarrea, pérdidas pancreáticas, etc.) o renales (acidosis tubular renal). Se acompaña de hipercloremia.
- AG elevado. Indica la presencia de otros ácidos orgánicos (cetoacidosis por inani-

ción, cetoacidosis diabética, acidosis láctica, insuficiencia renal, etc.). Se acompaña de normocloremia.

c. **Anión gap urinario (AG)**: $Na^+ + K^+ - Cl^-$. La suma de cationes y aniones en orina en condiciones normales tiene un valor cercano a cero. Como la eliminación de aniones no medibles es prácticamente constante, cualquier aumento de la eliminación de amonio (NH_4^+) tiene que acompañarse de un aumento paralelo de la eliminación de cloro. Su cálculo puede ser útil en situación de acidosis metabólica con AG plasmático normal. En la **Figura 2** se muestra una orientación sobre la localización de la ATR según su valor.

d. **Pruebas funcionales destinadas a estudiar la capacidad de acidificación urinaria**. Están indicadas para localizar el defecto tubular ante una sospecha de ATR y, obviamente, para confirmar ese diagnóstico.

- Determinación del umbral de excreción de bicarbonato. Su uso es limitado. Cuando el niño en una situación de acidosis metabólica, se infunde bicarbonato sódico y se determina el umbral en el que aparece en la orina. Estará reducido si existe una ATR proximal. Es una prueba muy frágil por lo que para diagnosticar ese último tipo de ATR es mejor calcular la EF de HCO_3^- y confirmar que está elevada.
- Prueba de acidificación con estímulo de furosemida. Si el pH es menor de 5,35, prácticamente se descarta una ATR distal. En esta prueba existen falsos resultados negativos en niños con prelitiasis.
- Determinación de la pCO_2 urinaria máxima. Se alcaliniza la orina con CO_2/HNa

(oral o intravenoso) y se determina la $p\text{CO}_2$ urinaria. Si existe una correcta acidificación distal, es decir, una correcta excreción tubular de H^+ , este reacciona con el HCO_3^- presente en la luz tubular y forma H_2CO_3 que se transformará a CO_2 y agua. En condiciones normales la $p\text{CO}_2$ será superior a 70 mmHg. Se puede realizar, asimismo, administrando al tiempo CO_3HNa oral y acetazolamida para inhibir la anhidrasa carbónica y, por ende, reducir la reabsorción tubular proximal de CO_3H^- .

Para más detalles, véase el capítulo dedicado a la acidosis tubular renal.

2.10. Capacidad de concentración renal

El manejo renal del agua se puede estudiar midiendo el volumen urinario y estimulando la capacidad de concentración urinaria máxima.

a. Volumen urinario. Una alternativa a la medición del volumen urinario correspondiente a 24 horas es el cálculo del volumen urinario correspondiente a 100 ml de GFR (V/GFR). Refleja los mililitros de orina que se forman por cada 100 ml de GFR. Resulta una forma sencilla de sospechar poliuria cuando se encuentra elevado. El valor normal en niños mayores de un año es $0,59 \pm 0,22\%$. Su fórmula es $V/\text{GFR} = (\text{PCr} \times 100) / \text{UCr}$.

b. Capacidad de concentración urinaria máxima. Es una forma sencilla de estudiar la función renal que proporciona una gran información al tratarse de un parámetro muy sensible en diferentes trastornos renales. Así:

- Una osmolalidad urinaria máxima normal excluye prácticamente la existencia de una insuficiencia renal ($\text{GFR} < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). No obstante, un defecto de concentración alterado no siempre se acompaña de una insuficiencia renal.
- Es útil en el seguimiento de uropatías y de la nefropatía cicatricial.
- Es una de las funciones que se altera de forma más temprana en muchos trastornos renales.
- Se trata de un buen parámetro para localizar una infección urinaria, de modo que un defecto de la capacidad de concentración orienta a infección urinaria de vías altas, mientras que si esta función está conservada orienta hacia una infección de vías urinarias bajas.

El valor normal de la osmolalidad urinaria máxima depende de la edad, aunque una osmolalidad superior a 800 mOsm/kg se puede considerar normal. La capacidad de concentración renal mejora durante el primer año de vida (**Tabla 7**).

Tabla 7. Valores normales de osmolalidad urinaria máxima tras estímulo con desmopresina (DDAVP)

	Edad	Valor normal
Recién nacidos normales	1.ª semana de vida	$543 \pm 50 \text{ mOsm/kg}$
	2.ª y 3.ª semanas de vida	$619 \pm 81 \text{ mOsm/kg}$
Lactantes	1-4 meses	$707 \pm 79 \text{ mOsm/kg}$
	4-8 meses	$781 \pm 132 \text{ mOsm/kg}$
	8-12 meses	$864 \pm 148 \text{ mOsm/kg}$
Niños	1-15 años	$>807 \text{ mOsm/kg}$
	>15 años	$>846 \text{ mOsm/kg}$

Si en una muestra aislada no hemos conseguido alcanzar una osmolalidad urinaria normal para la edad, podemos recurrir a las siguientes pruebas:

- Test de restricción hídrica: restringimos ingesta de líquidos durante periodo variable según la edad del paciente (habitualmente 12-15 horas) con el objetivo de estimular la ADH endógena. Si persiste alteración de la capacidad de concentración, debemos completar la prueba con el test de desmopresina.
- Test de desmopresina: se realizará tras la fase de restricción hídrica, o incluso podría ser la prueba de elección en lactantes, dada la dificultad para la restricción hídrica.

Para ampliar información sobre el protocolo de realización de ambas pruebas, véase el tema "Poliuria y polidipsia".

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review *Pediatr Nephrol*. 2009;24:929-941.
2. Ariceta G, Aguirre M. Tubulopatías en la infancia que progresan hacia la enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2011;4:11-8.
3. Björk J, Nyman U, Berg U, Delanaye P, Dubourg L, Goffin K, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1087-98.
4. Björk J, Nyman U, Larsson A, Delanaye P, Pottel H. Estimation of the glomerular filtration rate in children and young adults by means of the CKD-EPI equation with age-adjusted creatinine values. *Kidney Int*. 2021;99:940-7.
5. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54:559-566.
6. Chmielewski J, Carmody JB. Dietary sodium, dietary potassium, and systolic blood pressure in US adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 sep;19(9):904-909.
7. García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr*. 2008;97:96-9.
8. Hernández Marco R, Núñez Gómez F, Martínez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr*. 1998;29:99-104.
9. Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol*. 1991;19:165-8.
10. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
11. Montañés R, Gràcia S, Fraga G, Escribano J, Díez de los Ríos MJ, Alonso A, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Bar)*. 2013;80(5):326.e1-e26.e13.

12. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:948-56.
13. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, Åslin-Monemi K, Selistre L, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019;95:1234-43.
14. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160-70.
15. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica*, 2.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006, p. 39-49.
16. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:629-637.
17. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82:445-453.
18. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalcemic stones. *Pediatr Res.* 2009;66:85-90.

Evaluación de la función renal en el recién nacido

Elena Pérez González⁽¹⁾, Juan Marín Serra⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:43-60.



RESUMEN

- Los valores de referencia de función renal en el RN son orientativos, siendo la repetición en el tiempo y su tendencia las que proporcionan una valoración más fiable.
- Los análisis urinarios informan con antelación de posibles alteraciones plasmáticas.
- La historia familiar, conocer los fármacos administrados a la madre y al RN, la observación de la orina y una exploración clínica meticulosa son el punto de inicio para sospechar una alteración en la función renal del RN.
- La tasa de filtración glomerular (TFG) en el RN aumenta más de tres veces para permitir la excreción de residuos nitrogenados tras el aumento de la ingesta de proteínas. El transporte en los túbulos renales cambia significativamente para permitir la acumulación de los nutrientes necesarios para el crecimiento, tales como el potasio y el fosfato.
- La creatinina sérica en el RN prematuro (RNPT) inicialmente puede aumentar antes de que se llegue a un estado de equilibrio y no representa necesariamente daño renal.
- La glucosuria es común en los RNPT antes de las 34 semanas y no representa lesión tubular.
- El bicarbonato sérico es generalmente bajo en el recién nacido y puede ser muy bajo en el recién nacido prematuro.
- La excreción de agua está limitada por la baja TFG en el RN.
- La capacidad de concentración urinaria está limitada debido, entre otras cosas, a una cierta resistencia a la hormona antidiurética.

- La natriuria es uno de los parámetros más dependientes de la EG, la edad posnatal, los aportes, la medicación y la patología que presente el RN.
- Todos los RN con menor dotación de nefronas necesitan un seguimiento coordinado entre el nefrólogo y el pediatra de Atención Primaria. Las exploraciones a realizar, su frecuencia y el tiempo de seguimiento dependerán del mayor o menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.
- La cistatina C se desarrolla como alternativa prometedora a la creatinina en la valoración de la función renal en el RN, más sensible e independiente de factores externos.

Studying the renal function in the newborn

ABSTRACT

- The renal function reference values in the newborn are indicative, being the repetition in time and its tendency, those that provide a more reliable valuation.
- Urinary analyses report with anticipation of possible plasma alterations.
- Family history, know the drugs administered to the mother and the newborn, observation of urine, and a meticulous clinical examination are the starting point to suspect an alteration in the renal function of the newborn.
- The glomerular filtration rate after birth, increases more than three times within the first 4 weeks of life -slower in the most premature- to allow excretion of the primary nitrogenous waste product, urea, after increased protein intake with food. This high filtration rate then obligates the renal tubules to reabsorb a large amount of sodium, potassium and phosphorous to remain in fluid balance, necessary for growth.
- The plasma creatinine concentration in the newborn is elevated at birth (first 24 hours), reflecting the maternal creatinine concentration. In preterm infants further increases transiently to reach a peak value between the second and fourth days of postnatal life, more important the more premature, and does not necessarily represent acute kidney injury.
- Glycosuria is common in preterm neonates born before 34 weeks and does not necessarily represent tubular damage.
- The plasma bicarbonate threshold is low in the term infant (approximately 21 mEq/L) and lower in the premature (approximately 18 mEq/L).

- Water excretion is limited for the low glomerular filtration rate.
- The ability of urine to concentrate is limited, among other things, to a partial resistance to the action of aldosterone.
- Sodium excretion depends primarily on gestational age, postnatal age, inputs, drugs and illness presented by the newborn.
- Every newborn with a decrease in the nephron endowment, need coordinated follow-up between Pediatric Nephrologist and Primary Care Pediatrician. There are not yet any evidence-based screening approaches, so their frequency and monitoring will depend on a high suspicion for kidney dysfunction and frequently assess risk of chronic kidney disease.
- Though newer markers of glomerular function are gaining increasing traction in the clinical realm, the most prominent of which is currently serum cystatin C, creatinine nonetheless remains an important player in the scientific evolution of glomerular filtration rate (GFR) estimation.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es conocer los procedimientos que permiten hacer una estimación de la función renal en el recién nacido (RN), a partir del análisis de muestras de sangre y orina, refiriendo los valores de normalidad según la edad gestacional (EG) y la edad posnatal (EPN). La diversidad en relación con el peso al nacimiento, la EG y la EPN hace que los valores de referencia sean orientativos; es la repetición en el tiempo y su tendencia lo que proporciona una valoración más fiable de la función renal. La dificultad en las extracciones sanguíneas y el conocimiento de que los análisis urinarios, consecuencia de los mecanismos de adaptación renal, informan con antelación de posibles alteraciones plasmáticas, aumentan la importancia del estudio de la orina en el RN. El filtrado glomerular (FG) se puede estudiar desde un punto de vista cuantitativo,

pero también cualitativo, pues su alteración puede expresarse por hematuria y proteinuria. La función tubular se valora según la porción de la nefrona donde se produce el manejo fundamental de cada soluto. La disminución del FG y la inmadurez tubular, más aún en el prematuro, son “apropiadas” para que el RN pueda mantener su homeostasis, necesaria para su rápido crecimiento. El momento de la primera micción, el **peso diario**, un **balance hídrico frecuente (cada 6-8 horas) y acumulado cada 2-3 días**, el registro de la presión arterial, una exploración clínica minuciosa, la inspección de la orina, el urianálisis y sedimento, el examen microscópico y una ecografía vesical y renal con Doppler deben formar parte del examen en el RN con sospecha de enfermedad renal.

Las razones para el estudio de la función renal en el RN son diversas. El estudio ecográfi-

co prenatal puede hacer sospechar en el feto patología nefrourológica (oligohidramnios o polihidramnios, hidronefrosis, riñón hipercogénico o con quistes, agenesia renal, tumor sólido, vejiga aumentada de tamaño). En otras ocasiones es la necesidad de estudiar al RN con alteración posnatal de su función renal, de origen tanto **primario** (síndrome nefrótico congénito, acidosis tubular renal [ATR] proximal, aminoacidurias y glucosurias hereditarias, síndrome de Bartter tipo I y II, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, mutaciones activantes o inactivantes del gen del CaSR, síndrome de Gordon, hipomagnesemia aislada o con hipocalcemia secundaria, ATR distal, pseudohipoadosteronismo tipo I, diabetes insípida nefrogénica, síndrome nefrogénico de inapropiada antidiuresis) como **secundario**, debida a hipoxia-isquemia (principal causa de **daño** renal agudo), shock de distinta etiología o a la utilización de fármacos. Por último, también se estudia la función renal como parte de la valoración general del bienestar del RN, especialmente en el RN prematuro (RNPT) <35 semanas, con menor **dotación** de nefronas al nacimiento.

Debe planificarse, y de forma conjunta, con el pediatra de Atención Primaria, el seguimiento de todos aquellos RN con una menor dotación de nefronas. El registro del peso, talla, índice de masa corporal y presión arterial, la realización de diferentes exploraciones complementarias (proteinuria-albuminuria en primera orina de la mañana, creatinina-cistatina C en sangre, monitorización ambulatoria de la presión arterial, medición del volumen renal por ecografía ajustado a la superficie corporal) y su frecuencia, así como el tiempo de seguimiento, dependerá del mayor o menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

2. EL RIÑÓN DURANTE LA VIDA INTRAUTERINA

Las primeras nefronas aparecen alrededor de la 9.^a semana de EG, iniciando la producción de orina entre la 10.^a-12.^a semanas. La ecografía transabdominal identifica los riñones entre las 12-14 semanas (hipercogenicidad córtico-medular homogénea), aunque por vía transvaginal pueden detectarse anomalías desde las 10.^a-11.^a semanas, momento en que se detecta la vejiga. Como regla general, el riñón crece 1,1 mm por semana de gestación. La diferenciación córtico-medular (médula hipoecogénica) debe estar presente a partir de la 18.^a semana, mientras que la cortical es isoecogénica comparada con bazo-hígado al final del segundo trimestre e hipoecogénica después de las 28 semanas. La ecografía informa del volumen de líquido amniótico, tanto aumentado (obstrucción intestinal o estados poliúricos: síndrome de Bartter, síndrome nefrótico congénito, diabetes insípida nefrogénica o nefroma mesoblástico) como disminuido (en situación de obstrucción bilateral al flujo de orina, como en la presencia de valvas uretrales posteriores). La nefrogénesis finaliza **alrededor de las 36** semanas, siendo el máximo periodo de formación de nefronas entre las semanas 24.^a y 30.^a, alcanzando al finalizar aproximadamente un millón por riñón. Enfermedades maternas que predisponen al parto prematuro o restringen la nutrición fetal (estrés, déficit de vitamina A –deben analizarse los niveles a la madre y al RN–, diabetes gestacional, **preeclampsia**), la administración de fármacos antes de finalizar la nefrogénesis y factores perinatales (situaciones de hipoxia-isquemia, distrés respiratorio, hipotensión, sepsis, **iatrogenia por catéter en arteria umbilical**) influyen en el desarrollo renal provocando glomérulos anormales, re-

ducción en la **dotación** de nefronas o agenesia renal (**Tablas 1 y 2**).

Hasta el desarrollo de la placenta en la 9.^a semana –inicio del periodo embrionario–, la nutrición fetal en las primeras 8 semanas ocurre directamente a través de la madre. Esto explica la cada vez mayor importancia que se da a la salud materna no solo en este periodo fetal, sino incluso antes de la concepción; de ahí la frase de J. Stephenson et al.: “A woman who is healthy at the time of conception is more likely to have a successful pregnancy and a healthy child”.

3. CUÁNDO INICIAR EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL

Intraútero, la placenta hace que los riñones no sean necesarios para la supervivencia del feto. Por esto, cuando se sospecha obstrucción

uretral con oligohidramnios, el urianálisis fetal (recogido por punción percutánea de la vejiga), en casos seleccionados, aporta información útil para conocer la función renal y tomar decisiones conjuntamente con los padres, para permitir la maduración pulmonar (**Tabla 3**). Al modificarse los valores urinarios con la EG, el análisis de tres muestras de orina separadas 48-72 horas, con cifras progresivamente descendentes –orina hipotónica, baja concentración de Na^+ y Ca^{2+} – indican un pronóstico favorable. En caso de muerte fetal, la autopsia, el cariotipo y los marcadores genéticos (si no se habían realizado previamente) son importantes para futuros embarazos.

Según la clasificación por EG, conociendo la creatinemia materna, parece aconsejable **dejar que transcurran los primeros 7-10 días de adaptación neonatal para realizar la valoración de la función renal**, cuando recibe el RN

Tabla 1. Fármacos y embarazo

Fármaco	Efecto en el riñón
Aminoglucósidos	Daño glomerular y tubular (proximal), menor número de nefronas
AINE	Daño glomerular y tubular (proximal-distal), insuficiencia renal
Ciclosporina A	Menor número de nefronas
IECA-ARA II^a	Insuficiencia renal, menor número de nefronas
Corticoides	Aumenta actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}^b$, aumenta expresión del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) y del cotransportador NKCC2 y del NCCT ^c ; número de nefronas menor o similar
Furosemida	Retraso en la maduración del asa de Henle (defecto de concentración), menor número de nefronas
Antiepilépticos	Displasia renal multiquística
Micofenolato	Agenesia/ectopia renal
Adriamicina	Agenesia vesical, hidronefrosis
Ciclofosfamida	Hidronefrosis

^a Durante el primer trimestre.

^b En RN <1000 g, previene la hiperpotasemia no oligúrica, efecto diurético y natriurético.

^c Programación prenatal de hipertensión en el adulto.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina II; **IECA:** inhibidores de la enzima conversor de la angiotensina.

Tabla 2. Fármacos de uso frecuente en el recién nacido: su efecto en el riñón aumenta con la prematuridad, con su administración previa prenatal o combinada posnatal

Fármaco	Efecto en el riñón
Aminoglucoósidos^a	Aumenta la eliminación de β -2 microglobulina, Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ y H_2PO_4^- ; menor número de nefronas
AINE^b	Aumenta la eliminación de α -1 microglobulina, insuficiencia renal
IECA	Hipotensión, insuficiencia renal, menor número de nefronas
Corticoides	Aumenta la reabsorción de HCO_3^- al aumentar la expresión del cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ y del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3); reducen la reabsorción de fosfato dependiente de sodio (descenso de la proteína transportadora Na^+-P_i)
Furosemida^d	Aumento importante en la eliminación de Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} y en menor cantidad de K^+ , HCO_3^- , H_2PO_4^- (acidez titulable) y NH_4^+
Tolazolina^e	Hipotensión, insuficiencia renal
Dopamina	Reduce la reabsorción de Na^+ en túbulo proximal (natriuresis), inhibe el intercambiador Na^+/H^+ (aumenta eliminación de bicarbonato) y reduce la reabsorción de fosfato dependiente de sodio
Anfotericina B^f	Aumenta eliminación de Mg^{2+}
Vancomicina	Sin efecto ^g
Cafeína-teofilina	Aumenta eliminación de H_2O (efecto transitorio), Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} y H_2PO_4^- ; bloqueo del efecto vasodilatador intrarrenal de la adenosina sobre la arteriola eferente inducido por hipoxia^h
Tiroxina	Aumenta actividad $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$, aumenta expresión del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3), aumenta actividad enzimas mitocondriales

^a El aumento de K^+ y H_2PO_4^- es un efecto tardío y tóxico.

^b El tratamiento con surfactante aumenta los niveles de indometacina.

^c Facilita la maduración y expresión del NHE8 hacia el NHE3.

^d Causa frecuente de nefrocalcinosis.

^e Se previenen con la administración de dopamina.

^f Nefrotoxicidad evitable con ingesta aumentada de Na^+ .

^g Los AINE reducen el aclaramiento de la vancomicina entre un 30-50%.

^h Efecto protector de la cafeína-teofilina en el daño renal agudo.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **IECA:** inhibidores de la enzima conversor de la angiotensina.

aportes **nutritivos** normales **por vía enteral** y comienza su ganancia ponderal fisiológica. Ahora bien, en los RN con muy bajo peso al nacimiento o en situaciones patológicas, **incluyendo el riesgo de infección**, podría ser necesario desde el primer día de vida un análisis sanguíneo (urea, creatinina, electrolitos, glucosa) y urinario (urianálisis, sedimento,

osmolaridad, electrolitos para determinación de índices urinarios).

Ajustar la creatinina en función del volumen circulante y peso del RN puede ayudar a diferenciar el aumento de la creatinina por afectación de la función renal, de la debida a cambios agudos de peso corporal.

Tabla 3. Concentración de diferentes marcadores asociados a un pronóstico favorable en la función renal en el feto: útiles a partir de las 20 semanas de gestación

	Marcador	Concentración
Sangre fetal	β -2 microglobulina (mg/l) ^a	<5,6
Orina fetal	Sodio (mEq/l) ^b	<100
	Cloro (mEq/l)	<90
	Calcio (mmol/l) ^b	<1,2
	Osmolalidad (mOsm/kg)	<200
	β -2 microglobulina (mg/l)	<2
	Proteínas (mg/dl)	<20
	Cistatina C (mg/l) ^a	<1
	N-acetil- β -glucosaminidasa (nmol/ml/h)	<100
Líquido amniótico	Cistatina C (mg/l)	<1

^a No se modifica con la edad gestacional.

^b Marcadores más estudiados y fiables para predecir el pronóstico renal posnatal.

4. URINANÁLISIS. ASPECTOS PRÁCTICOS

Un 7% de RN normales no emiten orina hasta pasadas las primeras 24 horas de vida; su retraso no es motivo de preocupación –pero sí de vigilancia– en ausencia de vejiga o masa abdominal palpable o cualquier otro signo o síntoma de enfermedad renal, debiendo revisarse la existencia de un parto “estresante” que pudiera provocar altos niveles de hormona antidiurética y aldosterona. Un chorro miccional débil “gota a gota” o anuria pasadas 48 horas requieren una ecográfica urgente renal y vesical antes de intentar el sondaje uretral (técnica que debe realizarse con el máximo cuidado, haciendo previamente una estimación externa de la profundidad a la que debe introducirse para evitar perforación de la vía urinaria).

La orina recién emitida de un RN es clara y transparente; su turbidez puede indicar infección o presencia de cristales. La coluria (orina amarillo-marrón a verde-oliva) por aumento de la bilirrubina conjugada puede confundirse con orina hematórica; su agitación provoca una espuma amarillenta que no aparece con la hematuria. El depósito en el pañal de cristales naranja-rojizo es debido a ácido úrico; se debe tranquilizar a la familia, valorar su alimentación y preguntar por antecedentes familiares de gota o litiasis del metabolismo de las purinas. La *Serratia marcescens* produce un pigmento rojizo (la prodigiosina) que semeja sangre, responsable del “síndrome del pañal rojo”, totalmente benigno.

La diuresis mínima de cualquier RN a término (RNT) es 1 ml/kg/h (0,5 ml/kg/h en RNPT durante las primeras 48 horas); por debajo de estas cifras existe oliguria. Por otra parte, los límites de la poliuria pueden establecerse con volúmenes de diuresis mayor de 3 ml/kg/h en RNT y mayor de 6 ml/kg/h en el RNPT.

Los valores normales del volumen urinario correspondiente a 100 ml de FG es de 9-10% en los RNPT <32 semanas de EG, de un 7% a las 34 semanas y de un 5% de 36 a 38 semanas, siendo en los RN >38 semanas de alrededor del 3%. Debe tenerse en cuenta que el volumen de diuresis es “ingesta dependiente”. El número de micciones, en los primeros 15 días de vida es de aproximadamente 10 por día (en algún caso puede llegar hasta 20) con un volumen por micción de 4-6 ml/kg, independientemente de la EG.

Para el urianálisis y el examen al microscopio, debe recurrirse a la bolsa colectora. La densidad específica de la orina del RN medida por tira reactiva, pero mejor aún por un refractómetro,

no tiene buena correlación con la **osmolalidad** por la **mayor concentración** de proteínas, ácido úrico y glucosa, **y la menor de urea**; por este motivo, para valorar la capacidad de concentración renal es deseable la determinación directa de la **osmolalidad**. **La correlación entre ambas puede calcularse: osmolalidad (mOsm/kg) = 14,9 × (densidad – 1000)**. Una proteinuria ligera (<50 mg/dl o ≤1+ por tira reactiva) es un hallazgo frecuente durante los primeros días de vida, siendo en el RNPT cuantitativamente algo mayor, tendiendo a disminuir a finales de la primera semana. Pasado este tiempo, debe considerarse patológica y requiere evaluación. La hematuria macroscópica es rara en el periodo neonatal (debe diferenciarse en el análisis mediante tira reactiva en orina recién emitida, la presencia de hematíes de la existencia de hemoglobina, mediante la visualización de hematíes al microscopio). El examen al microscopio permite confirmar la presencia de hematuria, y si el origen es glomerular o no (estudio de hematíes dismórficos).

Si se sospecha una infección urinaria (excepcional en los primeros 3 días de vida), o cuando la gravedad requiere el inicio inmediato de tratamiento, la orina debe recogerse mediante punción suprapúbica guiada por ecografía. Recientemente se ha descrito una nueva técnica para obtener muestras de orina por micción espontánea, basada en maniobras de estimulación de la vejiga y posteriormente de la región lumbar, obteniendo resultados en el 86,3% de los RN con un tiempo medio para la recogida de muestras de 45 segundos, evitando la molestia y la pérdida de tiempo asociado a la orina recogida por bolsa colectora y sin complicaciones asociadas.

Para el análisis bioquímico, “la técnica del algodón” en contacto con los genitales, inter-

poniendo un plástico entre algodón y pañal – evitando así que este absorba la orina– y posterior aspirado con una jeringa, ha demostrado ser de gran utilidad. Esta técnica, comparándola con la orina recogida por bolsa, no altera las concentraciones de creatinina, Na⁺, K⁺, Cl⁻ ni la densidad, aumenta ligeramente las concentraciones de Ca²⁺, fósforo y Mg²⁺ mientras que disminuye las de ácido úrico. En caso de necesitar recoger orina minutada, para el cálculo del FG y cuantificar la eliminación de solutos, como el RN no ha desarrollado un ritmo circadiano en la función renal, pueden hacerse los cálculos con orinas recogidas durante 12 horas. Debe usarse una bolsa adhesiva con una sonda de alimentación introducida, que permite aspirar la orina de cada micción y colocar al RN sin pañal sobre un paño verde, para una vigilancia más precisa.

5. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

5.1. Anamnesis

Las anomalías congénitas del riñón, vías urinarias, vejiga y uretra (CAKUT), más frecuentes en el sexo masculino, ocurren de forma esporádica, pero hasta en un 10% de los casos otros familiares están afectados. Mutaciones del gen *HNF1B*, con patrón de herencia autosómica dominante, está asociado al síndrome *renal cysts and diabetes* (RCAD) formado por hipodisplasia renal con quistes y diabetes tipo MODY 5; en estos casos es necesario investigar la historia clínica familiar.

Debe revisarse la historia obstétrica buscando infecciones congénitas (CMV o *Treponema pallidum* producen síndrome nefrótico congénito). La diabetes insulina dependiente mal

controlada se asocia al síndrome de regresión caudal y los niveles de α -fetoproteína **aumentados** a defectos del tubo neural y de la pared abdominal, a la epidermólisis bullosa y al síndrome nefrótico congénito.

Deben registrarse los fluidos y fármacos administrados en el parto, la puntuación de Apgar y clasificar al RN acorde a su EG y peso (peso bajo para la EG: menor **dotación** de nefronas; peso **aumentado** para la EG: síndromes de Beckwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel). **Debe quedar registrado y fácilmente “visible”, en la historia clínica de cada RN, su EG y peso al nacimiento.**

5.2. Exploración clínica

Podrían hacer sospechar anomalías congénitas renales la presencia de aniridia, surco interglúteo desviado, arteria umbilical única, musculatura abdominal laxa, hemihipertrofia, pezones supernumerarios, fosita preauricular (valorar también la audición **por mayor frecuencia de hipoacusia asociada**), fístula branquial, hipospadias-epispadias, criptorquidia (coincide con el lado de la anomalía renal) y neumotórax espontáneo. La palpación renal debe hacerse con las manos calientes, aprovechar la hipotonía de la musculatura abdominal del 1.º-2.º día de vida y acariciar con los dedos el abdomen con una presión suave pero progresiva (igual que al soltar). La vejiga puede explorarse (inspección-percusión-palpación) cuando está aumentada de tamaño. Los pulsos periféricos deben palparse siempre. El edema acompañado de ascitis requiere valoración urgente. La exploración, según la patología que se sospeche, se desarrolla en capítulos específicos de patología neonatal de estos protocolos.

5.3. Filtrado glomerular

El flujo sanguíneo renal (FSR) aumenta de manera gradual durante todo el desarrollo (el feto destina solo el 3% de su gasto cardiaco en perfundir el riñón, a diferencia del 25% del adulto). La velocidad de filtración glomerular aumenta rápidamente a partir de las 20 semanas, siendo de 10,2 ml/min/1,73 m² a las 28-30 semanas, para alcanzar una meseta a las 35 semanas de 20-30 ml/min/1,73 m², que se mantiene hasta la semana 40. El riñón fetal tiene una resistencia vascular intrarrenal mayor especialmente en la arteriola aferente, lo que conduce a un flujo plasmático glomerular muy bajo; esta resistencia es mayor en la zona cortical por lo que hay distribución preferencial del flujo hacia los glomérulos yuxtamedulares.

El pinzamiento del cordón umbilical es la señal para el aumento de la función renal antes cubierta por la placenta. Se produce un aumento en el FSR debido a la disminución de la resistencia vascular renal y al aumento en la presión arterial sistémica, favoreciendo un proceso de filtración glomerular más eficaz. A pesar de que el RN tiene el número adecuado de glomérulos, la tasa de filtración glomerular (TFG) es de 30 ml/min/1,73 m², debido a que el capilar glomerular tiene una menor superficie de filtración, lo que limita la cantidad de fluido que se puede filtrar. La TFG depende del FSR, la presión hidrostática intraglomerular, la superficie de filtración del capilar glomerular y la conductividad de la membrana basal glomerular. En el feto y en el RN, la baja presión hidrostática en el capilar glomerular es el principal factor limitante de la filtración. En condiciones normales, el FSR y la TFG se mantienen estables en un amplio rango de presiones de perfusión. Cuando cae la presión de perfusión, la capacidad de autorregula-

ción de vasos renales permite la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la arteriola eferente. En el RN, esta capacidad es menor que en el adulto debido, en parte, a una menor respuesta arteriolar a factores vasoactivos como la angiotensina II. La activación en exceso de las fuerzas vasoconstrictoras que regulan la hemodinámica renal en el periodo neonatal puede afectar la maduración del FSR e inducir hipoperfusión renal. Esta elevada activación se ve en situaciones de insuficiencia respiratoria, hipoxemia y asfisia, acidosis metabólica y respiratoria, hiper- e hipotermia, ventilación con presión positiva, así como respuesta a fármacos administrados.

En la evaluación del **filtrado glomerular** la creatinina sérica y **su aclaramiento** han sido las medidas más ampliamente utilizadas en la práctica clínica. Ahora bien, la elevada morbilidad de los RN menores de 1000 g, de extremado bajo peso para su edad gestacional (EBPEG), durante los primeros 2 días de la vida y la exposición a múltiples agentes que puedan afectar a la función renal, hacen que sea muy difícil establecer valores de referencia normales de creatinina en los primeros días de vida. El RN tiene una creatinina en mayor concentración de la madre y los RNPT tienen niveles más altos de creatinina, lo que sugiere que el túbulo proximal del RN reabsorbe creatinina y no la secreta. Cuanto menor es la EG, mayor será la creatinina plasmática antes de que comience a disminuir a un valor estacionario. Los niveles caen rápidamente durante los primeros días estabilizándose alrededor de 0,4 mg/dl al 5.º día en el RNT y el RNPT >30 semanas y algo más tarde en los RNPT <30 semanas, llegando a límites de 0,13-0,7 mg/dl entre los 6 y los 30 días de EPN. Esto tiene interés clínico, pues se pensaba que el aumento de la creatinina en

muchos de estos RN sugeriría una insuficiencia renal y, sin embargo, esto es el resultado de la reabsorción de creatinina por los túbulos renales y no necesariamente debido a lesión renal. Este hecho aumenta la dificultad para su interpretación cuando se mide en el laboratorio con el método habitual (Jaffé), que está sujeto a error por interferencias de cromógenos (piruvatos, bilirrubina, ácido ascórbico, cefalosporinas) frecuentemente presentes en RN enfermos.

En la actualidad los métodos de determinación de la creatinina se estandarizan al de referencia (IDMS), resultando unos valores aproximadamente un 20-30% más bajos que con las determinaciones “clásicas”, no disponiendo en la actualidad de ecuaciones de estimación con creatinina estandarizada para niños menores de un año.

Pueden consultarse, en las siguientes referencias bibliográficas, los valores evolutivos de creatinina plasmática determinada por método enzimático, en RNT sanos durante el primer año de vida y RNPT durante la primera semana.

Como valores de referencia de aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²) en RNPT durante el primer mes de vida (método Jaffé estandarizado) se usan los publicados por R. Vieux *et al.*

5.4. Valoración de la función del túbulo renal proximal (TP)

El aumento del FG que ocurre desde el nacimiento se acompaña de un aumento “paralelo” de las funciones tubulares para evitar pérdidas de agua y solutos por orina. La Na⁺-K⁺-ATPasa, situada en la membrana basolateral a lo largo de todos los segmentos de la nefrona, es la responsable de la mayoría del transporte activo transcelular de sustancias acopladas a la reab-

sorción de Na^+ ; su actividad es proporcional a la EG y explica la menor capacidad de reabsorción tubular en RNPT <32 semanas.

5.4.1. Glucosuria

En el RNPT <30 semanas, un menor número de transportadores (SGLT1 y SGLT2) y la menor actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ hacen que la glucosuria sea frecuente, pero a muy baja concentración, detectándose por métodos de laboratorio (**no por tira reactiva**). Aparece en los primeros 15 días de vida y desaparece a partir de las 34 semanas de EG, cuando la reabsorción tubular de glucosa es semejante al adulto (>99%). Las glucosurias graves acompañan a infecciones o aumento en el aporte por nutrición parenteral. La asociación con diarrea acuosa debe hacernos sospechar un síndrome de malabsorción intestinal glucosa-galactosa.

5.4.2. Bicarbonaturia

La mayoría del HCO_3^- plasmático filtrado se reabsorbe en el TP (80-85%), capacidad que se encuentra disminuida con un menor umbral renal (UR), cuanto menor es la EG. Esto explica que el HCO_3^- esté bajo en el RNT (UR de 21 mEq/l) y aún más bajo en el RNPT (UR de 18 mEq/l) o con peso al nacimiento <1300 g (UR de 14 mEq/l). Cuatro mecanismos de transporte activo regulan la capacidad de reabsorber HCO_3^- y secretar H^+ : la $\text{H}^+\text{-ATPasa}$, el cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (único localizado en la membrana basolateral), el intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) y el transporte de Na^+ acoplado a iones orgánicos; en todos ellos existe una maduración progresiva de su actividad. La amoniogénesis necesaria para producir HCO_3^- depende de la captación por el TP de glutamina y de su vía

metabólica mitocondrial; ambos procesos están disminuidos en el RN y más aún en el RNPT. Diferentes fármacos influyen en la capacidad de reabsorber HCO_3^- (Tabla 2).

5.4.3. Ácido úrico

El ácido úrico (AU) atraviesa fácilmente la placenta, por lo que la hiperuricemia materna transmitida al feto y al RN no es necesariamente perjudicial para él (capacidad antioxidante). Los riñones son responsables del 80% de su eliminación; modificaciones del FG, de la reabsorción (transportador URAT-1 luminal, que facilita la reabsorción de Na^+ y AU) o de la secreción tubular (inhibida por el ácido láctico y el β -hidroxibutirato) provocan cambios de la uricemia y uricosuria (Tabla 4). El líquido extracelular influye en el manejo renal del AU; su aumento (por ejemplo, SIADH) eleva la uricosuria (acoplada a la eliminación de Na^+) y reduce la uricemia; la hipovolemia, produce el efecto contrario. La hipoxia perinatal aumenta la uricemia por una mayor producción con menor eliminación. La uricosuria aumentada del RNPT, agravada por el uso de diuréticos, facilita la nefrocalcinosis.

5.4.4. Fosfatúria

El RNT, y mucho más el RNPT, necesita un balance positivo de fosfato para su adecuado crecimiento y explica que sus concentraciones séricas sean más altas que en cualquier otra época de la vida (RNT: 5,6-8,4 mg/dl, RNPT: 4-8 mg/dl). Para que esto ocurra, la fosfatemia se mantiene próxima al UR consecuencia de un proceso de reabsorción activa y saturable mediada por el cotransportador luminal $2\text{Na}^+\text{-P}_i\text{II}$. Con altos aportes de fósforo (alimentación con

Tabla 4. Valores normales de la uricemia y la uricosuria (media \pm DE), según EG en las primeras 24 horas de vida

	29-33 sem	34-37 sem	38-40 sem
Peso al nacimiento (g)	1376 \pm 312	1880 \pm 330	2926 \pm 340
Uricemia (mg/dl) ^a	7,71 \pm 2,65	6,04 \pm 2,19	5,19 \pm 1,57
EF úrico (%)	61,24 \pm 12,21	44,52 \pm 15,23	38,19 \pm 13,61
Uricosuria (mg/dl de FG)	4,80 \pm 2,23	2,81 \pm 0,93	1,69 \pm 0,84

^a Útil en la asfisia perinatal. Disminuye progresivamente hasta las 3,1 \pm 1,9 sem de edad posnatal, independiente de EG.

fórmula adaptada) aumenta la fosfatúria (RTP del 80%) y con bajos aportes o con hipofosfate-mia, la fosfatúria se aproxima a cero. **Un cociente fosfato/calcio (mg/mg) en orina <1, indica también déficit orgánico de fosfato y requiere suplementación oral.** En situaciones de acido-sis metabólica, propias del RNPT durante las 2-3 primeras semanas, se moviliza fósforo del hueso y aumenta la fosfatúria, lo que permite aumentar la eliminación de ácido titulable por el túbulo distal.

5.5. Valoración de la función del asa de Henle y túbulo distal (TD)

5.5.1. Manejo del sodio

La reabsorción del sodio ocurre a lo largo de toda la nefrona, aunque alrededor del 65% de la carga filtrada le corresponde al TP a través de un proceso muy activo y de alto consumo energético. En adultos la excreción fraccional de sodio (EFNa) es <1%. En el feto se excreta una proporción alta del Na⁺ filtrado; en el RNPT <de 30 semanas la EFNa es >de 5%, mientras que en el RNT es de 1% o menos al cabo de 3 a 5 días de vida. Durante la primera semana, debido a la menor filtración glomerular y a una bomba de Na⁺ parcialmente operativa, se reabsorbe menos Na⁺ en el TP; esto conduce a

mayor carga de Na⁺ hacia la porción distal. La actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa en la rama gruesa del asa de Henle aumenta aproximadamente cuatro veces durante la maduración posnatal. En el adulto, la vasopresina aumenta la tasa de reabsorción de ClNa en la rama ascendente gruesa, pero no en neonatos. El túbulo contorneado distal del adulto reabsorbe solo el 5% del Na⁺ filtrado, pero las tasas de transporte de Na⁺ son mayores en neonatos. Por lo tanto, este segmento es, al menos en parte, responsable de la natriuresis en el RN. El conducto colector cortical es el segmento de la nefrona responsable de la modulación final del transporte de Na⁺ bajo el control de la aldosterona. En el RNPT hay una escasa respuesta a la aldosterona durante los primeros días, lo que conlleva alta natriuria y EFNa que llega a ser hasta del 6% en el RNPT \leq 28 semanas de EG durante los primeros días. Durante la segunda semana de vida, mejora la reabsorción proximal de Na⁺, reduciendo la carga distal, logrando así ser mejor manejada por el túbulo; en RNPT <35 semanas continua un balance negativo de sodio en este periodo. Posteriormente, la necesidad de un balance positivo hace que se reduzca la natriuria drásticamente. Las tasas de ClNa son también reguladas por la actividad de la renina plasmática, que responde apropiadamente a los cambios en el volumen intravascular del

feto, del RNPT y del RNT. En los RN, la actividad de la renina plasmática varía inversamente con alteraciones en la ingesta de sodio en la dieta. La EFNa y los índices de función renal suelen ser de utilidad pronóstica, pero necesitan ser interpretados con precaución en RNPT y en aquellos tratados con diuréticos, aminofilina o recambio salino, estando además disminuido en la hipovolemia.

5.5.2. Manejo del potasio

El K^+ atraviesa de forma activa la placenta, pues el feto y el RN requieren un balance positivo para su crecimiento. Al TD llega solo el 10% de todo el K^+ filtrado, pero es aquí donde se produce la regulación de su eliminación. La secreción de K^+ ocurre en las células principales a través de un canal específico, cuyo número es proporcional a la EG y está facilitada por el voltaje negativo luminal generado por la reabsorción de Na^+ consecuencia de la acción de la $Na^+-K^+-ATPasa$. La aldosterona aumenta la actividad de la $Na^+-K^+-ATPasa$ y el número de canales de Na^+ , y aunque el RNPT tiene cifras de aldosterona más elevadas que el RNT, existe una resistencia a su acción. El gradiente transtubular de potasio (GTTK) no influenciado por el FG, es un índice de actividad de la aldosterona; cifras inferiores a lo normal indican hipo o pseudohipoaldosteronismo (Tabla 5). Esta menor capacidad de eliminar K^+ del RNPT

es relevante en situaciones de exceso de K^+ , alcanzando cifras semejantes al RNT a las 2-3 semanas de edad. Las células intercaladas regulan el transporte de H^+/HCO_3^- ; pero en situaciones de hipopotasemia, acidosis metabólica o pérdida renal de Na^+ reabsorben K^+ por aumento de la actividad de la $H^+-K^+-ATPasa$ luminal; esta capacidad aumenta hasta las 31 semanas de EG.

5.5.3. Manejo del calcio y magnesio

Al nacer, la calcemia disminuye, más en el RNPT, al igual que la calciuria, reabsorbiéndose casi todo el Ca^{2+} filtrado, estabilizándose ambas a finales de la primera semana. La regulación del calcio urinario se produce en el TD y colector donde se reabsorbe el 10-15% del filtrado, mediante canales epiteliales específicos (TRPV5 y TRPV6), conociéndose poco de su actividad en la época neonatal. Durante los dos primeros meses de vida, los valores normales de calciuria, referidos clásicamente por el cociente calcio/creatinina (mg/mg) son $<0,8$ en RNPT y $<0,4$ en RNT, si bien, ambos valores dependen del balance de Ca^{2+} corporal y del aporte de Na^+ .

Del Mg^{2+} plasmático, solo la fracción no ligada a proteínas (UfMg), que aumenta con la EG, se filtra en el glomérulo (UfMg: 52% en RNPT <30 semanas y 62% en RNT), eliminándose por

Tabla 5. Valores normales del GTTK en el RN (media \pm DE), según EG y EPN y en lactantes (mediana, percentil 3-97)

	RNPT < 30 sem	RNPT ≥ 30 sem	RNT	Lactantes
1.ª sem de EP	3,73 \pm 1,32	6,55 \pm 2,71	11,56 \pm 3,23	7,8 (4,9-15,5)
2.ª sem de EP	7,77 \pm 3,60	Similar al RNT		

$$GTTK = K_{\text{orina}} \times \text{Osmolalidad}_{\text{plasma}} / K_{\text{plasma}} \times \text{Osmolalidad}_{\text{orina}}$$

orina menos del 2% del Mg^{2+} filtrado, lo mismo en RNT como RNPT (Tabla 6). El desarrollo madurativo, tanto de la paracelina 1 (responsable de la reabsorción pasiva paracelular en el asa de Henle) como del canal específico TRPM6 en el TD requiere más estudios.

5.5.4. Mecanismos de acidificación distal

El TD acidifica la orina secretando H^+ en forma de ácido titulable (sales de fosfato), pero fundamentalmente por la eliminación de amonio (NH_4^+). A este nivel, la H^+ -ATPasa cataliza el paso del H^+ del citoplasma a la luz tubular (estimulada por la aldosterona) y el amoniaco (NH_3) pasa a la luz tubular por canales específicos. El RNPT tiene limitada su capacidad de eliminar ácido titulable, resistencia a la acción de la aldosterona, pero sobre todo un incompleto desarrollo de la capacidad de eliminar amonio que se mantiene durante la época de lactante.

5.5.5. Concentración y dilución de la orina: manejo del agua

La aquaporina 1 se expresa tanto en las superficies luminal como basolateral de las células del TP, proporcionando una alta permeabilidad para la reabsorción de agua. Su expresión en el

TP neonatal es menor que en los adultos, por lo que la permeabilidad al agua es menor en el neonato. Sin embargo, la permeabilidad al agua transepitelial es más alta debido al hecho de que las células de los TP neonatales son más pequeñas y el compartimiento intracelular proporciona muy poca resistencia al movimiento del agua.

La rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal, que comprenden el segmento dilucional, reabsorben $ClNa$ y son impermeables al agua, procesos que son esenciales para la generación de orina concentrada y diluida. La capacidad de la rama gruesa ascendente para reabsorber el $ClNa$ es significativamente menor en el RN, contribuyendo a la incapacidad del neonato para concentrar la orina.

En el RN, la excreción de agua libre está generalmente limitada por la baja TFG y la entrega limitada subsiguiente de fluido distal al segmento dilucional. Este segmento es capaz de reabsorber soluto para diluir la orina de modo que el RN puede excretar la orina con una osmolaridad de 50 mOsm/l de agua. Otro factor que limita la capacidad de concentrar la orina son la escasa respuesta de las células principales del conducto colector a la hormona antidiurética (ADH), aún con secreción de can-

Tabla 6. Valores normales de calciuria y magnesuria según EG (mediana, percentil 3-97)

	< 30 sem ^a	30-34 sem ^a	≥ 35 sem ^b
EFMg (%)	1,60 (0-4,1)	1,21(0,6-11,3)	1,66 (0,3-8,2)
Mg/Cr (mg/mg)	0,01 (0-0,14)	0,015 (0-0,15)	0,02 (0,02-0,14)
Ca/Cr (mg/mg)	0,06 (0,01-0,37)	0,036 (0,01-0,85)	0,05 (0,002-0,52)

$$EFMg (\%) = Mg_{orina} \times Creatinina_{plasma} / Mg_{plasma\ ultrafiltrable} \times Creatinina_{orina}$$

^a Edad posnatal media: 9 días (1-72 días).

^b Edad posnatal media: 7 días (1-27 días).

Tabla 7. Valores de cistatina C sérica en RN durante los primeros 30 días de vida según la EG (método: látex aglutinina inmunoanálisis)

Edad gestacional	Edad posnatal (días)	Rango	Límite inferior	Límite superior	p
≤28 (n = 15)	0-3	1,2-2,1	1,18 (1,02-1,34)	2,02 (1,86-2,18)	0,006
	4-6	1,3-2,3	0,99 (0,75-1,23)	2,11 (1,87-2,35)	
	7-10	1,2-2,4	0,90 (0,53-1,28)	2,55 (2,16-2,92)	
	11-15	1,5-2,2	1,35 (1,15-1,56)	2,39 (2,18-2,60)	
	22-30	1,4-2,5	1,20 (0,86-1,54)	2,83 (2,50-3,17)	
29-32 (n = 40)	0-3	0,3-2,1	1,01 (0,88-1,14)	2,11 (1,99-2,24)	<0,001
	4-6	1,1-1,9	1,12 (0,98-1,25)	1,95 (1,82-2,09)	
	7-10	1,2-2,4	1,18 (1,03-1,33)	2,31 (2,16-2,47)	
	11-15	1,4-2,4	1,27 (1,08-1,46)	2,48 (2,29-2,66)	
	16-21	1,3-2,8	1,06 (0,89-1,23)	2,29 (2,12-2,46)	
	22-30	1,4-2,3	1,31 (1,15-1,47)	2,37 (2,21-2,53)	
33-36 (n = 72)	0-3	1,2-2,5	1,18 (1,10-1,27)	2,17 (2,08-2,25)	0,046
	4-6	1,1-2,1	1,15 (1,04-1,27)	2,20 (2,09-2,32)	
	7-10	1,0-2,2	1,07 (0,95-1,18)	2,32 (2,20-2,43)	
	11-15	1,1-2,2	1,25 (1,11-1,40)	2,19 (2,05-2,33)	
	16-21	1,4-2,2	1,38 (1,26-1,50)	2,23 (2,11-2,35)	
	22-30	1,3-2,1	1,19 (1,07-1,31)	2,08 (1,96-2,21)	
≥37 (n = 119)	0-3	0,9-2,9	1,01 (0,93-1,10)	2,28 (2,19-2,36)	<0,001
	4-6	0,5-2,1	0,92 (0,84-0,99)	1,92 (1,85-2,00)	
	7-10	1,0-2,0	1,06 (0,99-1,13)	1,96 (1,89-2,03)	
	11-15	1,1-2,2	0,97 (0,85-1,10)	2,12 (2,00-2,25)	
	16-21	1,1-2,2	0,88 (0,70-1,05)	2,21 (2,04-2,39)	
	22-30	1,0-2,4	0,80 (0,56-1,04)	2,33 (2,09-2,57)	

tidades adecuadas de ADH por la hipófisis fetal y neonatal. El gradiente osmótico en la médula renal se compone de urea y cloruro de sodio. La concentración de urea en la médula renal neonatal está limitada, en parte, por la baja ingesta de proteínas de la dieta y el alto volumen de fluidos normalmente ingeridos. Por todo lo anterior, el RNT es capaz de concentrar la orina en las dos primeras semanas de vida en torno a 800-900 mOsm/l, siendo inferior en el RNPT.

6. NUEVOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

Existen biomarcadores urinarios que pueden proporcionar un medio más precoz que la creatinina para la detección temprana de la toxicidad renal del TP. McWilliam observa aumentos significativos en tres biomarcadores urinarios de lesión renal durante el tratamiento con múltiples dosis de gentamicina: la *kidney injury molecule-1* (KIM-1), la lipocalina aso-

ciada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la N-acetil-BD-glucosaminidasa (NAG). La NGAL parece predecir la insuficiencia renal mucho antes que la creatinina sérica y puede mejorar los resultados en neonatos críticamente enfermos con enfermedad renal aguda (IRA). Recientes estudios han valorado la utilización de valores bajos de nitrato en orina asociado con lesión renal aguda en la población pediátrica incluso cuando los valores de Cr son normales.

Dos de los biomarcadores más prometedores de IRA son la interleucina-18 (IL-18) y la cistatina C (uCysC), ambas en la orina. IL-18 es una citoquina proinflamatoria de 18 kDa que se produce en el TP y se libera en la orina después de la escisión por la caspasa-1, elevándose 24-48 h antes de IRA. La uCisC se reabsorbe y cataboliza en el TP, no encontrándose en la orina en cantidades significativas, por lo que su aparición en orina puede deberse a lesión tubular renal.

Durante la última década, la cistatina C plasmática (pCysC) se ha desarrollado como una alternativa prometedora a la creatinina para la estimación de la TFG, con una sensibilidad diagnóstica mayor e independiente de la masa muscular y la composición corporal. En el RN la cistatina C, al no atravesar la barrera placentaria, puede ser un predictor útil de la función renal después del parto, aumentando más rápido sus cifras con disminución del filtrado glomerular que la creatinina. De todos modos, la determinación secuencial de la creatinina, especialmente en el RN grave, comprobando su aumento o su no adecuado descenso, son la clave para el diagnóstico de DRA. Lee JH y colaboradores han proporcionado valores de pCysC en RN sanos (pretér-

minos y a término) durante los primeros 30 días de vida, evidenciando para RNPT con una EG de ≤ 28 semanas una disminución de la pCysC de $1,60 \pm 0,21$ mg/l en los primeros tres días a $1,55 \pm 0,28$ mg/l al cuarto-sexto días de vida, aumentando posteriormente de modo gradual hasta los 22-30 días (Tabla 7). Asimismo, se postula como un parámetro más útil para predecir enfermedad renal en neonatos críticamente enfermos que los índices de resistencia vascular renal medido por Doppler renal.

*P. D.: es recomendable la lectura del artículo: Renganathan A, Warner BB, Tarr PI, Dharnidharka VR. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:1709-18. Proporciona valores de referencia (n = 1468) de cistatina C según EG y edad cronológica.*

En orina, dos de los biomarcadores más prometedores de daño renal agudo (DRA) son la interleucina 18 (IL-18) y la cistatina C (uCysC). La IL-18 es una citoquina proinflamatoria de 18 kDa que se produce en el TP y se libera en la orina después de la escisión por la caspasa 1, elevándose 24-48 h antes del desarrollo de DRA. La uCysC se reabsorbe y cataboliza en el TP, no encontrándose en la orina en cantidades significativas, por lo que su aparición puede deberse a lesión tubular renal. Sin embargo, su interés en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de DRA sigue siendo muy limitado.

P. D.: ver referencia reciente: Rumpel J, Spray BJ, Chock VY, Kirkley MJ, Slagle CL, Frymoyer A, et al. Urine biomarkers for the assessment of acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic

encephalopathy receiving therapeutic hypothermia. J Pediatr. 2022;241:133-40.e3.

Un estudio reciente analiza ocho biomarcadores plasmáticos en niños de 0 a 15 años de edad (albúmina, β 2-microglobulina, β -traza de proteína (BTP), creatinina-método Jaffé estandarizado, cistatina C-método turbidimétrico estandarizado, molécula de lesión renal 1 (KIM-1), gelatinasa de neutrófilos-lipocalina asociada (NGAL), uromodulina) y proporciona intervalos de referencia que facilitan la interpretación de la función renal y permiten la detección temprana de lesiones glomerulares y tubulares.

Recientes estudios han valorado el aumento de la nefrina urinaria con un mayor riesgo de daño renal agudo y mortalidad en UCI-N comparándolos con cistatina C y creatinina.

kidney injury and mortality in critically ill neonates. *Neonatology. 2019;116:58-66.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol. 2016;31:2213-22.*
2. Askenazi D, Saeidi B, Koralkar R, Ambalavanan N, Griffin RL. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol. 2016;31(5):843-51.*
3. Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler G. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin Biochem. 2011;44: 1156-9.*
4. Chen J, Li G, Wang S, Hu X, Sun Y, Dai X, et al. Urinary nephrin as a biomarker of glomerular maturation and injury is associated with acute kidney injury and mortality in critically ill neonates. *Neonatology. 2019;116:58-66.*
5. El-Sadek AE, El-Gamasy MA, Behiry EG, Torky AA, Fathy MA. Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates. *J Pediatr Urol. 2020;16:206.e1-e8.*
6. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care. 2018;22:256.*
7. Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in the first month of life. *Pediatr Nephrol. 2013;28:991-4.*
8. Guignard JP, Gouyon JB. Glomerular filtration rate in neonates. En: Oh W, Baum M, Polin RA (eds.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: neonatology questions and controversies. 3.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2019. p. 99-117.*
9. Hamm LL, Alpern RJ, Preisig PA. Cellular mechanisms of renal tubular acidification. En Seldin and Giebisch's *The kidney: physiology and pathophysiology. 5.ª ed. Nueva York: Academic Press-Elsevier; 2013. p. 1917-78.*
10. Herreros ML, González N, Tagarro A, Pérez B, de la Serna M, Contreras MT, García-Pose A. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child. 2013;98: 27-9.*
11. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, Li X, Feng X. Urine interleukin-18 and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol. 2012;27:851-60.*
12. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension

- and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017;390:424-8.
13. Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24:184-90.
14. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:228-35.
15. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, *et al*. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet*. 2018;391(10132):1830-41.
16. Van Donge T, Staub E, Atkinson A, Gotta V, van den Anker J, Risch L, *et al*. Age appropriate reference intervals for eight kidney function and injury markers in infants, children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59:373-82.
17. Van Vuuren SH, Damen-Elias HAM, Stigter RH, Van der Doef R, Goldschmeding R, De Jong TPVM, *et al*. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40:659-64.
18. Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F290-5.

Hematuria

Marta Carrasco Hidalgo-Barquero⁽¹⁾, José M.^a de Cea Crespo⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

⁽²⁾Unidad de Nefrología Infantil. Hospital Severo Ochoa. Madrid.

Carrasco Hidalgo-Barquero M, de Cea Crespo JM. Hematuria. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:61-79.



RESUMEN

La presencia de sangre en la orina de un niño, sea macro- o microscópica, es un motivo de consulta frecuente, que puede ocasionar gran ansiedad en la familia. Es la anomalía urinaria más común; pudiendo presentarse de forma muy variable, desde la presencia alarmante de hematuria macroscópica asociada a diversos síntomas hasta una microhematuria asintomática descubierta como un hallazgo casual.

El clínico se enfrenta al reto de identificar al niño en quien la hematuria es causada por una enfermedad subyacente significativa y evitar pruebas innecesarias en aquellos individuos con una enfermedad benigna.

El único estudio necesario para todos los niños con distintas presentaciones de hematuria es un completo análisis de orina con examen microscópico. El resto de la evaluación debe confeccionarse de acuerdo con la historia clínica, el examen físico y la presencia de otras alteraciones en el análisis de orina.

Las infecciones urinarias, los traumatismos y la hipercalciuria son las causas principales de hematuria. La nefropatía IgA constituye la causa más frecuente de hematuria glomerular (habitualmente como hematuria macroscópica recidivante). Las infecciones urinarias y la hipercalciuria idiopática son la causa más frecuente de hematuria extraglomerular.

Se debe realizar cribado familiar de hematuria en todos los casos de microhematuria persistente.

Palabras clave: hematuria macroscópica; hematuria microscópica; proteinuria; manejo práctico.

Hematuria

ABSTRACT

The presence of blood in a child's urine, whether macro or microscopic, is a frequent reason for consultation, which can cause great anxiety in the family. It is the most common urinary anomaly; It can present in a very variable way, from the alarming presence of macroscopic hematuria associated with various symptoms to asymptomatic microhematuria discovered as a casual finding. The challenge the clinician faces is to identify the child in whom the hematuria is caused by a significant underlying disease and avoid unnecessary testing in those individuals with a benign disease.

The only study necessary for all children with different presentations of hematuria is a complete urinalysis with microscopic examination. The rest of the evaluation should be made according to the clinical history, the physical examination and the presence of other alterations in the urinalysis. Urinary tract infections, trauma and hypercalciuria are the main causes of hematuria. IgA nephropathy is the most common cause of glomerular hematuria (usually as a recurrent macroscopic hematuria). Urinary tract infections and idiopathic hypercalciuria are the most frequent cause of extraglomerular hematuria.

Familial screening for hematuria should be performed in all cases of persistent microhematuria.

Key words: gross hematuria; microscopic hematuria; proteinuria; practical approach.

1. INTRODUCCIÓN

La presencia de sangre en la orina de un niño, sea macro- o microscópica, es un motivo de consulta frecuente, que puede ocasionar gran ansiedad en la familia. Es la anomalía urinaria más común ya que la gran mayoría de las enfermedades que afectan al aparato urinario cursarán en algún momento de su evolución con hematuria. Puede presentarse de forma muy variable, desde la presencia alarmante de hematuria macroscópica asociada a di-

versos síntomas hasta una microhematuria asintomática descubierta como un hallazgo casual.

Los principales objetivos del pediatra en el manejo del niño con hematuria serán:

- Reconocer y confirmar el hallazgo de hematuria.
- Conocer las causas más comunes, para establecer el origen de la misma.

- Diferenciar a aquellos pacientes con enfermedad renal grave, que necesitarán un estudio más exhaustivo por parte del nefrólogo pediatra, de aquellas otras situaciones que por su carácter benigno no precisarán más que un estudio básico y seguimiento por su pediatra.

2. CONCEPTO Y TIPOS DE HEMATURIA

2.1. Hematuria

Es la presencia anormal de hematíes en la orina procedentes del riñón o de las vías urinarias, ya sean visibles a simple vista (hematuria macroscópica) o aparente solo en el análisis de orina (microhematuria).

2.2. Tipos de hematuria

Podemos acercarnos a la clasificación de la hematuria desde diversos puntos de vista y cada uno de ellos tendrá utilidad a la hora de decidir su manejo¹.

2.2.1. Según el momento de aparición durante la micción

- **Inicial:** el sangrado se observa al principio del chorro miccional y después se aclara. Sugiere origen uretral (o prostático).
- **Terminal:** al final de la micción, a veces incluso como un goteo sanguinolento justo después de acabar la micción. Sugiere origen cercano al cuello vesical.
- **Total:** a lo largo de toda la micción; puede proceder del riñón, del tracto superior o de la vejiga.

2.2.2. Según la cantidad de hematíes por campo

- **Hematuria microscópica o microhematuria:** normal a simple vista, solo detectable mediante:
 - Tiras reactivas: lectura de, al menos, 1+ de sangre en orina. Este hallazgo debe ser confirmado siempre por:
 - Examen microscópico del sedimento: más de 5 hematíes por campo (con objetivo de 400 aumentos) en orina fresca centrifugada o más de 5 hematíes por microlitro en orina fresca no centrifugada.

- **Hematuria macroscópica o macrohematuria:** cuando la presencia de hematíes es lo suficientemente intensa para teñir la orina a simple vista (>1 ml de sangre por litro de orina; >5000 hematíes por microlitro o >500 000 hematíes por minuto)².

2.2.3. Según la duración

- **Hematuria persistente:** se define como aquella hematuria que se encuentra 6 meses después de la primera determinación. La microhematuria se considera significativa clínicamente cuando persiste en al menos 3 muestras de orina consecutivas y separadas entre ellas de 2 a 4 semanas².
- **Hematuria transitoria:** cuando se observa en una muestra aislada o en un tiempo inferior a 6 meses.

2.2.4. Según su origen

- **Hematuria glomerular:** cuando el origen de la misma está en el glomérulo renal.

- **Hematuria extraglomerular:** cuando el origen se sitúa fuera del glomérulo, en el riñón (intrarrenal) o en la vía urinaria (extrarrenal).

2.2.5. Según su sintomatología

- **Hematuria sintomática:** si junto a la hematuria existen manifestaciones clínicas de enfermedad sistémica o nefrourológica. En general, la hematuria macroscópica se considera sintomática.
- **Hematuria asintomática:** si la única anomalía es la presencia de sangre en la orina.

3. PRIMEROS PASOS ANTE UNA HEMATURIA

3.1. Detección

El primer paso que hay que seguir ante el hallazgo de una orina coloreada será la confirmación de la presencia de hematíes en la misma. Su aspecto macroscópico, unido al estudio químico y microscópico, permitirá ayudarnos no solo a confirmar la hematuria sino a localizar su origen.

3.1.1. Alteraciones macroscópicas

La hematuria macroscópica es la principal causa de alteración del color de la orina dando lugar a una amplia gama de tonalidades rojizas (de rosadas a roja brillante) a pardas (de verdosa a marrón achocolatada) dependiendo de:

- Intensidad de la hematuria.

- Origen:
 - Glomerular: produce una tonalidad pardo-oscura, como Coca-Cola, por transformación de la hemoglobina en hematina.
 - Extraglomerular: procedente de las vías urinarias, la orina tendrá una coloración rojiza.
- Tiempo de contacto de la orina con la hemoglobina.

Sin embargo, el aspecto coloreado de la orina puede ser debida a otras causas (**Tabla 1**).

En el caso de hematuria microscópica, la orina no presentará cambios en la coloración.

Aparte del aspecto macroscópico, la detección y confirmación de la hematuria precisa de estudios químicos y microscópicos.

3.1.2. Estudios químicos

Tira reactiva de orina: es el test de *screening* utilizado para el diagnóstico de hematuria por su simplicidad y eficacia. Las tiras detectan la presencia de hemoglobina, libre o intraeritrocitaria, y mioglobina; basándose en la acción catalizadora de la misma entre peróxido de hidrógeno y un cromógeno (tetrametilbencidina) presentes ambos en la tira. Así si la muestra de orina contiene hemoglobina (el grupo hem de esta), con acción pseudoperoxidasa, provocará la liberación de oxígeno, capaz de oxidar al cromógeno y originar un viraje de color, a una tonalidad verde azulada más o menos intensa según la concentración del hem en la muestra de orina.

Pueden detectar de 5 a 10 hematíes por microlitro (0,2 mg/dl de hemoglobina, con una sen-

sibilidad del 91 al 100% y una especificidad del 65 al 99%)⁶, lo que corresponde más o menos a un hallazgo en el microscopio de 2 a 5 hematíes por campo (con objetivo de 400 aumentos) de una muestra de 10-15 ml de orina centrifugada.

Las limitaciones de la técnica se basan en la presencia de:

- **Falsos positivos:** no existirían hematíes íntegros en la muestra:
 - Presencia de hemoglobina libre, como en la Hemoglobinuria que aparece en situaciones de hemólisis (anemia hemolítica, cirugía cardíaca, fiebre).
 - Presencia de mioglobina, por lisis muscular (ejercicio intenso, miositis, miopatías, convulsiones).
 - Soluciones antisépticas oxidantes (hipoclorito, povidona yodada).
 - Orinas alcalinas (pH>9).
 - Peroxidasas microbianas. *Lactobacillus* spp.

- **Falsos negativos:** son excepcionales.
 - Orinas concentradas.
 - Orinas ácidas (pH<5).
 - Proteinurias>5 g/l.
 - Tratamiento con captopril.
 - Tratamiento con vitamina C.

3.2. Confirmación

La positividad de la tira reactiva de orina obliga a realizar el estudio microscópico para confirmar dicha hematuria.

3.2.1. Estudio microscópico del sedimento urinario

Es el *gold standard* para la detección y confirmación de hematuria.

La muestra de orina ideal será la recién emitida (para evitar la lisis de los hematíes); la primera orina de la mañana (ya que los hematíes se conser-

Tabla 1. Falsas hematurias. Orinas coloreadas

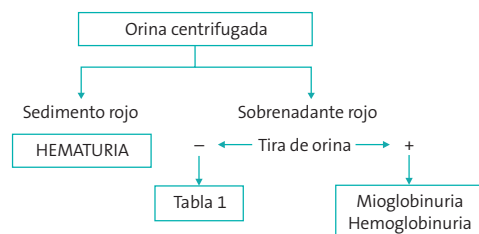
<p>Rosada, roja, anaranjada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por enfermedad: hemoglobinuria, mioglobinuria, porfirinuria, ITU por <i>Serratia marcescens</i> • Por fármacos: cloroquinas, pirazonas, deferoxamina, difenilhidantoína, fenazopiridina, fenacetina, ibuprofeno, nitrofurantoína, rifampicina, sulfasalicina, laxantes antraquinónicos (sen, hidroxiquinona) • Por alimentos: moras, remolacha, setas • Por colorantes: colorantes nitrogenados, fenolftaleína (laxantes), rodamina B (confitería) • Otros: uratos
<p>Marrón oscura o negra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por enfermedad: alcaptonuria, aciduria homogentísica, metahemoglobinuria, tirosinosis • Por fármacos o tóxicos: metronidazol, metildopa, timol, resorcino

ITU: infección del tracto urinario.

van mejor en orinas ácidas y concentradas); evitar cateterismo vesical y el ejercicio físico intenso al menos 48 horas antes de la recogida; no demorar más de una hora a temperatura ambiente.

Se lleva a cabo mediante la centrifugación de 10 ml de una muestra de orina fresca a 2000 rpm durante 5 minutos, decantando el sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en los restantes 0,5 ml de orina. El sedimento se examina por microscopía bajo objetivo de 400 aumentos.

Si después de la centrifugación de la muestra de orina el sedimento es de color rojo/marrón, entonces la hematuria es la causa del color de la orina. En cambio, si el sobrenadante es de color rojo/marrón y el sedimento no se decolora, la causa del color de la orina será otra. La respuesta nos la dará la tira reactiva, si es positivo para grupo hem, se trata de una hemoglobinuria o mioglobinuria; si es negativo para grupo hem las causas serán las vistas en la **Tabla 1**.



En estos pacientes el siguiente paso en la evaluación es la localización de la hematuria.

3.3. Localización

Una vez confirmada la hematuria, esta podría ser de origen glomerular o no. Una historia detallada, examen físico completo y exámenes de laboratorio pertinentes son indispensables para la evaluación de la misma⁷.

3.3.1. Datos clínicos

Hematuria glomerular. Se caracteriza por:

- Color oscuro (de pardo verdoso a achocolatado), como Coca-Cola, debido a la formación de metahemoglobina como consecuencia del pH ácido urinario y un tiempo prolongado de tránsito en la nefrona.
- Presente durante toda la micción.
- Indolora.
- Sin coágulos, debido a la presencia de uroquinasa y factor activador del plasminógeno tisular en glomérulo y túbulos.
- Acompañada de proteinuria en grado variable (>500 mg/día indica origen glomerular).

Hematuria extraglomerular. Se caracteriza por:

- Color rojo más o menos brillante
- No uniforme, en ocasiones, durante toda la micción (más intensa al inicio).
- Puede acompañarse de síndrome miccional o síntomas inespecíficos.
- Puede presentar coágulos.
- Presentar proteinuria leve, no >2+ en la tira de orina (100 mg/dl), relacionada con la presencia de proteínas plasmáticas.

3.3.2. Morfología del hematíe (por microscopía de contraste de fases)

Los hematíes pueden sufrir modificaciones en la orina, siendo unas inespecíficas y como consecuencia de las características fisicoquímicas

de la orina y otras, dependientes del origen de la hematuria. Así, según la forma, se pueden clasificar en:

- **Hematíes eumórficos o isomórficos:** de contornos regulares y bien definidos, tamaño uniforme y contenido de hemoglobina normal con aspecto bicóncavo similar a los hematíes normales circulantes. Orienta hacia el origen extraglomerular. Estos hematíes, aunque uniformes en tamaño y forma, podrían mostrar variación en la pigmentación de hemoglobina. Frecuentemente están bien hemoglobinizados pero, sobre todo en orinas ácidas, tendrán pérdida de alguno o todos sus pigmentos. Así, basado en la cantidad de hemoglobina, podrían existir en una muestra 2, incluso 3 poblaciones de hematíes no glomerulares.
- **Hematíes dismórficos:** aparecen deformados, con tamaño variable y perímetro irregular, debido a su paso desde el plasma sanguíneo hasta la orina; a través del riñón han encontrado impedimentos físicos y/o químicos y han sufrido cambios en sus membranas. Orientan hacia origen glomerular. En condiciones normales pueden aparecer una pequeña proporción, debido a la centrifugación y características fisicoquímicas de la orina (pH, densidad). Existe discrepancia con relación al porcentaje mínimo de hematíes dismórficos necesarios para catalogar una hematuria como glomerular, en función del método de estudio utilizado por los diversos autores, desde un 20 a un 80%, siendo esta última la más aceptada en la actualidad.
- **Acantocitos o células G1:** son hematíes dismórficos muy específicos, patognomó-

nicos de lesión glomerular, presentan forma de anillo con protrusiones en forma de vesículas. La presencia de >5% alcanza una sensibilidad y una especificidad para la enfermedad glomerular del 52 y el 98%, respectivamente.

3.3.3. Índices eritrocitarios (curvas de distribución volumétrica obtenidas mediante el coulter o contador celular hematológico)

La dismorfia eritrocitaria provoca modificaciones del tamaño y el volumen de las células, permitiendo caracterizar la hematuria a partir de los **índices eritrocitarios** que proporcionan los contadores hematológicos automatizados (*coulter*). Frente al MCF la sensibilidad de estos índices es del 95-98% y la especificidad del 80-85%.

- La hematuria glomerular muestra un volumen corpuscular medio (VCM) inferior (60-70 fl) y un área de distribución eritrocitaria (ADE) mayor que el de los hematíes de la sangre del paciente.
- La hematuria no glomerular VCM y ADE son similares a los de la muestra sanguínea.

La relación VCM de los hematíes urinarios/VCM de los hematíes sanguíneos en:

- Hematuria glomerular: <1.
- Hematuria no glomerular: ≥1.

La limitación del contador hematológico deriva de su baja especificidad, en parte condicionada por la leucocituria y su menor sensibilidad en pacientes con hematuria microscópica.

Tabla 2. Características de la hematuria según su origen

Parámetros	Glomerular	No glomerular
Coloración (si macroscópica)	Pardo oscura, verdosa-marrón	Roja, rosada
Coágulos	Ausentes	A veces presentes
Cilindros hemáticos	Generalmente presentes	Ausentes
Morfología hematías	Dismórficos (>80%)	Eumórficos o isomórficos Dismórficos (<20%)
Acantocitos	>5%	<5%
Índices eritrocitarios	VCM<60-70 fl ADE elevada VCMo/VCMs <1	VCM similar a circulantes ADE similar a circulantes VCMo/VCMs ≥1
Proteinuria	Frecuente Variable (>100-500 mg/dl)	Infrecuente Leve (<100 mg/dl)
Datos clínicos	Indolora Uniforme durante la micción	±síndrome miccional En ocasiones no es uniforme

VCM: volumen corpuscular medio.

3.3.4. Citometría de flujo automatizada

Se ha demostrado su utilidad para la detección y localización de la hematuria aún en hematurias microscópicas poco intensas, aunque su utilización está limitada a laboratorios especializados.

4. ETIOLOGÍA

Una vez detectada la hematuria es necesario tratar de identificar la causa.

Habitualmente se agrupan en 2 grandes apartados, hematuria de origen glomerular y hematuria de origen extraglomerular, renal y extrarrenal. Esta clasificación tiene un sentido práctico, ya que, basándose en los datos recogi-

dos en una meticulosa historia clínica, orientan qué tipo de exploraciones y pruebas complementarias estarían indicadas en una valoración diagnóstica inicial. **La nefropatía IgA** constituye la causa más frecuente de hematuria glomerular (habitualmente como hematuria macroscópica recidivante). **Las infecciones urinarias y la hipercalcemia idiopática** son la causa más frecuente de hematuria extraglomerular.

La distribución y frecuencia de las diferentes etiologías varían en función de los grupos de edad, de manera que en los más pequeños predominan las causas extraglomerulares (malformaciones congénitas y nefropatías intersticiales e hipóxico-isquémicas relacionadas con problemas perinatales) y en los de mayor edad, las glomerulares, infecciosas y metabólicas (hipercalcemia idiopática).

Tabla 3. Etiología de la hematuria en niños

Hematuria glomerular	Hematuria extraglomerular
Infeciosas	Renal
Glomerulonefritis aguda posinfecciosa Endocarditis bacteriana Hepatitis Virus de la inmunodeficiencia humana Nefritis de <i>shunt</i>	Nefropatía intersticial: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciosa (pielonefritis aguda, tuberculosis renal) • Metabólica (calcio, oxalato, úrico) • Tóxica (fármacos, otros...) • Necrosis tubular • Enfermedades quísticas renales • Enfermedad renal poliquística • Otras Patología vascular: <ul style="list-style-type: none"> • Trombosis vasos renales • Malformaciones vasculares • Rasgo drepanocítico Traumatismos Tumores: Wilms, nefrona mesoblástico
Primarias	
Nefropatía IgA Glomeruloesclerosis focal y segmentaria Glomerulonefritis proliferativa y mesangial Glomerulonefritis membranoproliferativa Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefritis extracapilar	
Sistémicas	Extrarrenal
Nefropatía purpúrica Síndrome hemolítico urémico Nefropatía diabética Lupus eritematoso sistémico Amiloidosis Periarteritis nodosa Síndrome de Goodpasture	Hipercalciuria, hiperuricosuria Infección urinaria Malformaciones urinarias <ul style="list-style-type: none"> • Uropatía obstructiva • Reflujo vesicoureteral Litiasis Traumatismos Fármacos (ciclofosfamida) Tumores (rabdomyosarcoma) Coagulopatías Malformaciones vasculares (síndrome del cascanueces) Hematuria por ejercicio
Con incidencia familiar	
Síndrome de Alport Nefropatía por membrana basal fina (hematuria familiar benigna) Otras nefropatías hereditarias	

Si queremos referirnos a la etiología más frecuente según el aspecto de la orina, diferenciaremos:

- Hematuria macroscópica: sus causas principales en el niño son **las infecciones del tracto**

urinario (ITU), irritación del área perineal y el traumatismo. Otras menos frecuentes son la hipercalciuria, nefrolitiasis, glomerulopatías (glomerulonefritis posinfecciosa GNAPI y nefropatía IgA), tumores (tumor de Wilms) y las cistitis hemorrágicas inducidas por fármacos.

- Hematuria microscópica: puede ser secundaria a procesos tanto banales, como graves. Si es:
 - Transitoria, entre las causas se encuentran la infección urinaria, los traumatismos, la fiebre y el ejercicio.
 - Persistente, las principales causas que hay que considerar son la hipercalciuria, glomerulopatías y síndrome del cascanueces.

5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La identificación de la causa de la hematuria requiere un plan diagnóstico sistematizado del que son elementos esenciales la historia clínica (anamnesis y antecedentes familiares y personales), los signos clínicos, el examen físico minucioso y los exámenes complementarios, a pesar de los cuales, hasta en un 36% de los casos de hematuria macroscópica asintomática no se va a encontrar causa identificable.

5.1. Historia clínica

5.1.1. Anamnesis

Precisará:

- **Características de la orina:** vista en apartados anteriores (coloración, presencia o no de coágulos, relación con la micción, duración, etc.).
- **Circunstancias acompañantes:**
 - Traumatismo abdominal o lumbar: aún de poca intensidad, puede causar una hematuria por simple contusión o precipitar

una hematuria macroscópica reveladora de una uropatía.

- Síndrome miccional: sugiere ITU o hipercalciuria.
- Ejercicio previo.
- Dolor agudo en el costado:
 - Con irradiación a ingle: obstrucción por litiasis renal o coágulo sanguíneo.
 - Sin irradiación:
 - * Fiebre, sintomatología miccional: pielonefritis aguda.
 - * Costado izquierdo: síndrome del cascanueces (atrapamiento vena renal izquierda).
- Ingesta de fármacos:
 - AINE (ibuprofeno): nefritis tubulointersticial.
 - Antihistamínicos: cistitis eosinofílica.
- Infecciones respiratorias o dérmicas:
 - 1 a 3 semanas previas al inicio de la hematuria, sugieren GNAPI.
 - Simultánea con hematuria, sugiere nefropatía IgA.

5.1.2. Antecedentes personales

Deberemos investigar sobre los siguientes puntos:

- Lugar de procedencia.

- Antecedentes perinatales: cateterización umbilical y presencia hematuria macroscópica, masa de flanco y trombocitopenia constituyen la tríada clásica para la trombosis de la vena renal.
- Antecedentes nefrourológicos: enfermedades quísticas renales hereditarias, ITU previas, historia de litiasis, traumatismo o sondaje vesical.
- Sordera.
- Práctica deportiva o ejercicio intenso reciente.
- Cardiopatía congénita.
- Fármacos.

5.1.3. Antecedentes familiares

Debemos preguntar sobre las enfermedades familiares:

- Hematuria en otros familiares:
 - Hematuria asintomática sin progresión a ERCT: hematuria benigna familiar o nefropatía de membranas finas.
 - Hematuria, proteinuria con progresión a ERCT:
 - Con pérdida auditiva: síndrome de Alport.
 - Sin pérdida auditiva: nefropatía IgA, poliquistosis renal (con HTA).
 - Otras causas menos frecuentes: oxalosis, cistinuria.
- Coagulopatías, hemoglobinopatías.

La anamnesis familiar debe completarse siempre con un estudio urinario, mediante tira reactiva, de padres y hermanos, y debe repetirse en varias ocasiones antes de asegurar su normalidad y confirmarse con examen microscópico.

5.2. Exploración física y síntomas acompañantes

Es fundamental la toma de constantes, incluida presión arterial, peso y diuresis. Debemos prestar especial atención a la presencia de los siguientes signos:

- Piel:
 - Edemas junto con oligo-/anuria +/-HTA: si además de la hematuria detectamos proteinuria, es probable que nos encontremos ante una glomerulonefritis.
 - Exantemas: púrpura de Schönlein-Heinoch (PSH), vasculitis, coagulopatías.
 - Palidez: anemia falciforme, hipertensión arterial, síndrome hemolítico urémico.
- Abdomen:
 - Masa: uropatía obstructiva, tumores renales (Wilms), o si es bilateral, poliquistosis renal.
 - Globo vesical: obstrucción uretral, ITU.
 - Dolor abdominal o lumbar: nefrolitiasis, pielonefritis, hidronefrosis, PSH.
- Genitales:
 - Meato uretral enrojecido: hematuria de vías urinarias (uretritis en varón y vulvitis en mujer).

- Chorro miccional entrecortado: obstrucción uretral.
- Varicocele izquierdo: junto con hematuria, pensar en compresión de vena renal izquierda (síndrome del cascanueces).
- Musculoesquelético:
 - Artritis: PSH.
 - Hematomas: posibilidad de rabdomiólisis y emisión de mioglobina en orina.

5.3. Exámenes complementarios

Una vez confirmada la hematuria (tira de orina y estudio microscópico) junto con una detallada historia clínica y exploración física, según se sospeche que la hematuria sea glomerular o no, se añadirán los análisis que citamos a continuación.

5.3.1. Exámenes de laboratorio

Hematuria glomerular:

- Hemograma y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación).
- Bioquímica sanguínea (urea, creatinina, ionograma, ácido úrico) para descartar insuficiencia renal asociada.
- Cuantificación de proteinuria (índice proteína/creatinina o proteinuria en 24 horas).
- Estudio inmunológico (anticuerpos antinucleares, anti-DNA, antimembrana basal,

ANCA, ASLO, C3, C4, CH50, inmunoglobulinas, inmunocomplejos circulantes).

- Serología hepatitis B, hepatitis C, VIH; VEB, CMV.

Frotis faríngeo.

Hematuria extraglomerular:

- Presencia de leucocitos y nitritos en tira reactiva junto con leucocitos en sedimento será indicativa de ITU y se deberá realizar **urocultivo**.
- Si urocultivo negativo con síntomas miccionales, debe solicitarse **cultivo para virus**, para descartar ITU por adenovirus.
- **Cuantificación urinaria de calcio** (índice Ca/Cr o calciuria en 24 horas).
- **Estudio metabólico de riesgo litógeno**: aunque menos frecuentes, hay otros factores predisponentes a la litiasis que pueden cursar con hematuria y se debe incluir en el estudio (uricosuria, citraturia, fosfaturia y oxaluria).

5.3.2. Exámenes radiológicos

Fundamentales cuando sospechamos malformaciones estructurales del aparato urinario o enfermedades renales de origen extraglomerular.

Ecografía abdominal: actualmente el estudio de imagen de primera elección por su gran utilidad, nula agresividad y bajo coste.

Otros exámenes radiológicos (radiografía simple abdomen, cistografía, TC, RM, UIV, estudios

con radioisótopos DMSA, MAG3) se indicarán de acuerdo con los datos obtenidos de la historia clínica y de la exploración física, y con los hallazgos ecográficos.

5.3.3. Biopsia renal

Cada vez se restringe más su indicación, que debe ser valorada individualmente. Existen una serie de situaciones en las que la hematuria puede ser indicación de biopsia renal:

- Hematuria asociada a proteinuria persistente.
- Evolución prolongada de una hematuria microscópica persistente con historia familiar de insuficiencia renal en edad adulta temprana (con/sin proteinuria) o con gran angustia de los padres sobre diagnóstico y pronóstico.
- Sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES) u otra enfermedad sistémica grave.
- Glomerulonefritis rápidamente progresivas.
- Glomerulonefritis agudas con descenso del C3, hipertensión arterial y/o insuficiencia renal que no se recuperan tras 8-12 semanas de evolución.
- Hematuria microscópica aislada. En general no se realiza biopsia renal. Sin embargo, debe considerarse si hay evidencia de enfermedad renal subyacente progresiva, que se manifiesta por una elevación en la concentración de creatinina, proteinuria significativa, o aumento de otro modo inexplicable en la presión arterial. En un

estudio en niños coreanos con este tipo de microhematuria, en la mayoría de los casos la biopsia fue normal (47%) o consistente en una nefropatía de membrana basal final (NMBF), una condición benigna. Aunque un número significativo de pacientes con hematuria microscópica aislada tenía nefropatía por IgA (16%), estos pacientes tenían un riesgo mínimo de progresión de la enfermedad siempre y cuando no desarrollaran proteinuria⁹.

6. MANEJO PRÁCTICO ANTE LA HEMATURIA

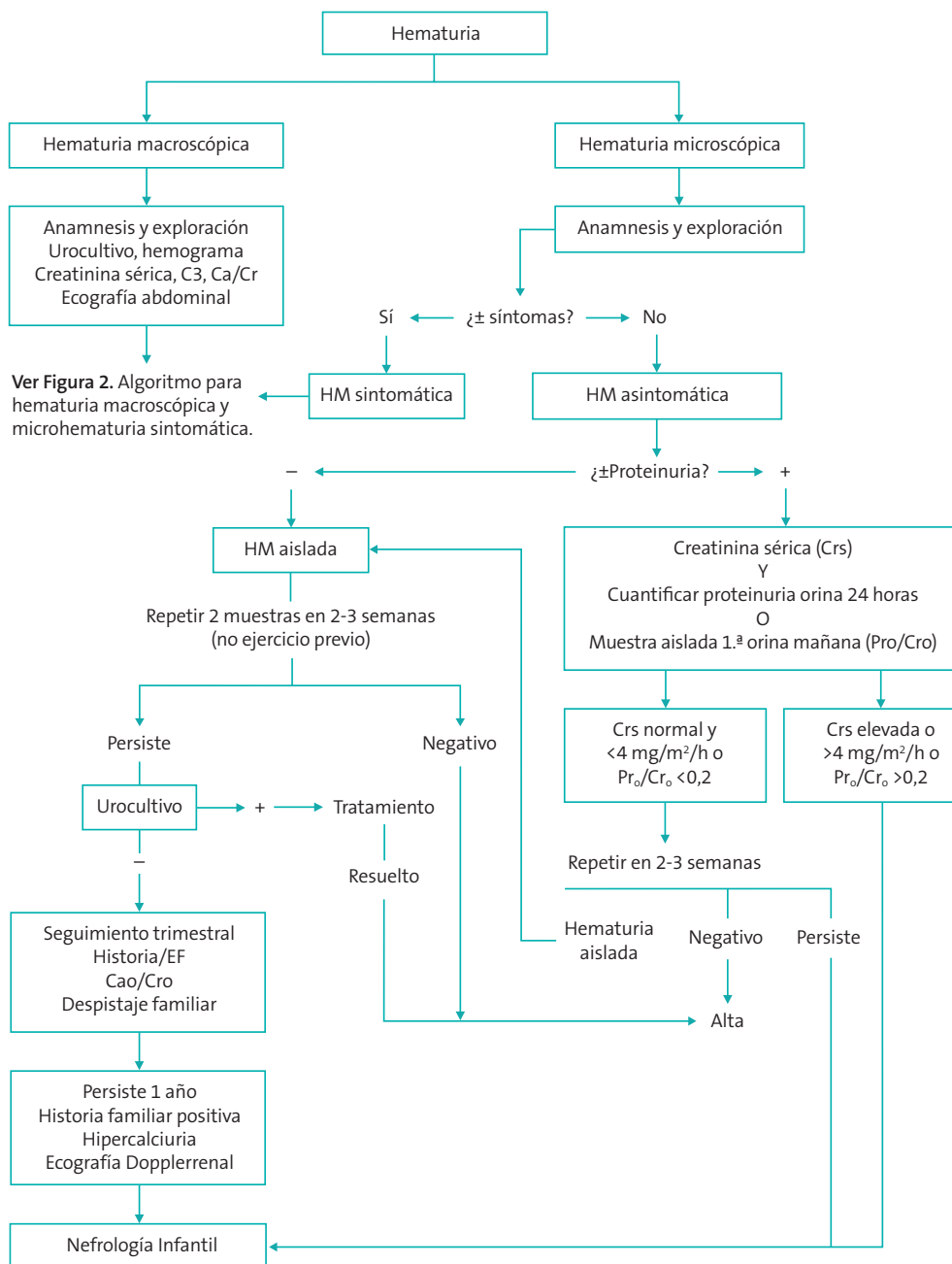
Es difícil establecer una pauta única para el manejo de la hematuria por el pediatra. Son múltiples los factores que pueden influir en la toma de decisiones para cada caso, pero deben ser evitadas dos posiciones extremas: enviar al niño al nefrólogo infantil inmediatamente después de descubrir la hematuria y aplicar un único y amplio protocolo de actuación a todos los pacientes por igual.

Existen algoritmos diferentes e igualmente válidos, pero quizá el propuesto por Diven y Travis³, en el año 2000, continúa siendo el más adecuado para afrontar la hematuria en función de su forma de presentación, ya sea microscópica o macroscópica, y la clínica acompañante (**Figura 1**).

6.1. Hematuria microscópica aislada asintomática

Constituye el grupo más numeroso de pacientes (3-4% escolares no seleccionados) y, en la mayor parte de las ocasiones, esta forma de presentación clínica es idiopática y transitoria.

Figura 1. Algoritmo de actuación para la evaluación práctica de la hematuria



Aunque ha sido tradicionalmente considerada como benigna, el seguimiento a largo plazo de estos pacientes y la aparición de estudios a largo plazo¹⁰, junto al desarrollo de la genética molecular ha hecho que actualmente se esté cuestionando esta visión. Por ello en niños con microhematuria asintomática hay que tener presente una serie de enfermedades subyacentes como el síndrome de Alport, la enfermedad de membrana fina (NMBF), la nefropatía IgA y otras entidades, más recientemente reconocidas, como el síndrome de HANAC, la enfermedad renal asociada a MYH9 y la nefropatía CFHR5¹¹.

- Debe comprobarse su persistencia en 2 muestras más obtenidas con un intervalo de 2 a 4 semanas. Asegurarse de que no ha realizado ejercicio vigoroso previamente, ya que este puede inducir hematuria.
- Si no se confirma, no seguirá más controles. **Hematuria** transitoria (ejercicio, traumatismos...).
- Si la hematuria persiste en dichas muestras, realizar un cultivo de orina. Si es positivo, tratar. Si el paciente se encuentra asintomático y el cultivo de orina es negativo, realizar seguimiento trimestral, incluyendo exploración física con medición de la presión arterial, análisis de orina:
 - Cociente calcio/creatinina en micción aislada: $>0,2$.
 - En padres y hermanos^{4,10}.
- El rendimiento diagnóstico de otros exámenes complementarios (bioquímica sanguínea, estudio inmunológico...) es muy bajo

para recomendar sistemáticamente su realización, aunque podría valorarse la ecografía abdominal (efecto tranquilizador) y estudio de audición⁹.

- La persistencia por encima de un año, hiper calciuria o incidencia familiar serán motivo de referencia al nefrólogo.
- Mientras la hematuria persista, estos pacientes deben ser seguidos al menos anualmente para asegurarse de que no desarrollan proteinuria ni hipertensión.

6.2. Hematuria microscópica asintomática con proteinuria

No es un hallazgo frecuente ($<0,7\%$), pero se asocia con mayor riesgo de enfermedad renal significativa.

La evaluación de estos pacientes comienza con la medición de la creatinina sérica y la cuantificación de la proteinuria con el índice proteínas/creatinina en 1.^a orina de la mañana o recogida de orina de 24 horas:

- Si es significativa (índice $>0,2$ o proteinuria $>4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), confirmada en 2-3 muestras en las semanas siguientes, el paciente debe ser referido al nefrólogo infantil, ya que es probable que exista una enfermedad renal.
- Si no es significativa, se repite control en 2-3 semanas. Si la hematuria y la proteinuria desaparecen, no necesitará más seguimiento. Si persiste la microhematuria aislada, se controlará de forma similar al punto expuesto anteriormente. Si solo persiste proteinuria, según protocolo correspondiente.

6.3. Hematuria microscópica sintomática

La evaluación irá dirigida según los síntomas y los hallazgos clínicos. Este grupo comprende una amplia lista de enfermedades de todo tipo, y es el que más dificultades presenta para su diagnóstico¹⁰. Las manifestaciones clínicas pueden ser:

- Inespecíficas (fiebre, malestar general, pérdida de peso).
- Extrarrenales (erupción cutánea, púrpura, artritis). La presencia de manifestaciones inespecíficas o extrarrenales sugiere un proceso sistémico como la nefritis lúpica o la vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch).
- En relación con enfermedad renal (edema, hipertensión, disuria, oliguria). Incluyen enfermedades glomerulares o intersticiales del riñón, enfermedad del tracto urinario inferior, nefrolitiasis, tumores y enfermedad vascular.

Las pruebas complementarias se realizarán a partir de la sospecha clínica. Si el diagnóstico es sencillo y el pronóstico es benigno, se realizará, a ser posible, tratamiento y seguimiento.

En caso de recurrencia, de sospecha de enfermedad glomerular o que el paciente no pueda ser correctamente etiquetado será derivado al nefrólogo infantil.

6.4. Hematuria macroscópica

Es un hallazgo poco frecuente en una población no seleccionada de niños (aproximadamente 0,13%). Siempre se acompaña de proteinuria, generalmente leve (<2+ en tira reactiva;

<100 mg/dl), correspondiente a las proteínas plasmáticas; en caso de proteinuria severa sugiere origen glomerular.

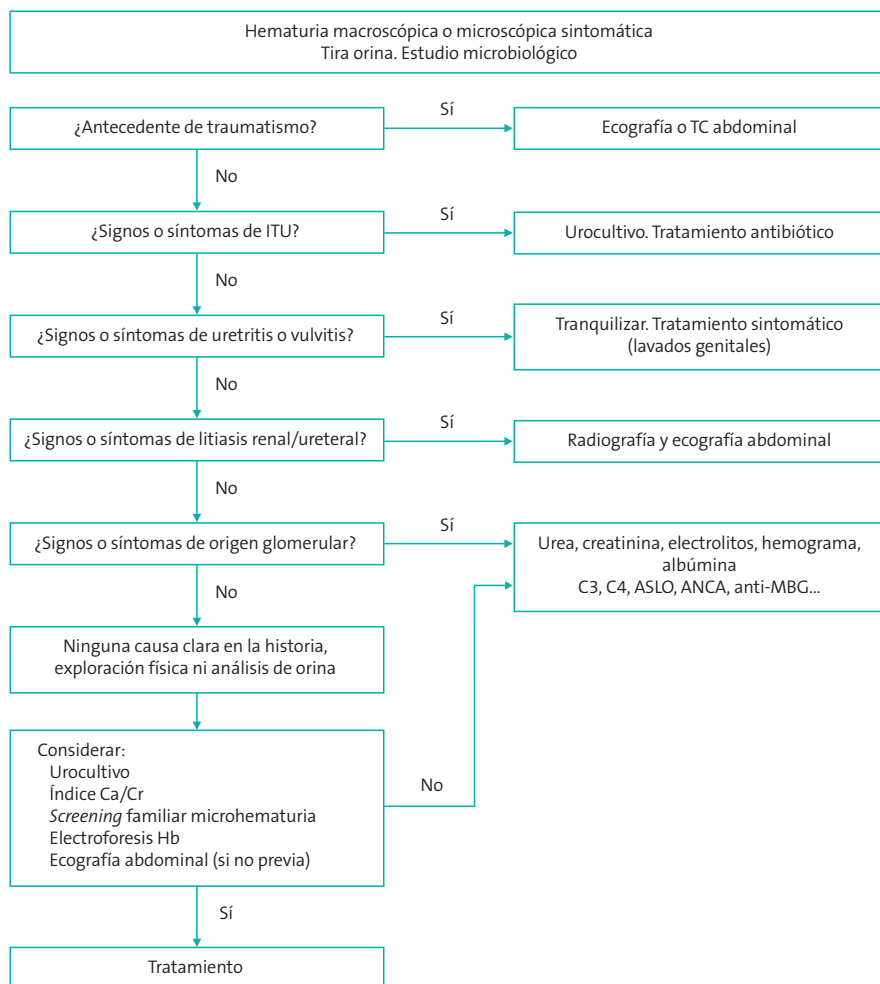
- En más de la mitad de los casos se llega fácilmente al diagnóstico a través de la anamnesis, exploración y exámenes complementarios relativamente simples (análisis de orina, urocultivo, índice Ca/Cr, hemograma, bioquímica sanguínea y C3).
- En el caso de elevación de la creatinina, HTA, proteinuria o sospecha de origen glomerular, se debe remitir al nefrólogo infantil.

Tanto en la hematuria macroscópica como la microscópica sintomática, con base en la historia clínica, el examen físico y el análisis de orina, se realizará un diagnóstico preliminar en la mayoría de los casos y guiará una evaluación o intervención adicionales (**Figura 2**).

- Traumatismo previo: realizar TC de abdomen y pelvis para determinar el origen.
- Signos o síntomas de ITU: obtener un urocultivo adecuadamente recogido. Si el cultivo es positivo, tratamiento adecuado.
- Signos o síntomas de irritación perineal/meatal: tratamiento sintomático.
- Signos o síntomas de nefrolitiasis: ecografía renal.
- Signos o síntomas que sugieren enfermedad glomerular: lo indicado anteriormente en este protocolo. Dichos pacientes deben ser referidos a un nefrólogo pediátrico.

El enfoque de la hematuria está determinado por su presentación clínica y su repercusión

Figura 2. Algoritmo de guía para el diagnóstico de hematuria macroscópica y microscópica sintomática^{5,12}

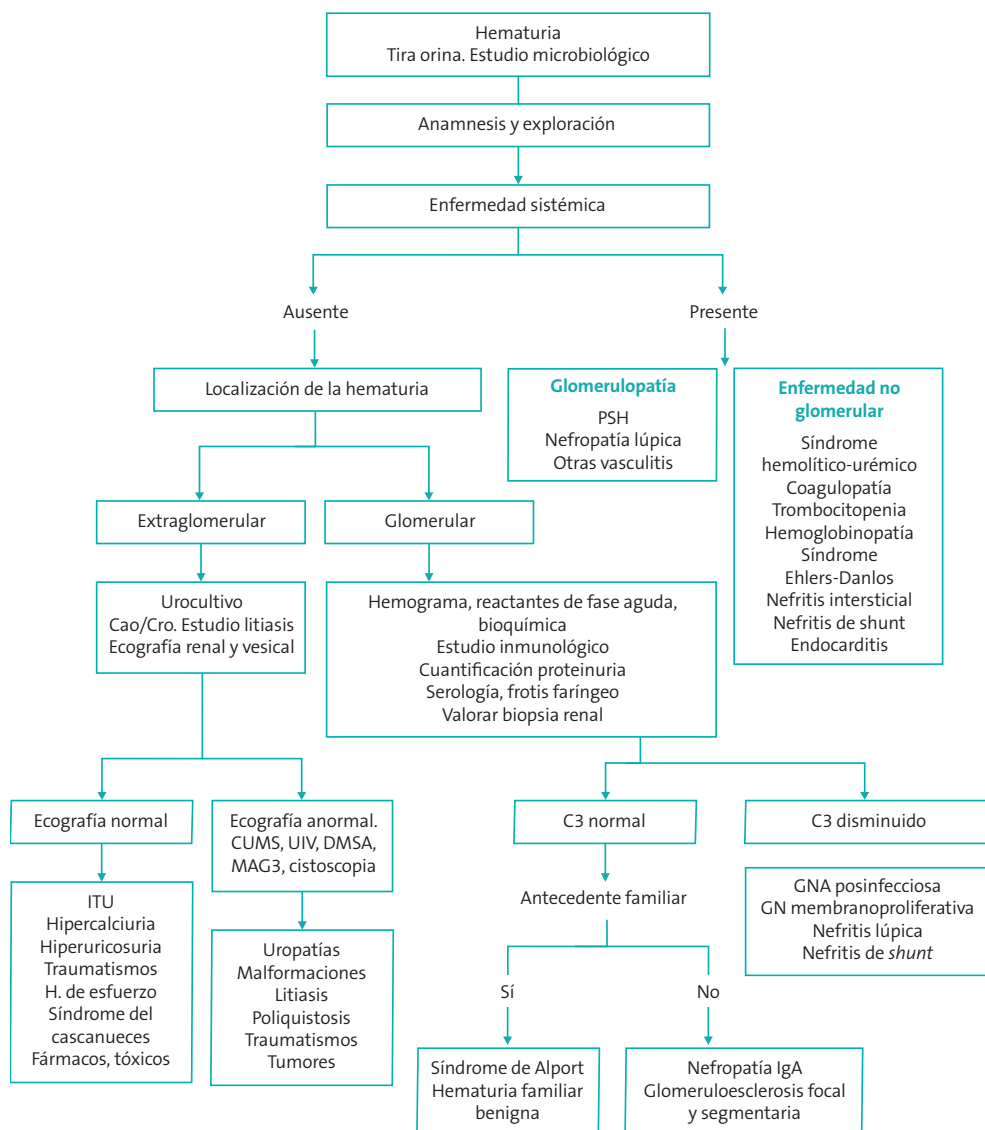


analítica, lo que desde un primer momento nos orientará hacia un diagnóstico. A pesar de ello, no es infrecuente que la causa de hematuria persista desconocida, siendo preciso el seguimiento periódico en consultas de nefrología pediátrica. En la **Figura 3** se presenta un algoritmo que sirve de guía hacia el diagnóstico definitivo de hematuria.

7. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A NEFROLOGÍA INFANTIL^{5,7}

- **Microhematuria asintomática aislada:** si evolución mayor de 1 año, incidencia familiar.
- **Microhematuria asintomática con proteinuria:** proteinuria en rango nefrótico o persistencia durante más de 4 semanas, independientemente de su intensidad.

Figura 3. Algoritmo de guía para el diagnóstico definitivo de hematuria



CUMS: cistouretrografía miccional seriada; **ITU:** infección del tracto urinario; **PSH:** púrpura de Schönlein-Henoch; **UIV:** urografía intravenosa.

- **Microhematuria sintomática:** cuando exista dificultad diagnóstica o de tratamiento.
- **Hematuria macroscópica:** en general, en todos los casos, excepto si se trata de una ITU no complicada.

- **Hematuria de cualquier tipo:** asociada a enfermedad sistémica, traumatismos, hipocomplementemia más de 8-12 semanas, incidencia familiar, anomalías estructurales, alteración de la función renal, hipercalciuria idiopática, ansiedad familiar, no filiación del cuadro.

8. CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

- Alteración del estado general o estado hemodinámico.
- Deterioro de la función renal, hipertensión, edemas, oliguria.
- Hematuria macroscópica postraumática.
- Dolor abdominal o lumbar intenso.
- Intolerancia digestiva.
- Dudas cumplimiento terapéutico.
- Angustia familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Fernández LM, Fernández Castaño MT. Patología prevalente en nefrología infantil: hematuria y proteinuria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 Supl 1:5167-184.
2. García Blanco JM, Hidalgo-Barquero del Rosal E. Protocolo diagnóstico de la hematuria. En: García V, Santos F, Rodríguez B (eds.). *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 413-23.
3. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:65-72.
4. Ordóñez Álvarez FA. Hematuria, proteinuria: actitud diagnóstica. *Pediatr Integral* 2017;XXI(8): 518-28.
5. Patel HP. The abnormal urinalysis. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:325-37.
6. Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth! *Ann Emerg Med*. 1988;17:257-60.
7. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004;31:559-573.
8. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:353-5.
9. Lee YM, Baek SY, Kim JH, Kim DS, Lee JS, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr*. 2006;95(7):849.
10. Vivante, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011 Aug 17;306(7):729-36.
11. Gale, DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1183-1193.
12. Gillion O. Evaluation of gross hematuria in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-gross-hematuria-in-children>
13. Gillion O. Evaluation of microscopic hematuria in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-microscopic-hematuria-in-children>

Proteinuria

Carmen de Lucas⁽¹⁾, Elvira Izquierdo⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

⁽²⁾Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

De Lucas C, Izquierdo E. Proteinuria. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:81-92.



RESUMEN

La proteinuria se define como la presencia de proteínas en orina. En niños se considera normal una excreción de proteínas en orina $<100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.

Puede ser un hecho benigno y/o transitorio, el marcador precoz de una enfermedad crónica, el inicio del empeoramiento de la función renal en patologías ya conocidas o el signo de alarma que indica la presencia de enfermedades sistémicas. Una proteinuria $>1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ se considera de rango nefrótico y siempre es indicativa de enfermedad renal.

El método más utilizado para valorarla es la tira reactiva, un método colorimétrico que mide de manera semicuantitativa la concentración de albúmina y por tanto no detecta proteínas de bajo peso molecular. Se puede cuantificar en orina de 24 h o mediante el índice Prot/Cr en la primera orina de la mañana.

Se deben descartar los falsos positivos o proteinuria funcional y valorar si es una proteinuria transitoria o persistente (si se confirma en dos o más ocasiones), en cuyo caso se considera patológico y requiere más investigaciones.

Estos pacientes se deben derivar a una consulta de Nefrología infantil.

El primer objetivo de la evaluación es determinar si tiene una enfermedad renal significativa. El diagnóstico diferencial incluye infecciones, enfermedades reumatológicas o inmunológicas, y enfermedades glomerulares o intersticiales primarias o secundarias. Los estudios se basarán en la clínica.

El diagnóstico precoz permite un tratamiento temprano de la nefropatía subyacente evitando complicaciones renales y cardiovasculares.

Proteinuria

ABSTRACT

Proteinuria is defined as the presence of protein in urine. Urinary protein excretion $< 100 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ or $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ is considered normal in children.

It may be a benign and/or transient event, an early marker of chronic disease, the onset of worsening renal function in known pathologies or a warning sign that indicates the presence of systemic disease. Proteinuria $> 1\text{g/m}^2/\text{day}$ or $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ is considered to be in the nephrotic range and is always indicative of renal disease.

The most commonly used method to assess proteinuria is the dipstick, a colourimetric method that semi-quantitatively measures albumin concentration and therefore does not detect low molecular weight proteins. It can be quantified in 24h urine or by the Prot/Cr ratio in the first urine of the morning.

False positives or functional proteinuria should be ruled out and an assessment made as to whether it is transient or persistent proteinuria (if confirmed on two or more occasions), in which case it is considered pathological and requires further investigation.

These patients should be referred to a paediatric nephrology clinic.

The first objective of the evaluation is to determine whether they have significant renal disease. Differential diagnoses include infections, rheumatological or immunological diseases, and primary or secondary glomerular or interstitial diseases. Investigations will be clinically based.

Early diagnosis allows early treatment of the underlying nephropathy avoiding renal and cardiovascular complications.

1. INTRODUCCIÓN

La proteinuria se define como la presencia de proteínas en la orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales o patológica. Esta última condición se suele denominar simplemente proteinuria.

La presencia de proteínas en la orina puede ser:

- Un hecho benigno y/o transitorio.
- El marcador precoz de una enfermedad crónica.
- El inicio del empeoramiento de la función renal en patologías ya conocidas¹.
- El signo de alarma que indique la presencia de enfermedades sistémicas.

Proteinuria fisiológica. Se considera normal en el niño una eliminación de hasta 100 mg/m²/día o de 4 mg/m²/hora o un total de 150 mg/día. En el neonato puede ser normal hasta 300 mg/m²/día².

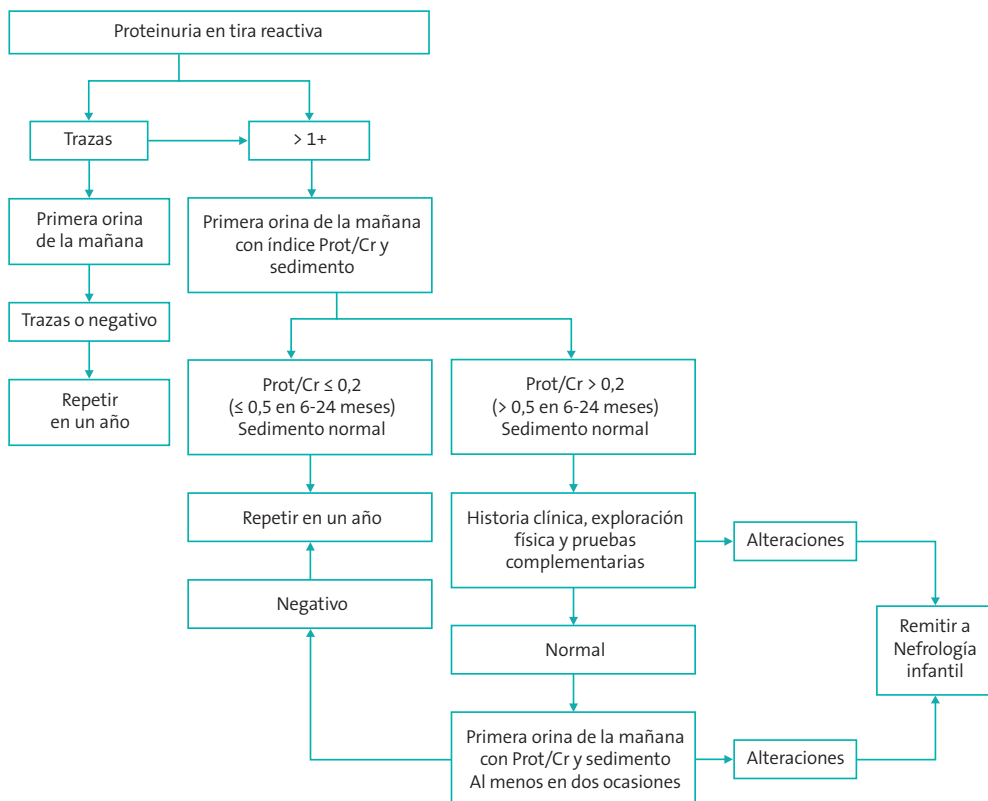
Si no es factible recoger la orina de 24 horas puede determinarse en una muestra aislada el cociente proteínas/creatinina (Prot/Cr) (mg/mg), preferiblemente en la primera orina de la mañana. Se considera normal un valor <0,20 en el niño mayor de 2 años, y <0,50 en niños menores de 2 años (**Figura 1**)³.

2. FISIOPATOLOGÍA

El 50% de las proteínas eliminadas en la orina en condiciones fisiológicas corresponde a proteínas secretadas por el epitelio tubular, sobre todo, proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina). El otro 50% son proteínas plasmáticas, la albúmina representa el 40% (20% del total) y el resto son proteínas de bajo peso molecular (Pm) como β₂-microglobulina y aminoácidos.

¿Por qué se eliminan pocas proteínas en la orina?

Figura 1. Algoritmo evaluación proteinuria asintomática⁹



- La pared del capilar glomerular constituye una barrera muy eficaz que limita el paso de albúmina y proteínas de mayor tamaño.

Consta de 3 capas: endotelio, membrana basal glomerular (MBG) y podocito, que constituyen la barrera de filtración para impedir la pérdida de proteínas, de ahí que el daño de esta barrera esté en el origen de las proteinurias glomerulares. El daño del podocito y su diafragma de filtración es el que más frecuentemente se asocia con proteinuria significativa y está presente en las diferentes formas de síndrome nefrótico.

- El túbulo proximal reabsorbe por endocitosis las proteínas de bajo Pm filtradas normalmente por el glomérulo y solo una pequeña parte aparece en orina secretada por el epitelio tubular.

El resultado final es que las proteínas en la orina son normalmente $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, y la mitad de ellas son proteínas de Tamm-Horsfall.

Existen 3 mecanismos principales de excreción aumentada de proteínas en la orina (**Tabla 1**).

2.1. Glomerular

Causa frecuente de proteinuria en niños. Se produce una filtración elevada de macromoléculas a través de la pared del capilar glomerular (sobre todo albúmina). Las causas pueden ser anatómicas o funcionales³⁻⁷.

Enfermedad glomerular (glomerulopatías primarias o secundarias, el más frecuente es el síndrome nefrótico de mínimos cambios).

Tabla 1. Causas más frecuentes de proteinuria en los niños

Funcional	Patológica
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria transitoria <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Infecciones - Convulsiones - Deshidratación - Stress - Insuficiencia cardíaca - Frío intenso • Ortostática o postural 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente Glomerular <ul style="list-style-type: none"> A.1. Primaria <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome nefrótico idiopático - Glomerulosclerosis segmentaria focal - Síndrome nefrótico congénito (finlandés, esclerosis mesangial) - Nefropatía IgA - Nefropatía membranosa - GN membranoproliferativa - Síndrome de Alport. Otras nefropatías del colágeno A.2. Secundaria <ul style="list-style-type: none"> - GN aguda posinfecciosa - Enfermedades sistémicas (LES. PSH) - Diabetes - Amiloidosis - Infecciones: VHB. VHC. VIH B. Tubular <ul style="list-style-type: none"> B.1. Primaria <ul style="list-style-type: none"> - Aislada, familiar o esporádica - Enfermedad de Dent (hipercalcemia, nefrocalcinosis) - Síndrome de Fanconi. Cistinosis. Síndrome de Lowe. Enfermedad de Wilson - Enfermedades mitocondriales - Poliquistosis renal B.2. Secundaria <ul style="list-style-type: none"> - Tóxicos: metales pesados. Hierbas chinas. Aminoglucósidos - Nefritis túbulointersticial - Necrosis tubular aguda - Secundario a uropatía obstructiva

GN: glomerulonefritis; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PSH:** púrpura de Schölein-Henoch; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VH:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

Situaciones fisiológicas especiales. En un momento dado, se puede producir una excreción aumentada de proteínas que no responda a un defecto de la estructura renal ni de su función, esto se denomina proteinuria funcional. Se debe a procesos que provocan cambios hemodinámicos en el riñón produciendo un aumento de la filtración de proteínas como, por ejemplo, con ejercicio, fiebre, infecciones del tracto urinario, administración de epinefrina, exposición al frío, crisis convulsivas o hipovolemia; y en pacientes adultos, la insuficiencia cardíaca congestiva y las apneas nocturnas del sueño. Normalmente la proteinuria desaparece a los pocos días de haberse resuelto el proceso⁸.

Cuando la proteinuria glomerular está constituida fundamentalmente por albúmina (más del 85%) se denomina **selectiva** e implica una lesión glomerular en la que solo estaría afectada la electronegatividad de la barrera glomerular.

La proteinuria **no selectiva** contiene mayor proporción de proteínas de mayor peso molecular, sobre todo inmunoglobulinas, e indicaría afectación estructural de la barrera glomerular.

2.2. Tubular

Excreción de proteínas de bajo peso molecular como β 2-microglobulina, α -1 microglobulina lisozima o proteína ligada a retinol.

En condiciones normales son reabsorbidas y degradadas en el túbulo proximal. Suelen ser proteinurias de leves a moderadas, sin alcanzar el rango nefrótico. La alteración en la reabsorción proximal está frecuentemente asociada con otros defectos tubulares como glucosuria, acidosis tubular proximal y fosfaturia, como en el síndrome de Fanconi.

Es importante conocer que esta proteinuria no se detecta con las tiras reactivas, salvo la lisozima.

2.3. Proteinuria de sobrecarga

La sobreproducción de determinadas proteínas de bajo Pm determina que aumente su filtración a unos niveles que sobrepasan la capacidad de reabsorción tubular⁸.

En los adultos es más frecuente (proteínas de cadena ligera en mieloma múltiple). En niños es más raro: hemólisis intravascular (hemoglobina), rhabdomiólisis (mioglobina), leucemias (lisozima).

3. PROCESO DIAGNÓSTICO

3.1. Descartar falsos positivos

El método más utilizado para valorar la presencia de proteínas en la orina es la tira reactiva, un método colorimétrico que mide de manera semicuantitativa.

Lo primero que se debe hacer cuando se detecta proteinuria es descartar los falsos positivos (**Tabla 2**). Al tratarse de una medición no ajustada, el resultado se puede alterar por la concentración de la orina, por lo que hay que interpretarla teniendo en cuenta la densidad que mide la misma tira de orina. Si la orina está muy concentrada (densidad >1030) puede producir un falso positivo (1+), por el contrario, si está diluida (densidad <1010) puede producirse un falso negativo. La sensibilidad de la tira reactiva de orina es solo del 70% y la especificidad del 68%. En la **Tabla 3** se muestran otros factores que pueden alterar el resultado de la tira.

Tabla 2. Falsos positivos y negativos en la determinación de proteinuria por tira reactiva

Falsos positivos	Falsos negativos
Orina muy concentrada	Orina muy diluida (D <1010)
Orina alcalina (pH > 8)	Orina ácida (pH <4,5)
Hematuria macroscópica	Proteinuria de bajo peso molecular
Piuria	
Bacteriuria	
Poner la tira reactiva directamente en el chorro miccional	
Componentes cuaternarios del amonio y detergentes	
Fenazopiridina	
Contrastes iodados	
Contaminación con clorhexidina o cloruro de benzalconio	

3.2. Descartar factores que afectan a la excreción de proteínas

Valorar si se encuentra en una situación que pueda provocar una proteinuria funcional, como la presencia de fiebre, haber realizado

ejercicio intenso, etc. Así como el uso de fármacos concomitantes que alteran la hemodinámica renal y la excreción de proteínas como por ejemplo los fármacos antiinflamatorios no.

El uso de fármacos concomitantes que alteran la hemodinámica renal y la excreción de proteínas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, ocasionalmente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden provocar proteinuria transitoria o persistente en el contexto de una nefritis tubulointerstitial.

3.3. Valorar si la proteinuria es transitoria o persistente

Si la tira de orina muestra trazas de proteínas se debe repetir el análisis en la primera orina de la mañana; si esta sale negativa, se hará un control en un año.

Si en la tira de orina hay 1+ o más de proteínas se debe repetir en la primera orina de la mañana

Tabla 3. Método de recogida de orina en niños

Orina de 24 h	Método estándar de referencia	Difícil de recoger, especialmente en niños pequeños
Primera orina de la mañana	Más fácil de recoger	Se debe asegurar una recogida correcta
Orina simple en cualquier momento	La más fácil	Mayores niveles de proteinuria y mayor variabilidad que la primera orina de la mañana. No puede excluir proteinuria ortostática
Orina de 12 horas (noche)	Método estándar de referencia para medir la proteinuria ortostática	Difícil de recoger, especialmente en niños pequeños
Albuminuria	Valora proteinuria glomerular Más valorable si la proteinuria es leve, ya que tiene un límite inferior de detección	No es útil si hay que valorar proteinuria tubular No se ajusta a la concentración urinaria
Proteinuria total	Mide también proteinuria tubular	No distingue entre proteinuria tubular y glomerular No se ajusta a la concentración urinaria
Índice albúmina/creatinina o Índice proteínas /creatinina	Se ajusta a la concentración urinaria (estado de hidratación)	Se altera en función de parámetros que modifican el aclaramiento de creatinina como la masa muscular o la función renal

con cuantificación del índice Prot/Cr y estudio del sedimento urinario. Si el índice Prot/Cr es $<0,2$ ($0,5$ en niños entre 6-24 meses) y el sedimento es normal se debe valorar si se trata de una proteinuria ortostática o transitoria (**Figura 1**).

La proteinuria transitoria normalmente es leve (<1 g/día) y suele ser un hallazgo casual en un paciente asintomático. La proteinuria transitoria idiopática es más frecuente en niños y adultos jóvenes y es la forma más común de proteinuria benigna aislada. El sedimento urinario es normal y la proteinuria desaparece en los siguientes controles⁹.

La proteinuria ortostática supone más del 60% de los casos de proteinuria asintomática en niños y la incidencia aumenta en la adolescencia. Se trata de un proceso benigno en que la excreción de proteínas es normal en decúbito (Prot/Cr $\leq 0,2$) y aumenta tras un mínimo de 4-6 horas en posición erecta (Prot/Cr $>0,2$)⁹. La causa no está clara, aunque estudios a largo plazo sugieren una naturaleza benigna. No obstante, en niños se recomienda un seguimiento anual de análisis de orina y tensión arterial (hasta que desaparezca).

La proteinuria persistente refleja una alteración renal.

Es proteinuria persistente si se confirma en dos o más ocasiones (proteinuria en la tira $\geq 1+$), se considera patológico y requiere más investigaciones.

La prevalencia de proteinuria persistente en la población general varía entre 0,03% y más del 15% dependiendo de las características de los pacientes¹⁰ y es mayor en niñas que en varones. Si el índice Prot/Cr es $>0,2$ o el sedimento es

patológico (presencia de hematuria, leucocituria, o cilindruria) es más probable que se trate de una proteinuria persistente o clínicamente significativa y requiere un estudio más exhaustivo (**Figura 1**).

La proteinuria es un marcador precoz de daño renal. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la asociación entre proteinuria y la progresión a enfermedad renal terminal es tan fuerte que la proteinuria ya se ha incorporado al diagnóstico y estadiaje de la ERC¹.

Es proteinuria persistente si se confirma en dos o más ocasiones (proteinuria en la tira $\geq 1+$), se considera patológico y requiere más investigaciones.

Si el índice Prot/Cr es >2 se trata de una proteinuria en rango nefrótico.

3.4. Evaluación diagnóstica de la proteinuria^{7,9,11,12}

Una vez comprobada que la proteinuria es persistente, independiente de la postura y que no se debe a causas funcionales, se debe comenzar su estudio. El primer objetivo en la evaluación del paciente con proteinuria es determinar si tiene una enfermedad renal significativa.

El diagnóstico diferencial de la proteinuria es muy extenso, por tanto, hay que orientarlo con una exhaustiva historia clínica y un examen físico concienzudo.

Los pacientes con proteinuria pueden presentar síntomas generales (fiebre, malestar, pérdida de peso), específicos (*rash*, púrpura, artritis) o específicos renales (edema, HTA). Además, la afectación renal puede ser primaria o secundaria a un proceso sistémico. El diagnóstico diferencial

incluye infecciones, enfermedades reumatológicas o inmunológicas, y enfermedades glomerulares o intersticiales primarias o secundarias. Los estudios se basarán en la clínica.

Estos pacientes se deben derivar a una consulta de Nefrología Infantil.

3.4.1. Anamnesis

Edad de comienzo. Cuanto más pequeño es el niño, más posibilidades hay de que la causa sea importante. La proteinuria que se observa en los primeros meses sugiere una causa congénita como el síndrome nefrótico congénito o una tubulopatía primaria.

Gravedad. Si la proteinuria es importante, es más probable que la causa sea glomerular, la proteinuria tubular no suele ser >1 g/día.

Circunstancias acompañantes. La historia clínica debe identificar la presencia de enfermedades sistémicas subyacentes:

- Historia de artralgias, exantema y fiebre prolongada en adolescentes es sugestiva de vasculitis. Si hay pérdida de peso, es necesario descartar tumores, tuberculosis o vasculitis.
- Signos de irritación miccional (la disuria, micción imperiosa, poliaquiuria y dolor en flanco sugieren que la proteinuria es debida a infección/inflamación del uréter, vejiga o uretra). La poliuria suele ser observada en pacientes con antecedentes de uropatías obstructivas, riñones hipo- o displásicos o poliquistosis renal.
- Signos de pielonefritis: fiebre sin foco con / sin dolor lumbar o abdominal.

- Presencia de dolor lumbar o abdominal: puede haber dolor abdominal en la púrpura de Schönlein-Henoch o en la poliquistosis renal. Un dolor irradiado sugiere la presencia de obstrucción causada por un cálculo o un coágulo.
- La hemoptisis o tos acompaña a los síndromes pulmonares-renales, como el síndrome de Goodpasture o la granulomatosis de Wegener.

Siempre se debe preguntar por la ingesta de medicamentos previa ya que la nefritis túbulo intersticial puede ser causada por una gran variedad de fármacos, especialmente los AINE, que también pueden causar necrosis papilar.

3.4.2. Antecedentes familiares

Interrogar por antecedentes de consanguinidad, familiares cercanos con historia de proteinuria o hematuria, litiasis, sordera, HTA, insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante. Especialmente la historia de afectación renal con malformaciones asociadas (como el síndrome de uña-rótula).

3.4.3. Antecedentes personales

Historia del periodo neonatal (hipoxia, canalización de vasos umbilicales, infecciones), historia de crecimiento, factores de riesgo para infección por virus de hepatitis, VIH, exposición a fármacos, viajes, infecciones recientes, fiebre recurrente.

3.4.4. Exploración física

- Siempre tomar la tensión arterial (TA). La TA elevada puede ser indicativa de una enfermedad renal subyacente.

- Valorar el desarrollo pondero-estatural, ganancia ponderal reciente o pérdida de peso.
- Piel. Presencia de edemas como el síndrome nefrótico o edemas con oliguria, HTA y hematuria en el síndrome nefrótico. Exantema (exantema y afectación articular son característicos de las vasculitis), el *rash* también puede ser de causa medicamentosa. Palidez cutánea (expresión de edema y/o anemia) puede asociarse a insuficiencia renal crónica o síndrome hemolítico urémico o LES.
- Anomalías de frecuencia cardíaca, soplos cardíacos. Signos de sobrecarga de volumen (estertores, soplo cardíaco, ritmo de galope).
- Abdomen. Masa abdominal o en flanco (uropatía obstructiva, tumores renales como el de Wilms, o si es bilateral, poliquistosis renal). Sople abdominal (HTA renovascular).
- Aparato locomotor. Buscar signos de artritis, presencia de escoliosis o alteraciones de la marcha.
- Ojos: anomalías corneales, cristalino, fondo de ojo.
- Pabellones auriculares, audición.

3.4.5. Exploraciones complementarias

La evaluación diagnóstica del paciente con proteinuria va a depender de si se encuentra asintomático o no.

Si en un paciente asintomático se observa proteinuria de manera accidental se debe repetir la tira de orina con cuantificación del índice Prot/Cr, ya que en la mayoría de los casos se

trata de una proteinuria transitoria que no refleja alteración de la función renal.

3.4.5.1. Laboratorio

Prácticamente todos los pacientes con proteinuria van a necesitar estudios de laboratorio. Lo primero es realizar un sedimento urinario y cuantificar el grado de proteinuria.

Orina. Sedimento de orina. Nos permite observar alteraciones como hematíes dismórficos, cilindros hemáticos, cilindros leucocitarios, piuria y/o lipiduria. La presencia de un sedimento activo sugiere una respuesta inmune glomerular o intersticial y probablemente asocie afectación de la función renal. También puede ayudarnos a diagnosticar una infección del tracto urinario (ITU) (piuria, bacteriuria, nitritos positivos) además de la proteinuria. Si es así, normalmente la proteinuria desaparece al tratar la infección de orina. Si la proteinuria persiste se debe continuar con el estudio diagnóstico.

Durante una ITU se puede observar proteinuria en la tira reactiva como contaminación por la presencia de leucocitos o las proteínas bacterianas más que por una verdadera proteinuria. Sin embargo, en casos de verdadera pielonefritis, la inflamación glomerular provoca cambios morfológicos que pueden originar una disfunción glomerular y causar proteinuria.

La proteinuria persistente en pacientes con ITU prolongada o recurrente sugiere un daño parenquimatoso.

Cuantificación de la proteinuria: en orina de 24 h o, si no es posible, en orina de una micción preferiblemente en la primera orina de la mañana (realizar índice Prot/Cr).

Análisis de sangre. Se debe realizar un hemograma y bioquímica con función renal (creatinina y urea), electrolitos, colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina. Si se desea una estimación más precisa del filtrado glomerular se puede calcular el aclaramiento de creatinina con la orina de 24 h.

Estudio inmunológico. Si no se encuentra una causa obvia de la proteinuria se deben descartar enfermedades reumatológicas midiendo anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antimembrana basal glomerular, niveles del factor C3 y C4 del complemento, inmunoglobulinas, ASLO y la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

Estudio de infecciones se deben descartar los virus de la hepatitis B y C y el VIH en función de los datos clínicos.

Otros estudios de laboratorio estarán basados en la clínica.

3.4.5.2. Estudios de imagen

Ecografía renal. Se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de afectación estructural renal, no es invasivo y descarta alteraciones como la presencia de dilataciones, asimetrías renales, obstrucción o algunas cicatrices. Además, aporta información para una posible biopsia, ya que está contraindicada en un riñón único y en riñones pequeños cicatriciales. La ecografía Doppler puede detectar compresión de la vena renal o trombosis.

Gammagrafía renal con tecnecio99 (DMSA): es el estudio de elección para valorar la presencia

de cicatrices renales y valorar la función renal diferencial.

Biopsia renal

No se realiza de manera rutinaria. Normalmente se reserva a:

- Pacientes asintomáticos si:
 - La proteinuria es $\geq 500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $\geq 0,5 \text{ mg/mg}$ durante 6-12 meses¹³.
 - La proteinuria significativa es persistente con un sedimento activo.
 - Si hay signos de progresión de enfermedad renal.
- Pacientes sintomáticos si:
 - Existen signos y síntomas sugestivos de vasculitis.
 - Si hay hematuria macroscópica persistente.
 - Asocia hipertensión arterial.
 - Asocia hipocomplementemia.
 - Asocia afectación de la función renal.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la proteinuria es el de la enfermedad de base si lo tiene, incluido el tratamiento inmunosupresor en los casos indicados.

Tratamiento no inmunológico anti-proteinúrico: los estudios en adultos han mostrado una

mejoría en la supervivencia de la función renal con la reducción de la proteinuria mediante antagonistas de la angiotensina, fundamentalmente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II).

En niños los datos observacionales han encontrado una reducción de la proteinuria con los mismos tratamientos, si bien no hay datos sobre su repercusión en el pronóstico a largo plazo^{6,14,15}.

- IECA: el más utilizado es Enalapril a dosis entre 0,2-0,6 mg/kg/día, comenzando con las dosis más bajas y valorando respuesta y efectos secundarios.
- ARA II: en dosis entre 0,4 y 1 mg/kg/día (máximo 50 mg/día).
- En ocasiones se puede combinar con diuréticos antagonistas de la aldosterona, lo que aumenta el efecto antiproteinúrico, aunque puede aumentar la hiperkaliemia y la ginecomastia.

En todos ellos es fundamental controlar la función renal y valorar el riesgo de hiperkaliemia. No se recomiendan si el filtrado glomerular es $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

5. CONCLUSIONES

En niños se considera normal una excreción de proteínas en orina $< \text{de } 100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$. Se considera proteinuria en rango nefrótico una proteinuria $> 1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ y siempre es indicativa de enfermedad renal.

Los mecanismos implicados en el aumento de excreción de proteínas son el aumento de la filtración de proteínas, la disminución de la absorción o la sobrecarga de proteínas.

El test más utilizado para buscar proteinuria es la tira reactiva que mide la concentración de albúmina por un método colorimétrico. No detecta proteínas de bajo peso molecular.

En los niños con tira reactiva positiva a proteínas debe cuantificarse su excreción mediante orina de 24 h o calculando el índice Prot/Cr, preferiblemente en la primera orina de la mañana.

El significado clínico de la proteinuria es muy amplio. Puede darse en patologías severas o ser benigna. La proteinuria puede ser transitoria, ortostática o persistente. Solo la persistente tiene un riesgo alto de enfermedad renal.

El proceso diagnóstico comienza con una historia clínica y examen físico exhaustivo. Los exámenes posteriores se basan en las manifestaciones clínicas acompañantes.

El diagnóstico precoz permite un tratamiento temprano de la nefropatía subyacente evitando complicaciones renales y cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Viganò S, Taioli E, Claris-Appiani An, *et al.* Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):172-7.
2. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of

- proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PA-RADE). *Pediatrics*. 2000 Jun 105(6):1242-9.
- Larkins NG, Teixeira-Pinto A, Craig JC. A narrative review of proteinuria and albuminuria as clinical biomarkers in children. *J Paediatr Child Health*. 2018 Nov 9.
 - Myers BD, Guasch A. Mechanism of proteinuria in nephrotic human. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:107-12.
 - Oh J, Reiser J, Mundel P. Dynamic (re)organization of the podocyte actin cytoskeleton in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(2):130-7.
 - Fathallah-Shaykh SA. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:743e51.
 - Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*. 2010 Sep 15;82(6):645-51.
 - Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci*. 2000 Sep;320(3):188-94.
 - Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017 Feb 15;95(4):248-54.
 - Chang-Chien C, Chuang GT, Tsai IJ, Chiang BL, Yang YH. A large retrospective review of persistent proteinuria in children. *J Formos Med Assoc*. 2018 Aug;117(8):711-9.
 - Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En: *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 425-33.
 - Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med*. 2003 Jun 70(6):535-7, 541-4, 546-547.
 - Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, *et al*. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug 27(8):3186-90.
 - Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):271-5.
 - Webb NJ, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, *et al*. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome- results from a subgroup analysis of a prospective, randomized placebo or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2521.

Poliuria y polidipsia

Javier Lumbreras Fernández⁽¹⁾, Benito Amil Pérez⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Son Espases. Grupo de Investigación Multidisciplinar en Pediatría. IdISBa. Palma de Mallorca

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla

Lumbreras Fernández J, Amil Pérez B. Poliuria y polidipsia. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:93-102.



RESUMEN

Los niños pueden presentar poliuria y polidipsia como manifestación de una enfermedad renal o extrarrenal. Debemos conocer el concepto de poliuria, así como las causas que la provocan: exceso de ingesta de agua o pérdida anómala de agua por el túbulo renal (defecto reabsorptivo de agua y/o solutos).

Se incluye también una propuesta de evaluación inicial y un algoritmo diagnóstico para los pacientes con poliuria confirmada, que nos permitirá también limitar el uso del test de concentración con 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina) (DDAVP) para aquellos casos con verdadera sospecha de diabetes insípida central.

Polyuria and polydipsia

ABSTRACT

Children can present polyuria and polydipsia as a manifestation of renal or extrarenal disease. We must know the concept of polyuria as well as its causes: excessive water intake or abnormal loss of water through the renal tubule (reabsorptive defect of water and/or solutes).

An initial evaluation and a diagnostic algorithm are also included for patients with confirmed polyuria that will also allow us to limit the use of the concentration test with DDAVP for those cases with strong suspicion of nephrogenic or neurogenic diabetes insipidus.

1. INTRODUCCIÓN

El organismo sano mantiene de manera estable la cantidad de agua independientemente de si la ingesta o las pérdidas están alteradas. En este control el riñón juega un papel esencial mediante la dilución o la concentración de la orina.

Diversas patologías, propiamente renales o extrarrenales, generan un mayor volumen de orina (poliuria) que ocurre concomitantemente con una mayor ingesta de agua o líquidos (polidipsia).

En ocasiones, la poliuria y la polidipsia son los primeros síntomas de una nefropatía, porque otras anomalías no tienen repercusión clínica hasta fases avanzadas del proceso.

2. FISIOLÓGÍA DEL MANEJO DEL AGUA POR EL RIÑÓN

El volumen urinario normal en la infancia oscila entre 1 y 3 ml/kg/hora (**Tabla 1**).

El agua es filtrada libremente en el glomérulo y es reabsorbida en gran parte en el túbulo renal. La mayoría de esta reabsorción (2/3) tiene lugar en el túbulo contorneado proximal (TCP) debido al gradiente osmótico generado por el transporte de solutos y del HCO_3^- -peritubular y Cl^- intratubular, que facilita su reabsorción a través de los canales de agua, acuaporina-1 (AQP-1), para- y transcelulares. En la rama descendente del asa de Henle (AH) ocurre una reabsorción (10-15%) de forma pasiva por hipertonicidad de la médula renal (urea, ClNa) a través de AQP-1. El líquido que sale de la

rama ascendente gruesa del asa de Henle es hipotónico (100 mOsm/kg H_2O) y aquí la permeabilidad al agua es muy baja. En el túbulo contorneado distal (TD) no hay reabsorción de agua. Ya en el túbulo colector (TC), la hormona antidiurética (ADH) aumenta la permeabilidad del agua, pudiendo alcanzar la orina final una osmolalidad (concentración de partículas osmóticamente activas por kg de agua) de 1200-1400 mOsm/kg H_2O . Esto ocurre por la inducción de la inserción de acuaporina-2 (AQP-2) en la membrana luminal o apical. Las AQP 3 y 4 se encuentran en las membranas basolaterales y proporcionan una ruta de salida del agua hacia el intersticio.

La ADH es secretada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior, desde donde se secreta por cambios en la osmolalidad plasmática (Osm_p) y otros estímulos no osmóticos, como alteraciones del volumen sanguíneo total o de la distribución del volumen extracelular, dolor, estrés, de manera importante ante náuseas o vómitos, y también por algunos fármacos. Al aumentar la Osm_p a 285-288 mOsm/kg H_2O , se incrementa la síntesis de ADH, frenándose en caso de descenso de la Osm_p . Por otro lado, el mecanismo de la sed (hipotálamo lateral) se activa con valores de Osm_p algo mayores de 290 mOsm/kg H_2O .

3. CONCEPTOS

- Poliuria: la definición más aceptada de poliuria en Pediatría es la de una eliminación de orina mayor de 2 l/m²/día o bien >2 ml/kg/hora en niños mayores de un año y >3 ml/kg/hora en lactantes. Una forma sencilla de sospechar una poliuria sin recurrir a la

cuantificación de la diuresis es calcular el volumen de diuresis que corresponde a 100 ml de filtrado glomerular (V/FG), considerando poliuria si es superior a 1,25 ml/100 ml FG y grave si es superior a 3, en los mayores de 12 meses con FG normal (motivo de otro protocolo). $V/FG = (Cr_p \times 100) / Cr_o$, Cr_p = creatinina en plasma, Cr_o = creatinina en orina.

- **Polidipsia:** sed excesiva como síntoma de enfermedad o alteración psicológica.
- **Nicturia:** se aplica a situaciones en las que el niño se despierta por la noche más de una vez por la necesidad de orinar, debido al gran volumen urinario acumulado.

El exceso de pérdida de agua en la orina responde a dos grandes mecanismos: el déficit de reabsorción de agua (exceso de llegada de agua, alteración en el túbulo para la reabsorción) y la imposibilidad de rescatar solutos, con diuresis osmótica o de gradiente.

Tabla 1. Valores de diuresis normal en 24 horas en edad pediátrica

Valores de diuresis normal ¹²		
	Edad	Volumen (ml) en 24 horas
Recién nacido	1-2 días	15-60
	4-12 días	100-300
	15-60 días	250-450
Lactante	6-12 meses	400-600
Niño mayor	2-4 años	500-750
	6-7 años	650-1000
	8-19 años	700-1500

La **Tabla 2** engloba las posibles causas de poliuria, aunque, de manera práctica, debemos pensar que ante una ausencia de una poliuria osmótica inducida por exceso de glucosa en el

túbulo (diabetes *mellitus* mal controlada), hay tres principales causas de poliuria con eliminación de orina muy diluida (habitualmente < 250 – 300 mOsm/kg H₂O): polidipsia primaria (PP), diabetes insípida nefrogénica (DIN) y diabetes insípida central (DIC).

4. DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS FUNCIONALES

Aunque, con frecuencia, se asocia el diagnóstico de los pacientes con poliuria-polidipsia a la realización de pruebas funcionales, estas se deben restringir a casos altamente sospechosos de diabetes insípida central o nefrogénica (primarias o secundarias). Por una parte, los test pueden representar una complejidad por el consumo de tiempo y recursos; por otra, los resultados no son concluyentes en muchos casos, al menos por sí solos. Si bien se han descrito diversos test para medir la capacidad de concentración urinaria, recientemente se ha confirmado que su sensibilidad y especificidad no está contrastada y que podría ser relativamente baja (no mayor del 75%), sobre todo en los casos de DIC y DIN parciales y en algunos pacientes con PP (la poliuria crónica de cualquier causa altera la respuesta tubular a la ADH y derivados por dilución de la médula renal). Sin embargo, los test parecen clasificar mejor los defectos completos. Todo ello se debe a que los test no tienen un *gold standard* para compararlos, a la labilidad de la ADH en su análisis y al solapamiento de valores entre PP, DIN parcial y DIC parcial. Además, se ha demostrado una correlación pobre entre la medida de la respuesta de concentración urinaria y de la elevación de ADH plasmática, lo cual conduce a clasificación dispar de algunos pacientes. Actualmente, las pruebas más aceptadas son aquellas que miden las variaciones de osmola-

Tabla 2. Causas de poliuria

Causas de poliuria ^{4,11}	
Déficit de reabsorción de agua	
Exceso de llegada de agua al túbulo (ingesta)	Polidipsia primaria: psicógena (mayoría), hipotalámica (dipsógena: fármacos que causan sequedad oral como fenotiacinas, oxibutinina; traumatismos, procesos inflamatorios o infecciosos en el centro de la sed), sequedad oral secundaria a procesos patológicos, recomendación médica
Alteración en la reabsorción de agua en el túbulo	DI central: <ul style="list-style-type: none"> • Congénita • Adquirida: trauma, cirugía, tumor, fármacos, infección DI nefrogénica: <ul style="list-style-type: none"> • Congénita • Adquirida: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad renal crónica – Deficiencia o depleción de K – Hipercalcemia y/o nefrocalcinosis – Fase poliúrica FRA y postratamiento – Fármacos – Nefronoptosis – Causas inmunológicas
Imposibilidad de reabsorber solutos (mecanismo osmótico)	
Diabetes <i>mellitus</i> (glucosa)	
Sales de Na, K, bicarbonato	
Insuficiencia renal (urea)	
Aportes exógenos de urea (tratamiento de SIADH) o dieta hiperproteica	
Tubulopatías y daño intersticial	
Fármacos (diuréticos)	

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; **DIC**: diabetes insípida central; **DIN**: diabetes insípida nefrogénica; **FRA**: fracaso renal agudo.

idad urinaria, ayudadas por las variaciones de ADH plasmática, en relación con la privación hídrica y la administración de DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, o desmopresina, análogo de la ADH).

La medición de la copeptina (glicoproteína C-terminal de la pro-ADH) podría mejorar la discriminación entre PP y DIC, aunque necesita más

estudios. Presenta las ventajas analíticas respecto a la ADH de no tener una unión a plaquetas y ser estable hasta 7 días a temperatura ambiente. Como limitaciones, cabe destacar que sus niveles fisiológicos podrían estar determinados en parte por las hormonas sexuales (variando entre prepúberes y adolescentes, como mínimo), y están insuficientemente estudiados en niños tanto en situaciones fisiológicas como

patológicas o en contexto de test funcionales. Está estudiada en adultos y mejora la discriminación entre PP y DIC unida a test de sobrecarga de suero salino hipertónico; una determinación basal también podría ser útil para diagnosticar DIN. Sin embargo, entre los estudios en los que se evalúa la utilidad de la copeptina asociada a test funcionales se observan algunos problemas metodológicos como considerar un límite diagnóstico de poliuria $<2 \text{ ml/kg/h}$, una baja proporción de pacientes con DIN o su exclusión, o no considerar la necesidad de alcanzar una osmolalidad $>295 \text{ mOsm}$ o $\text{Na} >145 \text{ mEq/l}$ en la fase de restricción (lo que puede explicar que no aporte una mejor discriminación diagnóstica en test de restricción hídrica). Finalmente, hay que destacar que todavía no hay kits comerciales para su determinación, por lo que es una prueba disponible en pocos centros.

Otros test basados en estímulos no osmóticos (nicotina, náuseas, hipoglucemia, hipotensión) tienen mala correlación entre sí debido a respuesta variable de la ADH.

El valor exacto de la resonancia magnética de la hipófisis está en estudio.

4.1. Orientación inicial

La orientación inicial cambiará sustancialmente si se trata de un paciente hospitalizado por otro motivo que debuta con poliuria o si es un paciente ambulatorio o ingresado específicamente por poliuria. En el primer caso, la sospecha irá orientada a causas de diuresis osmótica (sobrecarga salina, poliuria desobstructiva, resolución de necrosis tubular aguda, hiperglucemia, catabolismo proteico o alimentación hiperproteica que condiciona diuresis osmótica por urea, o nefropatía pierde-sal),

diuresis acuosa apropiada (sobrecarga oral o IV de líquidos hipotónicos), o nefropatía tubulointersticial tóxico-medicamentosa o secundaria a trastornos electrolíticos (hipopotasemia o hipercalcemia). En el segundo caso, habrá que pensar en DI central de origen congénito o adquirido, o nefrogénica de origen genético o por nefropatía tubulointersticial (tóxico-medicamentosa, por trastornos hidroelectrolíticos o tubulopatías genéticas). Los casos con poliurias más elevadas (más de $3\text{-}4 \text{ l/m}^2/\text{día}$) suelen corresponder a DIC o DIN completas, PP o diuresis osmótica o acuosa apropiada. Por el contrario, los casos con nefropatías tubulointersticiales suelen presentar poliuria leve por el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que reduce el filtrado ante un aumento de la llegada de cloruro sódico a la mácula densa.

La medición del aclaramiento osmolar (C_{osm})

$$C_{\text{osm}} = \frac{\text{Osm orina (mOsm/kg)} \times \text{Volumen orina (ml l)}}{\text{Osm plasma (mOsm/kg)} \times \text{Tiempo (min)}}$$

y puede ayudar a detectar los casos de diuresis osmótica, siendo altamente sugerente si alcanza valores superiores a $3 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. La excreción osmolar diaria podría ser una alternativa. En adultos, con una dieta occidental, estaría en torno a $700\text{-}900 \text{ mOsm/día}$. Un valor superior sugeriría una poliuria osmótica. Sin embargo, requiere la recogida de una orina de 24 horas, y en niños la excreción osmolar no puede extrapolarse directamente de este valor al cambiar la dieta, especialmente en los primeros años de vida.

El **objetivo inicial** en el estudio será, pues:

- Identificar si existe una verdadera poliuria: recoger orina o pesar pañales durante 2 días

(hospitalizado si no hay fiabilidad o ya está ingresado). Una diuresis menor de 2 l/m²/día (o 3 ml/kg/h en lactantes y 2 ml/kg/h en niños más mayores) descarta la poliuria.

- En caso de existir poliuria, identificar con la historia clínica y un estudio básico inicial los casos claramente compatibles con PP, diuresis osmótica y diuresis acuosa apropiada. Es preferible utilizar el término “polidipsia primaria”, mejor que “potomanía”; no implica ningún juicio *a priori* de índole psiquiátrico, pues existen otras causas no psiquiátricas de PP, como se expone en la **Tabla 2**. Así se reducirá la realización de test innecesarios. Hay que tener en cuenta además que estos test pueden estar contraindicados en pacientes hospitalizados.

Se propone un esquema de estudio inicial (**Figura 1**), basado en datos concretos de la historia clínica y un estudio básico inicial (**Tabla 3**) orientado a valorar la función renal en su conjunto, así como descartar hiperglucemia y otras posibles causas. Obviamente, si la causa es clara por la historia clínica, la analítica podría hacerse más simple y orientada según sospecha.

Clínica sugerente de **polidipsia primaria**:

- Buen desarrollo ponderoestatural.
- No episodios de deshidratación recurrentes.
- Bioquímica plasmática sugerente: creatinina, urea, sodio y úrico en límites bajos de normalidad.
- Ausencia de alteraciones en la función renal y en ecografía renal.

Tabla 3. Pruebas complementarias iniciales en paciente con poliuria confirmada

Bioquímica plasmática (tras ayuno nocturno habitual): glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, úrico, proteínas totales, albúmina, osmolalidad

Gasometría venosa

Orina de 1.ª micción de la mañana (tras ayuno nocturno habitual y, si es posible, habiendo realizado una micción intermedia durante la noche): osmolalidad, sistemático y sedimento

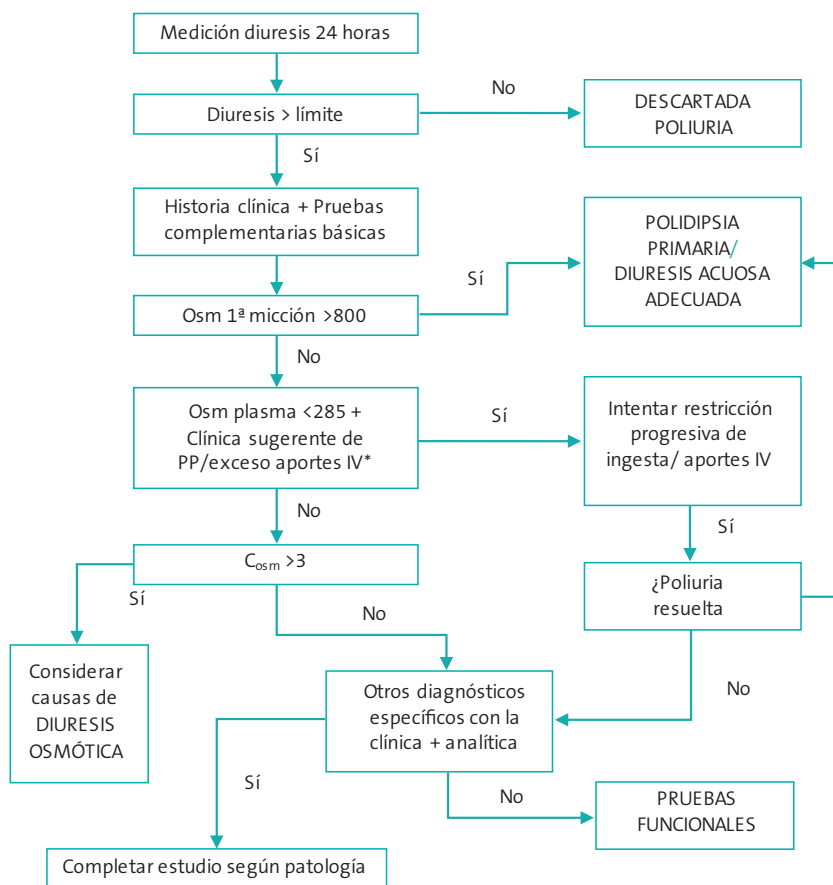
Orina de 24 horas (solicitar en la orina aislada de 1.ª micción si el paciente no es continente): volumen (no si es micción aislada), creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, úrico, proteínas totales, proteinuria tubular (elegir para su análisis aquella proteína disponible en el laboratorio de cada hospital), albúmina, osmolalidad. Añadir urea (sobre todo en paciente hospitalizado por estado catabólico o si hay dieta hiperproteica o aportes exógenos de urea)

Ecografía renal y vías urinarias

4.2. Test funcionales

Siempre es deseable optar por test combinados de restricción hídrica y administración de DDAVP. En primer lugar, la finalización de la restricción hídrica y administración de DDAVP con una osmolalidad plasmática <295 mOsm/kg H₂O impedirá observar la respuesta tubular máxima espontánea, con lo cual el resultado no será válido para su interpretación según la **Figura 2**. Por otro lado, si no se ha alcanzado una osmolalidad urinaria espontánea máxima, esta podría seguir aumentando sin que se deba al efecto de la DDAVP, sino al propio estímulo de la privación, con lo cual también se falsearía el resultado.

La privación se podría hacer ambulatoriamente, aunque puede ser más aconsejable hacerla en un entorno hospitalario para comprobar que se hace correctamente. En los casos de mayor riesgo de deshidratación, se debería hacer siempre en medio hospitalario.

Figura 1. Algoritmo sugerido para la valoración inicial del paciente con poliuria


Estos test estarán contraindicados mientras el paciente presente: inestabilidad hemodinámica, cardiopatía congénita o adquirida con alteración de la función cardiaca, hiponatremia, edemas o deshidratación, administración de líquidos intravenosos y procesos intercurrentes agudos (especialmente aquellos que cursen con fiebre, dolor, náuseas o pérdidas digestivas aumentadas).

La restricción hídrica implica ausencia completa de ingesta de líquidos. Se debe medir el

peso, la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la temperatura al inicio y al final de la prueba, al menos cada 4 horas durante la realización de la prueba y siempre que existan signos de deshidratación, neurológicos o de inestabilidad hemodinámica.

Sería recomendable optar por una **fase de restricción hídrica máxima de 7 horas** si:

- Osmolalidad urinaria < osmolalidad plasmática en estudio basal o en algún episodio

clínico asociado a deshidratación, hipotensión o shock.

- V/FG >3 ml/100 ml FG (en mayores de 1 año; en menores, puede ser tolerable algo mayor).
- Diuresis >3-4 l/m²/día.
- Episodios recurrentes de deshidratación o fallo de medro sin causa establecida.

En estos casos, con mayor riesgo de deshidratación durante la prueba, es prudente canalizar una vía venosa periférica al comienzo, dado que podría ser complicado conseguir un acceso posteriormente. En el resto de los casos, se puede optar por una restricción más prolongada, hasta de 16 horas. En los lactantes es complicado conseguir una restricción hídrica prolongada, pero se debe intentar alargar lo máximo que toleren (generalmente lo marcará la irritabilidad por hambre o sed).

La restricción hídrica se deberá interrumpir si:

- Pérdida de más del 5% de peso.
- Irritabilidad en lactantes, afectación del nivel de conciencia o cualquier otro síntoma neurológico.
- Signos clínicos de deshidratación o hipotensión ortostática.
- Alteración de las constantes vitales: taquicardia, hipotensión, febrícula o fiebre.

Se puede hacer recogida de orina periódicamente para medir osmolalidad siendo también criterios para finalizar la fase de restricción la estabilización del ascenso de la osmolalidad y

el aumento por encima de los 800 mOsm/kg H₂O, indicativo de capacidad de concentración urinaria espontánea conservada.

Al finalizar la restricción hídrica, se hará una determinación analítica que incluirá, al menos, sodio, osmolalidad y ADH en plasma, y osmolalidad en orina.

La administración de suero salino hipertónico (al 3%) es una alternativa a la restricción hídrica o una medida complementaria para elevar la osmolalidad plasmática si no se alcanza con dicha restricción. Se procede a infundir a un ritmo de 0,1 ml/kg/min hasta alcanzar Osm plasmática >295 o Na⁺>145 mEq/l. Respecto a la restricción hídrica aislada, presenta con más frecuencia vértigo, mareos, cefalea y malestar general según algunos artículos, aunque otros sugieren una tolerancia aceptable sin efectos adversos graves.

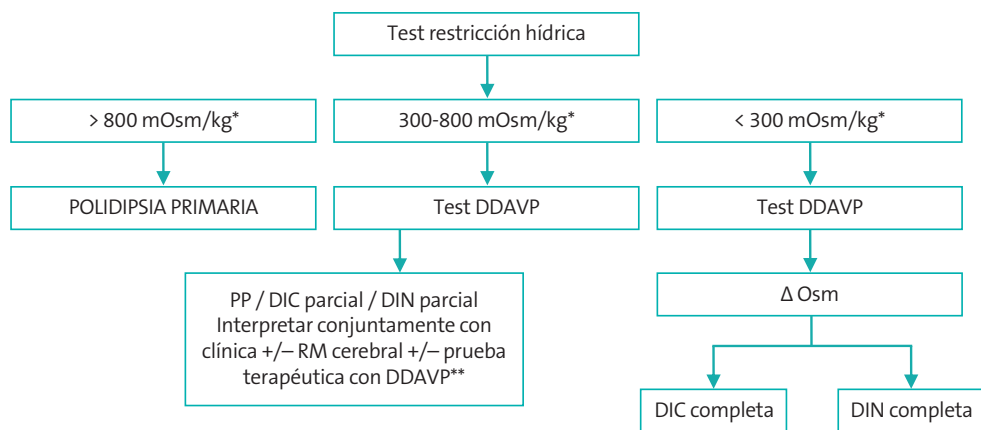
Una vez finalizada la restricción hídrica (con o sin suero salino hipertónico), y tras una micción, se administrará DDAVP intranasal (previa limpieza nasal y fraccionando la administración entre las 2 fosas nasales para mejor absorción), 10 µg en menores de 1 año y 20 µg en mayores (algunos autores indican 10 µg incluso en adultos). Se suele optar por la vía intranasal, pero podría administrarse subcutánea o intravenosa a 0,4 µg/kg, dosis máxima 1 µg en niños, 2 a 4 µg en adultos. Clásicamente los test incluyen la medición de osmolalidad plasmática y urinaria horarias que se podría sustituir por la medición de la densidad urinaria a pie de cama y medición de osmolalidad cuando se estabilizara el ascenso de la densidad urinaria, o en un tiempo máximo de 4-6 horas (límite del efecto de la desmopresina). Durante esta fase, se permitirá la ingesta de líquidos igual al volumen urinario que vaya eliminando.

En el caso de los lactantes más pequeños, dadas las limitaciones para hacer restricción hídrica prolongada y la alta sospecha de DIN, podría recurrirse directamente a un test de concentración con DDAVP, teniendo en cuenta las limitaciones en la interpretación que esto puede suponer, según lo descrito anteriormente. Tras recoger una primera orina (se suele recoger por bolsa, evitando el sondaje), se administra DDAVP y se recogen las micciones realizadas en las siguientes 5 horas, debiendo prolongar el test hasta 3 micciones si no se hubieran producido. Se restringirá la ingesta a la mitad de sus tomas

habituales desde 3 horas antes hasta 12 horas después de la medicación.

La interpretación de los resultados se resume en la **Figura 2**. Los resultados de ADH son auxiliares. En DIC completa, no aumentará ante el estímulo de osmolalidad en plasma elevada (a partir de 290 mOsm/kg H₂O). En polidipsia primaria, el aumento podría ser menor del normal por hiporregulación ante un plasma crónicamente con baja tonicidad. La interpretación de los valores de ADH en plasma es difícil en situaciones intermedias.

Figura 2. Algoritmo sugerido para interpretar los test funcionales de restricción hídrica y DDAVP



*Los valores absolutos y porcentuales son simplificaciones aproximadas a partir de los resultados de estudios. En lactantes < 1 año, la Osm₀ máxima es menor, oscila desde 543 ± 50 mOsm/kg H₂O al nacer hasta 864 ± 148 mOsm/kg H₂O al año de vida.

**Datos orientativos:

- Polidipsia primaria: trastornos psiquiátricos o de personalidad, síntomas fluctuantes, desarrollo gradual de poliuria, respuesta variable a DDAVP (normalmente Δ Osm < 9%), hiponatremia con DDAVP, RM hipófisis posterior hiperintensa (normal) en T1 con tallo hipofisario normal.
- DIC parcial: antecedente personal de trauma o cirugía cerebral, antecedente familiar de DI, inicio reciente de síntomas, necesidad constante de líquidos nocturna, preferencia por líquidos fríos, ausencia de señal hiperintensa en RM de hipófisis posterior con tallo engrosado, Δ Osm urinaria hasta 50% con DDAVP, mejoría clínica con DDAVP sin hiponatremia.
- DIN parcial: trastornos electrolíticos (hipercalcemia, hipopotasemia), tratamiento con toxicidad tubulointersticial, ausencia de respuesta a DDAVP, RM de hipófisis como en PP.

Los estudios genéticos pueden completar la valoración, en el caso de que sea compatible con DI central o nefrogénica de causa no aclarada. Tienen fines investigadores y diagnósticos en casos dudosos, aunque sin una firme finalidad terapéutica por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Barakat AY. Appendix I. En: Renal Disease in Children. Clinical Evaluation and Diagnosis. Barakat AY (ed.). Nueva York: Springer-Verlag; 1990.
- Bichet DG. Evaluation of patients with polyuria. En UpToDate [en línea] [consultado en 10/2020]. Disponible en www.uptodate.com. Última actualización octubre 2020.
- Fenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3426-3437.
- Gallego N, Rodrigo D. Poliuria y polidipsia. En: Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; 2008.
- García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Capítulo 4: Pruebas funcionales renales. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B (eds). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Ed. Grupo Aula Médica; 2006.
- Grandone A, Marzuillo P, Patti G, Perrotta S, Maghnie M. Changing the diagnostic approach to diabetes insipidus: the role of copeptin. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7 Supp 8. doi:10.21037/atm.2019.11.80.
- Jakes AD, Bhandari S. Investigating polyuria. *BMJ*. 2013;347:f 6772.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
- Lidner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2013;28, 216. e11–216.e20.
- Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2009;104(3):141-145.
- Rose BD, Post TW. Capítulo 9: Regulación de la osmolalidad plasmática. Capítulo 24: situaciones de hiperosmolalidad-hipernatremia. En: Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5.ª ed. Madrid: Ed. Marbán libros SL; 2005.
- Sam R, Feizi I. Understanding Hyponatremia. *Am J Nephrol*. 2012;36:97-104.
- Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jun;88(6):873-879.
- Van der Watt G, Omar F, Brink A, McCulloch M. Capítulo 21: Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S. (eds.). *Pediatric Nephrology*. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
- Weitzmann R, Kleeman CR. Water Metabolism and the Neurohypophyseal Hormones. En: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. Maxwell MH, Kleeman CR (eds.). Nueva York: McGraw Hill; 1980.

Infección de las vías urinarias en la infancia

Juan David González Rodríguez⁽¹⁾, M.^a Luisa Justa Roldán⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

*En memoria del doctor Luis Miguel Rodríguez Fernández,
digno ejemplo en la vida y en la profesión.*

González Rodríguez JD, Justa Roldán MJ. Infección de las vías urinarias en la infancia.
Protoc diagn ter pediátr. 2022;1:103-29.



RESUMEN

La infección urinaria es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia y aunque el pronóstico es favorable en un alto porcentaje de casos, es necesario identificar a aquellos pacientes con riesgo de daño renal. Por tanto, es importante la sospecha clínica para un diagnóstico adecuado y tratamiento precoces, lo que resulta más relevante en niños no continentales, como consecuencia de la sintomatología inespecífica y la ausencia de métodos diagnósticos no invasivos fiables.

En las últimas décadas, se han producido profundos cambios en el manejo de esta patología, a partir de estudios que cuestionaban la eficacia de las estrategias para prevenir el daño renal y la evolución posterior a enfermedad renal crónica, muy poco probable en ausencia de daño estructural renal. Actualmente, no se recomienda el tratamiento de la bacteriuria asintomática, por lo que no deben realizarse estudios de orina durante el tratamiento o tras su finalización si la evolución clínica es favorable. Por otro lado, el uso de profilaxis antibiótica en la mayoría de los pacientes no solo no previene la tasa de recurrencia, sino que aumenta la resistencia de los gérmenes. Tampoco se recomienda realizar una cistografía en la mayoría de los niños que han presentado un episodio de infección urinaria febril. No obstante, a pesar de que se cuenta con múltiples documentos de consenso y guías de práctica clínica, todavía existe una gran variabilidad clínica en el manejo y aún faltan estudios de calidad metodológica que permitan establecer pautas incontestables en muchos aspectos de esta patología pediátrica tan común.

Palabras clave: infección urinaria, pielonefritis aguda, cistitis, leucocituria, cicatrices renales, diagnóstico, tratamiento, niños.

Urinary tract infections in children

ABSTRACT

Urinary tract infections in children are among the most common bacterial infections in childhood. It's necessary to identify those patients at risk of kidney damage, although the prognosis is favorable in most cases. Therefore, prompt diagnosis and treatment are important for the prevention of acute and chronic complications. This is more meaningful in non-toilet-trained children, as a consequence of nonspecific symptoms and the absence of reliable non-invasive diagnostic tests.

The management of children who have had a urinary tract infection has developed markedly over the past decade. Present guidelines from many parts of the world have questioned the efficacy of strategies to prevent kidney damage. Most children with first febrile urinary tract infection do not need a voiding cystourethrogram and long-term antibiotic prophylaxis is used selectively in high-risk patients. Treatment of asymptomatic bacteriuria is also not recommended. However, there is still an international debate to determine about optimal approaches to the assessment of initial febrile urinary tract infections and subsequent interventions for them.

Key words: urinary tract infections, acute pyelonephritis, cystitis, leucocyturia, renal scarring, diagnosis, treatment, children.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

La infección urinaria (IU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría, siendo más frecuente en varones en los primeros 3-6 meses de vida, mientras que el 80% de las IU en niñas se producen a partir del año de vida. Además de por la edad y el sexo, la situación clínica del paciente también influye en la prevalencia, así en los menores de 2 meses con fiebre sin foco el riesgo de infección urinaria oscila entre el 2 y el 20% de los pacientes, mientras que en aquellos en edad escolar con fiebre o síntomas miccionales puede llegar al 8%. En

cuanto a la prevalencia de IU de acuerdo con la raza, diversos estudios muestran una menor prevalencia en afroamericanos, por causas no aclaradas. Se han descrito tasas de recurrencia de hasta el 10-15% en los primeros 6-12 meses tras el episodio inicial, especialmente en lactantes menores de un año y en caso de patología malformativa, siendo el reflujo vesicoureteral (RVU) la más frecuentemente asociada. Por otro lado, la afectación renal aguda se produce en el 60% de los niños y niñas con IU febril, con riesgo global de afectación cicatricial hasta en el 10-15% de los pacientes y, en menor proporción y según el grado de afectación, hipertensión arterial (HTA), proteinuria y progresión del daño renal¹⁻⁶.

1.2. Definición y clasificación

Conceptualmente la IU es una entidad clínica que implica el crecimiento de gérmenes en la vía urinaria, asociada a sintomatología clínica compatible, debiendo distinguirse de la bacteriuria asintomática (BA), que no presenta síntomas. Generalmente la infección se produce por bacterias que provienen de la flora fecal, siendo la *Escherichia coli* el principal agente a cualquier edad^{1-5,7}.

Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar la IU sintomática en aquella que afecta al parénquima renal (pielonefritis aguda) y la que no lo hace (infección urinaria de vías bajas o cistitis). En la práctica clínica, es frecuente utilizar el término de infección urinaria febril para hacer referencia a la pielonefritis aguda (PNA), aunque esto no significa necesariamente que la IU febril vaya acompañada de afectación renal. Finalmente, se considera que una IU es **recurrente** si se producen dos o más episodios de PNA, un episodio de PNA y uno o más de cistitis, o tres episodios o más de cistitis durante un año. Tras cada episodio, el intervalo para diferenciar una reinfección debería ser de 2 semanas. Finalmente, debería considerarse una IU como **atípica** si el paciente asocia sepsis, masa abdominal o vesical, chorro urinario alterado, aumento de creatinina plasmática, falta de respuesta al tratamiento tras 48 - 72 horas y las IU por microorganismo diferente a *Escherichia coli*^{1-5,7}.

1.3. Etiopatogenia

La vía habitual de llegada de microorganismos al aparato urinario es la ascendente, a partir de gérmenes del intestino que colonizan la uretra o la zona perineal, salvo circunstancias

concretas en las que puede producirse por vía hematógena. La patogenia de la IU es compleja y existen múltiples factores (bacterianos, inmunológicos, anatómicos, urodinámicos, genéticos, etc.) que pueden influir en la localización, curso y pronóstico de la misma, si bien el vaciamiento vesical frecuente y completo constituye el principal mecanismo de defensa frente a la IU. Actualmente se acepta la existencia de una predisposición individual y genética a padecer una IU, existiendo polimorfismos que condicionan mayor susceptibilidad para presentar IU recurrente y daño renal como consecuencia del proceso inflamatorio local. En base a la interrelación entre la capacidad defensiva del huésped y la virulencia bacteriana, la IU se manifestará de forma más o menos grave^{1,3-6,8-9}.

1.4. Factores de riesgo

Además de la susceptibilidad individual, se consideran factores de riesgo para presentar IU: las anomalías morfológicas de la vía urinaria que favorecen el enlentecimiento del flujo, incluyendo el RVU dilatado, la fimosis en lactantes varones y la fusión de labios en las niñas, la disfunción miccional y el estreñimiento, la vejiga neurógena, la instrumentación de la vía urinaria y la nefrourolitiasis, así como la actividad sexual en mujeres adolescentes. Por otro lado, en algunos trabajos se evidencia el factor protector de la lactancia materna prolongada durante más de 6 meses. Finalmente, como factores de riesgo para la presencia de daño renal permanente se encuentran: la presencia de RVU de alto grado, la IU recurrente, la disfunción vesicointestinal y el retraso del inicio del tratamiento por encima de 48-72 horas. En cuanto a la edad y sexo de los niños existen datos discordantes, aunque estudios recientes

muestran una mayor incidencia de cicatrices renales en niños mayores. Finalmente, aunque de modo menos significativo, se han asociado con cicatrices renales la fiebre elevada, la elevación importante de reactantes de fase aguda, las alteraciones en la ecografía realizada tras la IU y la presencia de gérmenes diferentes a *Escherichia coli*^{1,3,4-7,10}.

2. DIAGNÓSTICO (Figura 1)

2.1. Evaluación y sospecha clínica

2.1.1. Anamnesis

En todos los niños con sospecha de infección urinaria debe recogerse, por tanto, información sobre los siguientes factores de riesgo de IU y/o de patología subyacente:

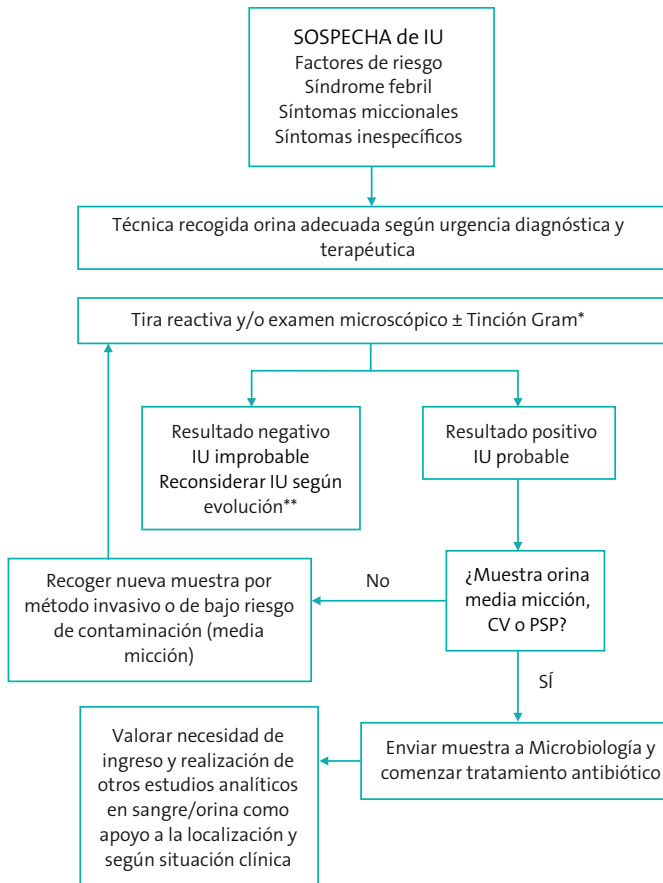
- Historia familiar de RVU, litiasis renal o de enfermedad renal crónica.
- Diagnóstico prenatal de malformación nefrourológica o dilatación de la vía urinaria.
- Historia sugerente de IU previa o IU previa confirmada.
- Episodios recurrentes de fiebre de causa desconocida.
- Disfunción vesicointestinal.
- Actividad sexual en adolescentes.
- Retraso pondoestatural.
- Flujo urinario escaso y/o distensión vesical.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

Las formas de presentación clínica dependen de la edad. En los niños en fase preverbal los síntomas son muy inespecíficos, siendo la fiebre sin foco la manifestación clínica más frecuente en esta época de la vida. Pero la prevalencia de IU en los lactantes febriles es baja, aumentando su probabilidad una temperatura mayor de 39 °C o de duración superior a 48 horas, el sexo femenino o la ausencia de circuncisión en el varón, o bien la inexistencia de un foco aparente de la fiebre. En cualquier caso, la IU es la causa más frecuente de infección bacteriana potencialmente grave en lactantes y el riesgo de bacteriemia asociada ocurre de forma global en el 4-9%, siendo más frecuente en menores de 3 meses y en aquellos con patología renal obstructiva asociada y/o RVU. En cambio, el riesgo de meningitis es muy bajo, sobre todo en los mayores de 21 días, por lo que una aproximación secuencial en la realización de otras exploraciones complementarias resulta segura y eficiente^{1-2,4-5,7,11-15}.

Por otro lado, en los niños que tienen más de dos años, la mayoría de los síntomas son referidos al sistema urinario y al abdomen, como disuria, urgencia miccional, cambios en la continencia y dolor abdominal o en el flanco, por lo que la sospecha clínica resulta más sencilla. La asociación de fiebre, dolor en la fosa renal, malestar general y/o escalofríos son sugerentes de pielonefritis^{1-2,4-5,7,11-12,14}.

En cualquier caso, el diagnóstico de IU no puede fundamentarse únicamente en sus formas de presentación clínica, por la baja capacidad discriminativa a cualquier edad, siendo preciso la confirmación analítica en caso de sospecha clínica (**Tabla 1**)^{1-2,4-5,7,11-15}.

Figura 1. Diagnóstico de confirmación de la IU


IU: infección urinaria. **PSP:** punción suprapúbica. **CV:** cateterismo vesical.

* Siempre que sea posible, se recomienda realizar una tinción de Gram para orientar el tratamiento empírico inicial en menores de 3 meses y en pacientes con malformación de la vía urinaria. Podría obviarse su realización ante la presencia de nitritos en una orina recién emitida.

** La ausencia de alteraciones no permite descartar la existencia de IU. Valorar según evolución, escenario clínico y antecedentes.

También ha de tenerse en cuenta que la existencia de otro posible foco de la fiebre en el lactante pequeño no descarta la coexistencia de una IU, aunque sí disminuye su probabilidad y deberá individualizarse cada caso para evitar un sobrediagnóstico. Las recomendaciones

más extendidas, con diversos matices, sugieren el despistaje de IU en lactantes con fiebre que cumplan las siguientes características: menores de 3 meses con $\geq 38^\circ\text{C}$, niños 3-12 meses con fiebre sin foco (FSF) y temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$, niñas 3-24 meses con FSF $\geq 39^\circ\text{C}$, así como y

Tabla 1. Signos y síntomas presentes en lactantes y niños con IU

Grupos de edad		Más frecuente	Menos frecuente
Lactantes <3 meses		Fiebre Vómitos Letargia Irritabilidad	Dolor abdominal Ictericia Hematuria Orina maloliente
Resto de niños	Preverbal	Fiebre	Dolor abdominal o en el flanco Vómitos Pérdida de apetito
	Verbal	Frecuencia Disuria	Letargia Irritabilidad Hematuria Orina maloliente Fallo de medro
		Micción disfuncional Cambios en la continencia Dolor abdominal o en el flanco	Fiebre Malestar Vómitos Hematuria Orina maloliente Orina turbia
Cualquier niño puede presentar sepsis urinaria, pero es más común en lactantes. Fiebre se define como temperatura >38 °C.			

* GPC de IU de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP)⁵.

aun no cumpliendo las condiciones previas, en lactantes con patología renal de base o antecedentes de IU previa y lactantes con FSF de varios días de evolución, sobre todo en niñas^{2,5,7,12-15}.

Recientemente, Shaikh y colaboradores publicaron con la Universidad de Pittsburgh (<https://uticalc.pitt.edu>) una regla de predicción clínica que estima el riesgo de IU en lactantes febriles entre 2 y 23 meses sin malformaciones urinarias conocidas, mediante el análisis de 5 variables clínicas, sugiriendo la realización de un estudio urinario en este grupo de población cuando la probabilidad preprueba es $\geq 2\%$, permitiendo una reducción en el número de estudios solicitados, así como un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico¹⁶.

2.1.3. Exploración física

Además de una exploración general, en la valoración de los niños con sospecha de IU deben constar expresamente la palpación abdominal en busca de fecalomas, masa vesical o renal, la presencia de dolor por puño-percusión, la exploración de la zona lumbar y la exploración de los genitales externos (balanitis, fimosis, vulvovaginitis, fusión de labios, etc.). Además, es importante recoger los valores antropométricos y de presión arterial, con sus percentiles ajustados al sexo, edad y talla, ya que tanto el retraso de crecimiento como la hipertensión arterial pueden indicar daño renal crónico congénito o asociado a IU recurrente^{1-2,4-5,11-12,14}.

2.2. Diagnóstico biológico

La IU se define clásicamente como la combinación de un crecimiento significativo de microorganismos en orina junto a clínica compatible y la presencia de una reacción inflamatoria (leucocituria). Por tanto, el diagnóstico de sospecha se basa en los datos clínicos y en los resultados del análisis de orina inmediato, que ayudan a decidir el inicio precoz del tratamiento antibiótico en espera del urocultivo, prueba definitiva para el diagnóstico. El método de recogida de la orina, por tanto, es fundamental para realizar un diagnóstico fiable que permita el tratamiento y seguimiento correcto de los pacientes con riesgo de daño renal y evite un tratamiento y seguimiento innecesarios en el resto de los pacientes^{2-5,7,11-12,14-15,17-18}.

2.2.1. Método de recogida de la orina

El chorro miccional medio limpio es la técnica de elección para recoger la orina en niños continentales. En los niños no continentales y con buen estado general, la recogida al “acecho” tiene indicadores de validez similares al chorro miccional y debería utilizarse, por tanto, incluso antes que la bolsa adhesiva perineal. En los lactantes más pequeños, podemos aumentar el éxito en la obtención de muestra si se utilizan maniobras de estimulación con gasas empapadas en líquido frío o mediante compresiones digitales rítmicas del área suprapúbica y lumbosacra^{1,2,11,14,17,19}.

No obstante, en nuestro medio, la bolsa adhesiva constituye el principal método usado para la recogida inicial en niños no continentales con buen estado general, y aunque un resultado negativo no precisa confirmación (valor pre-

dictivo negativo [VPN] 96-100%), un resultado positivo obliga a la confirmación mediante un método con bajo riesgo de contaminación o invasivo, como el cateterismo vesical o la punción suprapúbica, especialmente en niños no circuncidados donde el prepucio redundante puede favorecer la retención de orina y la colonización bacteriana por gérmenes Gram negativos, ocurriendo una situación similar en niñas con reflujo vaginal^{1,2,5,7,11-12,14,17-18,20}.

En aquellos niños que requieren diagnóstico y/o tratamiento inmediato por su situación clínica, es necesario emplear un método de recogida rápido y con riesgo mínimo de contaminación: cateterismo vesical o punción suprapúbica²¹. En caso de realizar el sondaje vesical, debe rechazarse la primera orina para minimizar el riesgo de contaminación.

En la **Tabla 2** se resumen las características de los distintos métodos de recogida de la orina y el número de colonias necesario para considerar positivos los urocultivos en función del método elegido. Las compresas estériles, empleadas en otros países, apenas son utilizadas en nuestro medio^{1,2,5,7,11-12,14,17-18}.

2.2.2. Conservación y transporte de la muestra de orina

No debería demorarse el procesamiento de la orina tras su recogida para no afectar el crecimiento bacteriano. Si esto no fuera posible, la muestra utilizada para detectar bacteriuria debe ser refrigerada inmediatamente, un máximo de 24 horas. Si fuera imposible la refrigeración, pueden emplearse conservantes, pero en ese caso algunos parámetros del perfil urinario, como los nitritos, no son valorables^{2,5,7,18}.

Tabla 2. Métodos de recogida de la orina. Ventajas, inconvenientes e indicaciones

	Urocultivo positivo	Ventajas	Inconvenientes	Indicación
Chorro miccional medio limpio	≥ 50 000-100 000 UFC/ml de un germen ^a	Aceptables indicadores de validez diagnóstica No invasivo Sencillo	Riesgo de contaminación dependiente de higiene y medidas de limpieza	Todos los niños continentales ^b
Bolsa adhesiva	No se recomienda como método de recogida de urocultivo	No invasivo Sencillo	Tasa de falsos positivos muy elevada (50-60%) Necesita confirmación si el resultado es positivo	Útil como cribado inicial en situaciones no urgentes en niños no continentales ^b
Cateterismo vesical	10 000 UFC/ml de un germen ^a	Alta sensibilidad y muy específico	Invasivo Riesgo de trauma uretral Cierta riesgo de contaminación	Método de confirmación en niños no continentales y método inicial en situaciones urgentes ^c
Punción suprapúbica	Cualquier crecimiento de gérmenes	Técnica de referencia	Invasiva Éxito variable (30-70%) Idealmente precisa control ecográfico	Método de confirmación en niños no continentales y método inicial en situaciones urgentes ^c

^a Es posible el diagnóstico con menor recuento bacteriano en situaciones con alta verosimilitud.

^b Sería deseable la recogida “al aseo” como método de confirmación o método inicial en niños no continentales y situaciones no urgentes, con indicadores de validez similares al chorro miccional medio limpio.

^c Dependiendo de disponibilidad, habilidades técnicas, edad y situación del paciente (dificultad para el cateterismo por cirugía previa, imposibilidad de visualizar la uretra por fimosis puntiforme o sinequia vulvar importante, etc.).

2.2.3. Análisis de la orina

Los resultados de algunas determinaciones realizadas de forma rápida en la orina aumentan o disminuyen la probabilidad de diagnosticar una IU establecida mediante la sospecha clínica y ayudan a decidir si es necesario iniciar precozmente el tratamiento antibiótico, aunque es posible que en ocasiones se inicie tratamiento de forma innecesaria en pacientes con leucocituria febril y/o en portadores de BA que presenten un proceso intercurrente febril de otra naturaleza. Por otro lado, la ausencia de alteraciones no permite descartar la existencia de IU, sobre todo en fases precoces, por lo que será preciso analizar individualmente cada caso según escenario clínico, evolución y

antecedentes. En la **Tabla 3** se presenta la actitud recomendada según los hallazgos en la tira reactiva en niños con sospecha clínica de IU^{1-5,7,11-12,14-15,18}.

- **Tira reactiva.** Tienen utilidad para el diagnóstico la positividad de los nitritos (cociente de probabilidad positivo [CPP] >10) y de la esterase leucocitaria, con un CPP entre 5 y 20, según la intensidad de la leucocituria (trazas/+ o ++/+++). La presencia combinada de ambos parámetros aumenta mucho la probabilidad de que el urocultivo realizado con dicha orina sea positivo (CPP >20), mientras que su ausencia simultánea reduce mucho esa probabilidad (cociente de probabilidad negativo [CPN] <0,20). Debe tenerse en cuenta

Tabla 3. Hallazgos en la tira reactiva y actitud recomendada en paciente **sintomático**

Tira reactiva	Sospecha diagnóstica
Nitritos (+) y EL (+)	IU muy probable -tratamiento antibiótico tras urocultivo
Nitritos (+) y EL (-)	IU Probable -tratamiento antibiótico tras urocultivo
Nitritos (-) y EL (+)	Puede ser IU o no^a manejo basado en el juicio clínico
Nitritos y EL (-)	IU improbable^b -no tratamiento antibiótico

EL: esterasa leucocitaria.

^a Valorar intensidad de la leucocituria y datos clínicos.

^b Reconsiderar IU según evolución, escenario clínico y antecedentes.

ta que el test de nitritos indica la capacidad bacteriana de reducir los nitratos urinarios procedentes de la alimentación en nitritos (capacidad que presentan la mayoría de los gérmenes gramnegativos) y que puede precisar un tiempo de permanencia de la orina en la vejiga de hasta 3 o 4 horas. Además, los lactantes alimentados solo con leche pueden tener muy baja eliminación de nitratos, así como una mayor dilución de la orina, lo que aumenta la tasa de falsos negativos.

- **Examen microscópico del sedimento urinario.** La presencia de bacterias en el sedimento, especialmente si se utiliza la tinción de Gram, tiene un CPP >10 para el diagnóstico de IU, mientras que la observación de piuria (>5 leucocitos por campo en orina centrifugada o >10 leuc/mm³ en orina no centrifugada) tiene un CPP >6. La presencia combinada de ambos hallazgos (bacteriuria y piuria) alcanza un CPP >20. En el sedimento, además, se pueden encontrar hematíes, en pequeña cantidad o incluso abundantes,

con franca hematuria macroscópica y, en ocasiones, acompañarse de proteinuria en distinto grado.

Las tiras reactivas ofrecen la misma validez que el análisis microscópico, incluso en niños pequeños²². Aunque el examen en fresco para valorar la presencia de bacterias pudiera tener ciertas ventajas en los niños pequeños, por la baja sensibilidad ya comentada de los nitritos, en realidad el examen microscópico necesita personal entrenado. Por otro lado, la microscopia automatizada usada en algunos laboratorios presenta menor exactitud para valorar la presencia de bacterias¹². Además, algunos autores recomiendan utilizar puntos de corte diferentes en orinas centrifugadas para aumentar su rentabilidad diagnóstica: 3 leuc/campo en orinas diluidas (densidad <1,015) y 6 leuc/campo en orinas concentradas (densidad ≥1,015)^{12,23}. Por otro lado, hay que tener en cuenta que gérmenes como *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* o *Pseudomonas spp.* pueden ser causantes de IU con baja respuesta inflamatoria inicial y, por tanto, sin que se objetive leucocituria significativa²⁴. Además, un metaanálisis reciente establece una prevalencia baja de BA y, en cualquier caso, menor que la de la propia IU en el lactante febril, lo que sugiere un infradiagnóstico de verdaderas IU, que no asocian leucocituria, y la necesidad de redefinir la sospecha diagnóstica de la IU²⁵. Otro reciente estudio encuentra afectación renal sugestiva de PNA en el 50% de niños con bacteriuria, pero sin piuria²⁶. La herramienta UTicalc, antes mencionada, incluye en su modelo predictivo la presencia de trazas de leucocituria y, tras el análisis de diversas variables analíticas de la tira y/o el sedimento, sugiere la realización de un urocultivo y el inicio de antibiototerapia empírica cuando la probabilidad posprueba es ≥5%¹⁶.

En cualquier caso, también debe tenerse en cuenta que la leucocituria aislada no es diagnóstico de IU, pudiendo objetivar leucocitos en orina en uropatía sin infección, fiebre, deshidratación, apendicitis, cristaluria, litiasis o vulvovaginitis, así como en enfermedades sistémicas como la enfermedad de Kawasaki o patología autoinmune^{1-5,7,12,18}.

En la actualidad, diversos trabajos analizan biomarcadores urinarios como nuevos métodos diagnósticos de IU en el niño, que podrían llegar a tener relevancia clínica en un futuro, aunque de momento se hallan en el campo de la investigación²⁷.

2.2.4. Urocultivo

Es la prueba definitiva para el diagnóstico de IU, orientando el tratamiento definitivo según antibiograma, por lo que siempre se recomienda su realización en caso de sospecha clínica, incluso si existe discordancia con los hallazgos de la tira reactiva, ya que una tira negativa no descarta completamente la existencia de una IU^{5,7,23-24}. En el pasado, dadas las limitaciones de validez que se le atribuían a la tira reactiva en los menores de 3 meses, siempre se recomendaba realizar un urocultivo independientemente del resultado, pero en la actualidad no parece coherente mantener esa práctica, individualizando cada caso según escenario clínico y antecedentes²².

Las muestras de orina pueden presentar cierto grado de contaminación bacteriana, por lo que la interpretación del urocultivo se hará mediante el recuento de colonias y los valores de significación según el método de recogida utilizado (**Tabla 2**), aunque es posible el diag-

nóstico de IU con menores recuentos bacterianos si los síntomas y el resto de datos apoyan el diagnóstico²⁸⁻²⁹. Además, son causas posibles de urocultivo negativo la ingesta previa de antibiótico (una sola dosis puede ser suficiente para negativizarlo), la presencia de orinas diluidas o micciones frecuentes (algo común en niños más pequeños), así como el que la IU esté causada por gérmenes anaerobios o de lento crecimiento y la existencia de obstrucción urinaria o IU complicada (nefronía lobar y/o absceso renal)^{1,2,5,7,11-12,14-15,17-18}.

3. DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

La localización de la infección (pielonefritis versus infección de vías bajas) tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, ya que solo la infección del parénquima renal, que se produce en el 60% de los niños con IU febril, puede ocasionar un daño cicatricial permanente que comprometa el funcionalismo renal a largo plazo. Actualmente la afectación de la gammagrafía renal en fase aguda se considera el patrón de referencia para establecer la presencia de una PNA, aunque su indicación se reserva a casos de diagnóstico incierto o de mala evolución. Aunque los síntomas de enfermedad general son más frecuentes en PNA, también pueden encontrarse en ausencia de lesiones parenquimatosas. Esto es especialmente cierto en los niños no continentes, donde el número de infecciones de vías bajas febriles es elevado^{1-2,5,7,14,30}.

No obstante, puede sospecharse daño renal agudo ante la presencia de fiebre mayor de 38,5 °C, sobre todo si se acompaña de afectación del estado general o se objetiva elevación

de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva y procalcitonina, especialmente de esta última^{2-5,12,30}. Además, también se ha asociado con PNA la alteración transitoria de la capacidad de concentración de la orina, analizada mediante estímulo con dieta seca o con desmopresina³¹. Un valor de PCT >0,5 ng/ml eleva la probabilidad posprueba de PNA al 84%, y una PCR <20 mg/l baja la probabilidad posprueba al 20%³². Por tanto, la principal rentabilidad diagnóstica de estos marcadores radica en su uso aislado o combinado para descartar o hacer improbable una PNA (CPN <0,1) si se evidencia PCR <20 mg/l, PCT <0,5 ng/ml, IL-6 en suero <4 pg/ml o una osmolalidad urinaria máxima normal²⁻⁵.

Si bien los estudios analíticos nos ayudan al diagnóstico de localización de la IU, su realización de forma rutinaria no es imprescindible para el manejo y tratamiento de la misma, aunque sí deberían realizarse en caso de ingreso hospitalario, mala evolución o ante factores de riesgo de daño renal o evolución clínica desfavorable, como infecciones urinarias de repetición, alteración ecográfica prenatal de la vía urinaria, fiebre elevada, probabilidad de germen no habitual (antibioticoterapia u hospitalización reciente, uso de profilaxis antibiótica, cateterismo, etc.), añadiendo en estos casos, además de los reactantes de fase aguda, un hemograma y una bioquímica básica con urea, creatinina e iones, así como un hemocultivo en lactantes menores de 3 meses y en pacientes con afectación del estado general, inmunodeficiencia o uropatía significativa conocida. Una adecuada evaluación de la función renal nos ayudará en la toma de decisiones terapéuticas, evitando o ajustando las dosis de fármacos o antibióticos con mayor nefrotoxicidad, y nos permitirá valorar

un pseudohipoaldosteronismo secundario, descrito en pacientes con IU y uropatía de base^{2,5,7,11-13,30}.

4. ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO

4.1. Microorganismos responsables de IU

El germen más frecuentemente implicado en la producción de IU en niños es *Escherichia coli*, con una prevalencia entre el 60-80% en los estudios epidemiológicos realizados en España. El resto de los microorganismos son menos comunes, aunque se incrementa su probabilidad en pacientes con exposición previa a antibióticos, instrumentación de la vía urinaria, uso de profilaxis antibiótica y anomalías de la vía urinaria^{5,7}.

Dentro de este grupo de IU atípicas, destacan aquellas producidas por *Proteus mirabilis* (6-10%) y *Klebsiella pneumoniae* (3-5%) y, en mucha menor proporción, por otras enterobacterias como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*. Entre los gérmenes grampositivos, destacan *Enterococcus spp.* en lactantes menores de 3 meses y en niños con enfermedad nefrourológica, así como *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres adolescentes con IU no complicada. Por otro lado, los virus tienen un escaso papel como causa de infecciones, aunque el adenovirus y el virus BK son causa frecuente de cuadros de cistitis hemorrágica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos^{5,7,33}.

En un reciente estudio multicéntrico europeo, realizado en menores de 24 meses con IU, se evidencia un alarmante aumento de gérmenes

como *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.* y *Pseudomonas spp.*, tanto a nivel hospitalario como comunitario³⁴.

4.2. Tratamiento antibiótico

Los objetivos del tratamiento son la erradicación de los gérmenes, el alivio de los síntomas y la prevención o reducción del daño renal.

4.2.1. Inicio del tratamiento

Se recomienda que los niños con diagnóstico de presunción de IU sean empíricamente tratados con antibióticos después de que haya sido obtenida una muestra apropiada para cultivo. Un tratamiento precoz con antibióticos puede reducir la incidencia de complicaciones y de cicatrices renales. Niños sin fiebre, con buen estado general y con exámenes de laboratorio equívocos pueden ser observados clínicamente sin tratamiento hasta que se conozca el resultado del urocultivo. La BA no debe ser tratada con antibióticos, dado que su tratamiento no disminuye el riesgo de daño renal ni de aparición de IU, pudiendo incrementarlo por el cambio de flora intestinal y selección de gérmenes patógenos^{1,3-5,7,11,14-15,17-18,30,35}.

4.2.2. Vía de administración

La mayoría de los niños pueden tratarse de forma ambulatoria por vía oral, aunque deben ser reevaluados clínicamente en 48 horas. Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento antibiótico oral de un niño o de una niña con infección urinaria febril es tan eficaz como el tratamiento endovenoso en cuanto al control clínico y bacteriológico de la infección en fase aguda y en cuanto a la protección frente a la aparición de cicatrices

renales, aunque no hay datos suficientes para extrapolar estos resultados a niños menores de 1-2 meses y aquellos con RVU dilatado (grados III-V)^{1,3-5,7-8,11,14-15,17-18,30,36}.

Se elegirá la vía parenteral en los niños con afectación del estado general o que no toleran la vía oral, así como en aquellos que cumplan criterios de ingreso, completándose el tratamiento por vía oral cuando el estado clínico del paciente lo permita, habitualmente tras el control de la fiebre en 48-72 horas. Este tratamiento secuencial se ha demostrado seguro y eficaz incluso en menores de 2 meses con IU y bacteriemia^{1,3-5,7-8,11,14-15,17-18,30,37}.

4.2.3. Duración del tratamiento

La duración total recomendada del tratamiento antibiótico de una IU febril no complicada es de 7-10 días, pudiendo prolongarse a 2 semanas en menores de 3 meses y hasta 3 semanas en caso de complicaciones (nefronía lobar y absceso renal) o mala evolución. En espera de los resultados de nuevos estudios en fase de desarrollo, pautas cortas de tratamiento de 3-5 días de duración serían únicamente aceptables en niños con IU de vías bajas (cistitis) no complicada y sin fiebre, salvo en menores de 2 años o episodios recidivantes, donde se recomiendan pautas más largas. En cistitis no complicada, también pueden valorarse las pautas con monodosis (fosfomicina-trometamol) en niñas mayores de 12 años^{1,3,5,7-8,11,14-15,17-18,30,38}.

4.2.4. Fármacos de elección

La decisión final sobre el tratamiento indicado en cada paciente debe estar basada en los resultados del urocultivo y del antibiograma.

La elección del tratamiento empírico de la IU deberá apoyarse en las características individuales de cada paciente, en el conocimiento de que las enterobacterias son los microorganismos más frecuentemente implicados y en la información sobre las resistencias locales, evitando aquellos antimicrobianos que presenten unas resistencias $\geq 15\%$. Si no se produce mejoría clínica tras 48-72 horas de tratamiento antibiótico, debe reevaluarse la eficacia de este, siendo recomendable la recogida de un nuevo urocultivo^{5,7-8,11,14,17-18,30,39}.

La tinción de Gram resulta de utilidad para la elección del tratamiento empírico, valorando la presencia de cocos grampositivos en lactantes menores de 3 meses y en niños con enfermedad nefrourológica. Podría obviarse su realización ante la presencia de nitritos en una orina recién emitida^{5,7,13,33}.

Aunque con claras variaciones regionales, en general y de forma agrupada en España, *E. coli* presenta buena sensibilidad a las cefalosporinas de segunda y tercera generación y a los aminoglucósidos, así como a la fosfomicina y a la nitrofurantoína. Sin embargo, presentan altas tasas de resistencia frente a la amoxicilina o la ampicilina (>60%) y el cotrimoxazol (20-40%). Por otro lado, las cefalosporinas de primera generación y amoxicilina-clavulánico presentan porcentajes de resistencia crecientes, alcanzado cifras superiores al 10-15% en algunas áreas. El uso restringido de quinolonas en pediatría hace que las cepas de *E. coli* aisladas en niños sean más sensibles, aunque la resistencia a ciprofloxacino puede alcanzar el 15-20%^{5,7}. Resultados similares se encuentran en el estudio europeo, con diferencias entre países y mayores tasas de resistencias a cefalosporinas en el sur^{34,39}.

Hay que considerar la resistencia intrínseca de *Enterococcus faecalis* a las cefalosporinas y aminoglucósidos^{5,7,13}. Además, resulta preocupante la aparición de nuevos mecanismos de resistencia, como las betalactamasas tipo AmpC o las carbapenemasas, fundamentalmente en el ámbito hospitalario, y el incremento progresivo de bacterias productoras de BLEE entre los aislamientos comunitarios, especialmente en *E. coli* y *Klebsiella spp.*, que confieren resistencia a la mayoría de betalactámicos, con excepción de los carbapenémicos^{7,39}.

En la **Tabla 4** se presentan los fármacos más utilizados en el tratamiento de la IU del niño con su dosificación, posología y vía de administración. Para el tratamiento antibiótico empírico en cistitis no complicada en nuestro medio, parece adecuado utilizar fosfomicina y cefalosporinas orales de segunda generación. Como alternativa, puede valorarse la amoxicilina-clavulánico. La frecuente intolerancia gastrointestinal de la nitrofurantoína limita su uso, a pesar del buen espectro de sensibilidad antimicrobiana^{5,7}.

En cambio, para el tratamiento antibiótico empírico ambulatorio de la IU febril podrían utilizarse cefalosporinas de tercera generación por vía oral y, como alternativa, según las resistencias locales, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de segunda generación, teniendo en cuenta que su concentración en el parénquima renal es menor. En caso de pacientes alérgicos, puede utilizarse un aminoglucósido por vía intramuscular o ciprofloxacino oral, según sensibilidad del área. La fosfomicina no debe utilizarse en monoterapia en estos pacientes por el riesgo de desarrollar resistencias. Tampoco se recomienda el uso de nitrofurantoína, por no alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en sangre^{5,7,11,17}.

Tabla 4. Fármacos más utilizados en el tratamiento de la infección urinaria del niño. Dosificación, posología y vía de administración

Fármaco	Dosis	Posología
Vía parenteral:		
Cefotaxima:	150-200 mg/kg/día	3-4 dosis
Ceftriaxona:	50-75 mg/kg/día	1-2 dosis
Gentamicina:	5-7,5 mg/kg/día*	1 dosis
Tobramicina:	5-7,5 mg/kg/día*	1 dosis
Amikacina:	15-22,5 mg/kg/día*	1 dosis
Ampicilina:	100-200 mg/kg/día	4 dosis
Vía oral:		
Cefixima:	8 mg/kg/día**	1-2 dosis
Ceftibuteno:	9 mg/kg/día**	1-2 dosis
Cefuroxima-axetilo:	20-30 mg/kg/día***	2 dosis
Nitrofurantoina:	5-7 mg/kg/día	3-4 dosis
Fosfomicina cálcica: ^	100-200 mg/kg/día	3 dosis
Amoxicilina-clavulánico (4:1):	40-50 mg/kg/día (amox)	3 dosis
TMP-SMX: ^^	8-10 mg/kg/día de TMP	2 dosis

* Valorar la monitorización de niveles a partir de las 48 horas y ajuste de dosis en base a los resultados.

** Algunas guías y autores recomiendan usar doble dosis, repartida cada 12 horas, el primer día de tratamiento.

*** Dosis más elevada en IU febril, según patrón local de resistencias.

^ En niñas mayores de 12 años con cistitis no complicada podría usarse una dosis única de 3 g de fosfomicina-trometamol.

^^ Usar solamente en base al antibiograma, por la alta tasa de resistencias.

En los niños que requieren hospitalización, seleccionaremos una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido, previa comprobación de una función renal normal y en ausencia de antecedentes personales o familiares en rama materna de hipoacusia, aso-

ciando ampicilina de forma empírica si no se ha podido descartar la presencia de gérmenes grampositivos en una tinción de Gram y existe la posibilidad de infección por enterococo (menores de 3 meses y pacientes con antecedentes de malformación urológica)^{5,7,11,14,33}.

Además de en los pacientes con daño renal agudo y antecedentes de enfermedad renal crónica e hipoacusia, también usaremos las cefalosporinas de tercera generación como primera elección y a dosis elevadas (200-300 mg/kg/día) en caso de sepsis, meningitis y afectación del estado general. No obstante, en pacientes con colonización previa por bacterias productoras de BLEE o probabilidad de infección por germen no habitual (antibioticoterapia u hospitalización reciente, uso de profilaxis antibiótica, malformación de la vía urinaria, cateterismo e inmunodeficiencias) sería preferible el uso de aminoglucósidos, preferentemente amikacina, según el patrón de resistencias locales y, en casos graves, carbapenémicos^{5,7,13-14}.

Si se elige el tratamiento con aminoglucósidos, por su baja tasa de resistencias y espectro reducido, debe tenerse en cuenta que una dosis única diaria es eficaz y más segura, así como que la nefrotoxicidad difiere según el tipo de aminoglucósido (gentamicina > tobramicina > amikacina). Además, los criterios actuales de ingreso coinciden con aquellos pacientes con mayor riesgo de daño renal, por lo que debe asegurarse una adecuada hidratación y valorar la monitorización de niveles, además de por las siguientes consideraciones: la creatinemia es un marcador tardío de daño renal, en la nefrotoxicidad asociada al uso de aminoglucósidos predomina la afectación túbulointersticial y se conoce poco sobre la toxicidad a largo plazo⁴⁰⁻⁴².

En cualquier caso, una vez conocido el resultado del cultivo, se debe proceder a dirigir el tratamiento de continuación, tanto intravenoso como oral, seleccionando los antibióticos con mejor difusión en el parénquima renal y la orina, baja toxicidad, mejor tolerados y con el menor espectro posible. En ocasiones, encontraremos discrepancias entre los resultados del antibiograma y una evolución clínica favorable y en otras, ante posibles gérmenes multirresistentes, será preciso la asociación de antibióticos según los datos epidemiológicos del momento^{5,7,11,14,39,43-45}.

4.3. Tratamiento sintomático

Se han utilizado antiinflamatorios no esteroideos y corticoides como tratamiento sintomático de la IU. Un reciente metaanálisis evidencia que un tratamiento adyuvante de corta duración con corticoides, junto al tratamiento antibiótico, podría reducir el riesgo de aparición de cicatrices renales sin efectos adversos significativos. Podría valorarse su utilización en pacientes seleccionados, aunque la calidad de la evidencia es leve-moderada y los resultados de los estudios individuales no muestran resultados significativos⁴⁶. El estudio español DEXCAR (NCT02034851), con dexametasona 0,3 mg/kg cada 12 horas durante 3 días, ha finalizado la fase de reclutamiento y acaba de publicar sus resultados.

5. CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

La decisión de ingresar o no a un niño con IU no debe sustentarse de forma exclusiva en la presencia de fiebre o en los resultados de parámetros analíticos sugerentes de PNA. No obstante, dichos parámetros deben ser tenidos en

cuenta a la hora de valorar la posible repercusión sistémica de la IU y el riesgo de alteración de la función renal. En general, se recomiendan criterios generales de ingreso la presencia de alguno de los siguientes^{5,7,13-14}:

- Edad inferior a 2-3 meses, por el riesgo de bacteriemia y sepsis urinaria. En base a los resultados de un reciente estudio multicéntrico realizado en nuestro medio, podría considerarse el manejo ambulatorio en lactantes sanos entre 16 y 90 días con FSF y tira de orina alterada si presentan buen estado general, analítica normal (PCT <0,6 ng/ml y PCR <20 mg/l) y posibilidad de seguimiento estrecho, con un VPN del 100% para descartar infección bacteriana invasiva⁴⁷. No obstante, en los menores de 1-2 meses, y en ausencia de datos suficientes que avalen una adecuada prevención de la aparición de cicatrices renales con tratamiento oral exclusivo en este grupo, sería prudente mantener un tratamiento inicial parenteral con ceftriaxona o aminoglucósido durante 48-72 horas, pasando posteriormente a vía oral³⁶⁻³⁷. Tampoco debemos olvidar la idoneidad de realizar una tinción de Gram en los menores de 3 meses y, en su defecto, asociar un antibiótico para cubrir el enterococo^{5,7,33}.
- Afectación del estado general y/o aspecto séptico: signos de deshidratación, decaimiento o disminución de respuesta a estímulos, palidez, piel moteada, etc.
- Intolerancia de la medicación o alimentación oral.
- Alteraciones electrolíticas o de la función renal.

- Malformaciones de la vía urinaria: RVU dilatado, uropatía obstructiva y displasia renal bilateral. Considerar en pacientes con riñón único.
- Antecedentes de inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Sospecha de mal cumplimiento o dificultad para el seguimiento ambulatorio.
- Persistencia de la fiebre tras 48-72 horas de tratamiento.

En los próximos años, es probable que pacientes seleccionados puedan también beneficiarse de la hospitalización domiciliar pediátrica, lo que ya es una realidad en algunos centros de nuestro país⁴⁸⁻⁴⁹. Además, podría considerarse el ingreso hospitalario en los niños con infección urinaria febril si presentan varios de los siguientes factores, por su posible asociación con daño renal y/o RVU de alto grado^{5,17}.

- Fiebre elevada ($\geq 39,5$ °C), sobre todo si asocian elevación de los reactantes de fase aguda.
- Factores de riesgo de germen no habitual (antibioticoterapia u hospitalización recientes, cateterismo).
- Infecciones urinarias febriles de repetición.
- Historia familiar de RVU o ecografía prenatal con dilatación de la vía urinaria en estudio.

En aquellos pacientes con criterios relativos de ingreso y posibilidad de seguimiento adecuado, también podría plantearse el tratamiento secuencial ambulatorio o en hospital de día,

iniciando ceftriaxona o aminoglucósido intramuscular antes de pasar a vía oral.

6. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

El seguimiento de los pacientes que han padecido una IU surge ante la posibilidad de alteración nefrourológica o daño renal y la alta probabilidad de recurrencias, debiendo informar a la familia y al paciente en términos comprensibles para su edad acerca de los síntomas sugestivos de IU en los que deberá realizarse un estudio urinario, así como de la necesidad del tratamiento precoz y adecuado^{3-5,8,10,18}.

Dado que el tratamiento de la BA no tiene indicación y que, tras el inicio del tratamiento antibiótico adecuado, según antibiograma, la erradicación bacteriológica es la evolución esperada, no se recomienda la realización de urocultivos y/o análisis sistemáticos de orina durante el tratamiento antibiótico o tras su finalización si la evolución clínica es favorable, aún en caso de anomalías estructurales y/o funcionales nefrourológicas^{5,7,14}.

Para valorar la posibilidad de alteración nefrourológica o daño renal, se indicarán los estudios de imagen en función del riesgo del paciente, que se analizan en otro apartado, pudiendo resultar de utilidad en la toma de decisiones el uso de pruebas funcionales básicas en orina, como la valoración del manejo renal del agua³¹.

La necesidad de seguimiento de los pacientes con daño parenquimatoso renal se basa en la posibilidad de desarrollar complicaciones como HTA, proteinuria, alteración de la función renal y complicaciones durante la gestación (madre y feto), así como episodios recurrentes

de pielonefritis con progresión del daño renal, aunque este último riesgo no parece ser muy elevado en ausencia de anomalías del tracto urinario, ya que la pielonefritis solo representa un 3-6/1000 de los casos de enfermedad renal crónica pediátrica frente al 40% que representan las malformaciones congénitas del riñón o las vías urinarias (CAKUT)^{3-5,8,10,14,50}.

Por tanto, el seguimiento del paciente con nefropatía cicatricial (NC) dependerá del grado de afectación, debiendo ser más frecuente cuando existe afectación grave y bilateral o ante la presencia de factores conocidos de riesgo de progresión: pubertad, gestación, enfermedad renal de base, proteinuria y otras comorbilidades como HTA, obesidad, bajo peso al nacer y diabetes *mellitus*^{5,10,51-52}.

Puesto que la disminución del filtrado glomerular (FG) como signo de daño renal es un fenómeno tardío y las ecuaciones de estimación tienen limitaciones, en la evaluación de estos pacientes deben incluirse otros marcadores de daño precoz, como biomarcadores de daño tubular, la determinación de albuminuria y la osmolalidad urinaria máxima, aunque en la actualidad no disponemos de medios no invasivos que puedan estimar adecuadamente una situación de pérdida nefronal modesta^{5,10,31,41}. Algunos estudios en lactantes con RVU y NC indican como factores predictivos de evolución a ERC establecida una creatinemia mayor de 0,6 mg/dl, un FG inferior a 40 ml/min/1,73 m², el aumento en orina de alfa-1-microglobulina y un cociente proteína/creatinina superior a 0,8 mg/mg^{5,10,52}.

Por tanto, en el seguimiento de los pacientes con NC significativa se sugiere evaluar cada 6-12 meses la presión arterial (PA), proteinu-

ria, albuminuria, osmolalidad máxima en orina y otros marcadores de daño tubular, así como el crecimiento del paciente y de sus riñones mediante ecografía. Así mismo, se aconseja una estimación periódica del FG con fórmulas basadas en la creatinina o en cistatina C cuando las primeras no sean adecuadas, como en pacientes malnutridos o escasa masa muscular. Si existe deterioro del FG, las revisiones y controles serán los indicados según el estadio de ERC, siendo aconsejable la evaluación de la PA mediante monitorización ambulatoria (MAPA)^{5,10,31,41,52}.

El seguimiento de pacientes con NC leve debe individualizarse según la presencia de otros factores de progresión, aunque dado que la incidencia de algunas complicaciones aumenta con el tiempo de seguimiento, parece prudente una evaluación clínica periódica (1-3 años), incluyendo estudios en orina y mediante ecografía, reservando otras pruebas (analítica y MAPA) para pacientes seleccionados, sin olvidar un seguimiento más estrecho durante la pubertad y en mujeres gestantes^{5,10,52}.

7. PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

7.1. Medidas generales

Aún con evidencia limitada en algunos aspectos, las medidas generales orientadas a reducir las recurrencias de IU incluyen principalmente el establecimiento de un hábito miccional normal con micciones completas y frecuentes cada 3 horas, la corrección del estreñimiento y un adecuado aporte de líquidos para conseguir un vaciado vesical frecuente y la dilución de la orina. En todos los niños con IU debe explorarse la posibilidad de que

exista una disfunción vesical, presente en el 30-50% de los niños con IU. Si se detectan hábitos miccionales o de evacuación intestinal anómalos, deben instaurarse medidas correctoras, precisando en ocasiones otros tratamientos como anticolinérgicos y/o técnicas de *biofeedback*^{1,3-5,11,14,17,30,52-54}.

Se recomienda así mismo extremar las medidas de higiene perineal, con cambios frecuentes de pañal tras la defecación y limpieza de delante hacia atrás para evitar contaminaciones en las niñas continentales, y la corrección de otros factores favorecedores locales (balanitis, sinequias y fimosis). No obstante, en nuestro medio no parece justificada la circuncisión universal, pues, aunque puede reducir el riesgo de IU, sería preciso realizar 111 circuncisiones para evitar una IU febril. En cambio, en pacientes con IU recurrente y RVU de alto grado, el NNT disminuye a 11 y 4, respectivamente^{1,5,11,14,30,52,53}.

7.2. Profilaxis antibiótica

Durante muchos años, se han usado de forma generalizada dosis nocturnas y bajas de antibióticos (un tercio o un cuarto de la dosis habitual) para evitar recurrencias de IU y riesgo de daño renal. En la actualidad, se conoce que no solo no previenen la tasa de recurrencia en niños con tracto urinario normal, sino que puede aumentarla y asociarse con un riesgo mayor de gérmenes resistentes en IU posteriores. Incluso se sugiere limitar el uso de antibióticos de amplio espectro en niños con BA^{17,53}.

Por consiguiente, a la hora de establecer una recomendación de tratamiento deberíamos personalizarla tras informar minuciosamente a los padres o cuidadores de los riesgos y be-

neficios de la medida, reservando la profilaxis para los pacientes con uropatía obstructiva y RVU de alto grado, sobre todo si asocian disfunción vesical y, de modo individualizado, durante 6-12 meses en aquellos sin uropatía pero con IU recurrente y fracaso de las medidas generales. También puede utilizarse puntualmente hasta la realización de la cistografía en los casos en que esté indicada tras una IU o en el estudio de una alteración en la ecografía prenatal^{1,3-5,8,11,14,17,30,52-55}.

En caso de utilización, se recomienda seleccionar los antibióticos de menor espectro de acción para evitar la aparición de resistencias, como el trimetoprim o cotrimoxazol, y ante la imposibilidad de su uso, como en menores de 2-3 meses, usar amoxicilina, preferentemente asociada a clavulánico. Debe recordarse que no hay datos suficientes que evalúen la eficacia de la alternancia de fármacos y que en España el uso de la nitrofurantoína no se acepta como profilaxis a partir de una alerta farmacológica de la AEMPS sobre el riesgo pulmonar y hepático de su uso prolongado^{1,5,7,11,14-15,17,52-53}.

7.3. Otras medidas

Actualmente, no existen evidencias en pediatría que avalen la eficacia del uso de vacunas con cepas uropatógenas, D-manosa y probióticos. En relación al zumo de arándanos, un reciente metaanálisis muestra una disminución del riesgo de IU recurrente frente a placebo (OR 0,31 [0,21, 0,46]), principalmente en niñas con tracto urinario normal o RVU de bajo grado, así como eficacia similar en los estudios que lo comparan con la profilaxis antibiótica, en niños y niñas con RVU de diverso grado. Por tanto, dado que es un tratamiento que

no causa daño a las dosis habituales, puede constituir una opción terapéutica adicional al antibiótico, aunque está por definir el mejor protocolo de tratamiento (dosis y duración)^{1,3-5,8,11,53,56}.

8. ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA INFECCIÓN URINARIA DEL NIÑO (Figura 2)

El manejo correcto de la IU incluye la realización de estudios de imagen para detectar daño renal, con idea de realizar un seguimiento adecuado y prevenir las complicaciones a largo plazo, así como anomalías de las vías urinarias que pueden predisponer a las recurrencias y asocian con frecuencia daño renal. Probablemente, la elección de las pruebas de imagen indicadas en cada paciente es una de las decisiones más controvertidas en niños con IU y debe buscarse el equilibrio entre realizar un estudio adecuado y provocar las menores molestias posibles al niño y a sus familiares^{1,3-5,8,11,14,17-18,30,52,57}.

Aunque existen otros estudios de imagen que pueden tener indicaciones en pacientes muy concretos, las pruebas de imagen que se realizan habitualmente son la ecografía abdominal, la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y la cistografía. A pesar de que las distintas guías y documentos presentan discrepancias difíciles de unificar, actualmente se tiende a individualizar la indicación de cada estudio en función de la edad y riesgo del paciente, la experiencia y disponibilidad de medios y la información obtenida de una ecografía prenatal fiable, partiendo de la base de que no es prioritario diagnosticar el RVU, ya que no está indicado de forma universal una actuación sobre

el mismo, de la incertidumbre del manejo de los niños con NC leve y de que el uso de pruebas funcionales básicas en orina puede resultar de utilidad en la toma de decisiones^{1,3-5,8,11,14,15,17-18,30-31,52,57}.

8.1. Ecografía renal

8.1.1. Utilidad

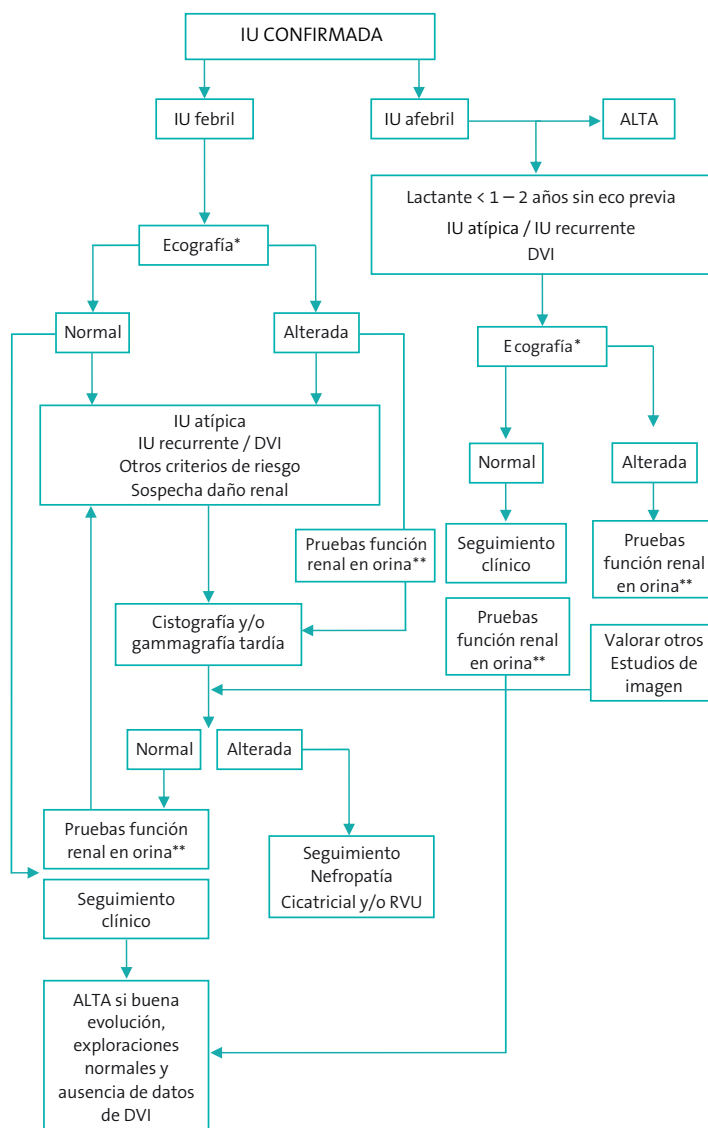
Aporta información sobre los riñones (número, tamaño, situación y características del parénquima), la vía urinaria (dilatación, duplicidad) y la vejiga (ureterocele, residuo miccional, engrosamiento de la pared, sedimento urinario). Es poco sensible para detectar cicatrices renales leves, RVU y PNA, aunque puede resultar útil el uso de técnicas de potenciación (Power Doppler) para aumentar el rendimiento de la ecografía en el diagnóstico de PNA. Además, la presencia de alteraciones ecográficas se ha relacionado con el riesgo de daño renal^{1,3,4-7,10,52}.

8.1.2. Indicaciones

En general, puede recomendarse su realización en las siguientes situaciones:

- Primer episodio de IU febril, independientemente de la edad. Valorar también realizarla en lactantes menores de 1-2 años con IU afebril, cuando no se disponga de una ecografía fetal realizada en un centro con experiencia en diagnóstico prenatal.
- IU atípica.
- IU recurrente.

Figura 2. Diagnóstico por imagen tras IU



IU: infección urinaria. **DVI:** disfunción vesicointestinal. **RVU:** reflujo vesicoureteral.

* Salvo en pacientes con mala evolución clínica o que requieren ingreso, su realización se recomienda tras 2-6 semanas del episodio de IU.

** Las pruebas básicas de función renal en orina, como la osmolalidad urinaria máxima, albuminuria y la NAG, en caso de estar disponible, pueden ser de ayuda en la toma de decisiones en el diagnóstico inicial y durante el seguimiento de los pacientes.

- Disfunción miccional.
- Antecedentes familiares de RVU.

Algunas guías, sin embargo, no consideran necesario practicar ecografía en niños mayores de 6 meses con una primera IU febril y buena respuesta al tratamiento, aunque no puede considerarse injustificada su realización en estos pacientes si se tiene en cuenta la información que aporta, dada su inocuidad y accesibilidad. Salvo en pacientes con mala evolución clínica o que requieren ingreso, su realización se recomienda tras 2-6 semanas del episodio de IU, debido a que se han descrito dilataciones de la vía urinaria leves y transitorias no asociadas a uropatía^{1,3-5,11,17}.

8.2. Gammagrafía renal con DMSA

8.2.1. Utilidad

Aunque es la prueba de referencia para el diagnóstico de PNA en fase aguda (< 7-14 días de la IU) y de afectación cicatricial parenquimatosa en fase tardía (> 6-12 meses tras la IU), tiene algunas limitaciones para el diagnóstico de afectación renal aguda (medulonefritis) y para diferenciar entre lesiones cicatriciales congénitas y adquiridas^{8,52,58}.

Aporta información sobre la extensión de la lesión y la función renal diferencial de cada riñón. Una gammagrafía patológica en fase aguda es predictiva de RVU de alto grado (IV-V) que tiene mayor riesgo de provocar daño renal y acompañarse de IU recurrente, con una sensibilidad y VPN superior al 90% en la mayoría de los estudios, aunque la aplicación de este protocolo (*top-down approach*) supone un alto coste y radiación global^{1,3-5,11,17}.

8.2.2. Indicaciones

Por tanto, salvo casos excepcionales donde existan dudas y sea precisa la confirmación diagnóstica, no se recomienda su realización rutinaria en fase aguda, aunque sí se recomienda su indicación diferida en aquellas situaciones con mayor riesgo de daño renal y cuando suponga una ayuda en la actitud terapéutica^{1,3-5,11,17,59}.

- Valorar su realización ante una IU atípica o antecedente de IU con fiebre elevada y elevación importante de los reactantes de fase aguda. El uso de pruebas básicas de función renal en orina puede ayudar en la toma de decisiones³¹.
- IU febril recurrente, sobre todo si asocia disfunción miccional.
- Alteraciones previas en la ecografía (hipodisplasia), cistografía (RVU alto grado) o gammagrafía en fase aguda, en caso de haberse realizado.
- Sospecha de afectación renal: HTA y/o alteración de la función renal (sangre u orina).

8.3. Cistografía

Se dispone de los siguientes tipos de cistografía: radiológica convencional o CUMS, isotópica directa (CID) e indirecta (CII) y ecocistografía. La CUMS permite el estudio anatómico de la vía urinaria. La CID tiene una sensibilidad ligeramente superior a la CUMS y con menor dosis de radiación, pero ausencia de valoración anatómica. La ecocistografía alcanza actualmente un rendimiento diagnóstico comparable a las otras técnicas, e incluso superior, con adecuada

visualización morfológica con personal entrenado, lo que unido a la ausencia de radiación la convierten en la técnica con mayores ventajas en caso de estar disponible. Finalmente, la CII no precisa sondaje vesical y podría realizarse en niños continentales, aunque es menos sensible y específica que las anteriores^{5,11,52,60}.

8.3.1. Utilidad

Es la prueba de elección para detectar obstrucción del tracto urinario inferior, especialmente la asociada a válvulas de uretra posterior, para el diagnóstico de RVU y para establecer su grado. Se detecta reflujo en más de un tercio de los lactantes tras su primera IU febril, aunque la mayoría será de bajo grado con tendencia a la resolución espontánea^{1,5,52,57}.

8.3.2. Indicaciones

No se considera indicada su realización tras una primera IU, reservándola habitualmente para aquellas situaciones con mayor riesgo de asociar RVU de alto grado^{1,3-5,8,11,14,17-18,30-31,52,57}.

- IU febril recurrente, sobre todo si asocia disfunción miccional.
- Valorar su realización ante una IU por microorganismo diferente a *E. coli* si asocia elevación importante de los reactantes de fase aguda. El uso de pruebas básicas de función renal en orina puede ayudar en la toma de decisiones³¹.
- Alteraciones sugestivas en la ecografía (salvo ectasia aislada) o de la gammagrafía renal (salvo defectos leves sin afectación de la función renal relativa). En caso de duda, el uso

de pruebas básicas de función renal en orina puede ayudar en la toma de decisiones^{31,61}.

- IU febril con antecedentes familiares de RVU.
- IU febril con chorro urinario alterado o masa abdominal/vesical

Algunas guías no consideran necesario practicar cistografía en ningún caso en niños que ya han alcanzado la continencia urinaria, salvo que existan alteraciones en las otras pruebas de imagen. Sin embargo, otros autores la siguen recomendando tras una primera IU febril en lactantes¹⁷. En caso de realizarse, puede indicarse en cualquier momento tras la IU si el paciente se encuentra asintomático, incluso en los últimos días de tratamiento de la fase aguda. En caso contrario y aunque el riesgo de infección tras el procedimiento es bajo, por tratarse de pacientes seleccionados se recomienda el uso de una pauta corta (3 días) de antibioticoterapia (dosis de tratamiento) para cualquier cistografía que precise sondaje vesical⁶²⁻⁶³.

9. DERIVACIÓN A NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

La derivación al especialista estaría indicada cuando se precise enlentecer la progresión de la enfermedad renal detectada o se requiera su confirmación en aquellas situaciones con mayor riesgo de asociarla: anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario, IU atípicas o recurrentes o presencia de otros factores de riesgo^{5,14}.

En definitiva, los criterios de derivación se basan en la necesidad de realizar pruebas complementarias para confirmación diagnóstica o no

disponibles en Atención Primaria, prescripción de un tratamiento específico y en la necesidad de seguimiento de anomalías o complicaciones:

- Infección urinaria febril y/o IU en pacientes no continentales y a los que no se puede realizar un seguimiento adecuado en Atención Primaria. Habitualmente, en niños con tracto urinario normal y tras presentar una primera IU febril no complicada, se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes durante el primer año de evolución, instaurando medidas generales de prevención e informando de la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoces en futuros episodios. En caso de estar disponible, sería deseable evaluar de modo diferido la función renal básica en orina (osmolalidad urinaria máxima y albuminuria, entre otros) ya que puede constituir una ayuda en la toma de decisiones³¹.
- Infecciones urinarias recurrentes.
- Infección urinaria atípica.
- RVU dilatado y otras anomalías estructurales detectadas tras la IU, incluyendo los pacientes con riñón único.
- Trastornos miccionales que no responden a la uroterapia estándar o asociados a RVU y/o anomalías de la región dorsolumbar.
- Daño renal permanente confirmado en estudios de imagen o mediante marcadores en sangre (urea, creatinina, cistatina C) o en orina (proteinuria, osmolalidad máxima urinaria).
- Hipertensión arterial.

- Retraso del crecimiento.
- Antecedentes familiares de enfermedad nefrourológica y/o ERC.
- Ansiedad familiar y/o confirmación diagnóstica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos al doctor César Loris, coordinador de la primera Guía de Práctica Clínica española sobre Infección urinaria en Pediatría y al doctor Joaquín Escribano, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este texto son una ayuda en la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021; Feb;147(2):e2020012138.
2. González Rodríguez JD, Justa Roldán ML. Infección urinaria. Formas clínicas y diagnóstico. En: Exeni R, García Nieto V, Medeiros M, Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. Universidad de Oviedo, Universidad Nacional Autónoma de México; 2021. p.575-580.
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020; May, 23;395(10237):1659-1668.
4. Hodson EM, Craig JC. Urinary tract infections in children. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein ST (eds.). *Pedia-*

- tric Nephrology. 7.^a ed. Londres: Springer; 2016. pp. 1695-1714.
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2009/01.
 6. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. En: UpToDate [en línea] Torchia MM (ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2019. Disponible en: www.uptodate.com.
 7. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, *et al*; Grupo colaborador de infección urinaria en pediatría. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)*. 2019; Jun;90(6):400.e1-400.e9.
 8. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239-50.
 9. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; Feb;28(1):88-96.
 10. Fernández Cambor C, González Rodríguez JD. Cicatrices renales adquiridas. En: Exeni R, García Nieto V, Medeiros M, Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. Universidad de Oviedo, Universidad Nacional Autónoma de México; 2021. p.599-603.
 11. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, *et al*; Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020; Feb;109(2):236-247.
 12. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. En: UpToDate [en línea] Torchia MM (ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Disponible en: www.uptodate.com.
 13. Mintegi Raso S, Gómez Cortés B. Lactante febril. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;1:141-151.
 14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. [Last updated October 2018] (CG54). <https://www.nice.org.uk/guidance>
 15. Lai A, Rove KO, Amin S, Vricella GJ, Coplen DE. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Premature and Term Infants. *NeoReviews*. 2018; June;19(6):e337-e348.
 16. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, *et al*. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. *JAMA Pediatr*. 2018; Jun 1;172(6):550-556. <https://uticalc.pitt.edu>
 17. Brandström P, Lindén M. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines. *Acta Paediatr*. 2020; Dec 19. doi: 10.1111/apa.15727
 18. Subcommittee on urinary tract infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline. The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics* 2016;138(6): e20163026.

19. Herreros Fernández ML, González Merino N, Targarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, *et al.* A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child.* 2013;98:27-9.
20. Tullus K, Hooman N, Easty M. Flushing of the vagina and the prepuce-a cause for contaminated urine cultures in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:107-111.
21. Marin JR, Shaikh N, Docimo SG, Hickey RW, Hoberman A. Videos in clinical medicine. Suprapubic bladder aspiration. *N Engl J Med.* 2014;371(10):e13.
22. Tzimenatos I, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linkakis JG, Blumberg S, *et al.* Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infections in Febrile Infants 60 Days and Younger. *Pediatrics.* 2018; Feb;141(2):e20173068.
23. Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Urine Concentration and Pyuria for Identifying UTI in infants. *Pediatrics.* 2016;138 (5):e20162370.
24. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics.* 2016;138(1):e20160087.
25. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2020; Feb;217:110-117.e4.
26. Kim SH, Lyu SY, Kim HY, Park SE, Kim SY. Can absence of pyuria exclude urinary tract infection in febrile infants? About 2011 AAP guidelines on UTI. *Pediatr Int.* 2016;58:472-5.
27. Shaikh N, Martin JM, Hoberman A, Skae M, Milkovich I, McElheny C, *et al.* Biomarkers that differentiate false positive urinalyses from true urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2020; Feb;35(2):321-329.
28. Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:239-245.
29. Primack W, Bukowski T, Sutherland R, Gravens-Mueller I, Carpenter M. What Urinary Colony Count Indicates a Urinary Tract Infection in Children? *J Pediatr.* 2017; Dec;191:259-261.e1.
30. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; Aug;31(8):1253-65.
31. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernández JV. Usefulness of basic renal function tests in decision-making in children with loss of renal parenchyma and/or dilation of the urinary tract. *Nefrología.* 2016;36(3):222-31.
32. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; Sep 10;9:CD009185.
33. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. *Pediatr Nephrol.* 2012; Jan;27(1):109-14.
34. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, *et al.* ESCAPE Study Group; PRE-DICT Trial. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr.* 2015 Jun;174(6):783-90.
35. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacte-

- riuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019; May 2;68(10):e83-e110.
36. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Jul 28;(7):CD003772. doi: 10.1002/14651858.CD003772.
 37. Desai S, Aronson PL, Shabanova V, Neuman MI, Balamuth F, Pruitt CM, *et al*. FEBRILE YOUNG INFANT RESEARCH COLLABORATIVE. Parenteral Antibiotic Therapy Duration in Young Infants With Bacteremic Urinary Tract Infections. *Pediatrics*. 2019; Sep;144(3):e20183844.
 38. Fox MT, Amoah J, Hsu AJ, Herzke CA, Gerber JS, Tamma PD. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children With Pyelonephritis. *JAMA Netw Open*. 2020; May 1;3(5):e203951.
 39. ECDC Antimicrobial resistance interactive database [en línea] [consultado el 14/11/2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
 40. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017; Nov;32(11):2015-2025.
 41. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Fraga Rodríguez GM, Escribano Subías J, Díez de Los Ríos Carrasco MJ, Alonso Melgar A; miembros de la Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2014; May;80(5):326.e1-326.e13.
 42. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, *et al*. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020; Mar;97(3):580-588.
 43. Cohen R, Madhi F, Levy C, Bonacorsi S. Treatment of Urinary Tract Infections Caused By ESBL-Producing Enterobacteriaceae: Have All Treatment Options Been Considered? *Pediatr Infect Dis J*. 2020; Aug;39(8):e216-e217.
 44. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. En: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [en línea] [consultado el 14/11/2021]. Disponible en: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 45. Wang ME, Lee V, Greenhow TL, Beck J, Bendel-Stenzel M, Hames N, *et al*. Clinical Response to Discordant Therapy in Third-Generation Cephalosporin-Resistant UTIs. *Pediatrics*. 2020; Feb;145(2):e20191608.
 46. Meena J, Kumar J. Adjuvant corticosteroids for prevention of kidney scarring in children with acute pyelonephritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021; Feb 25:archdischild-2020-320591.
 47. Velasco R, Lejarzegi A, Gomez B, de la Torre M, Duran I, Camara A, *et al*. Research in European Pediatric Emergency Medicine (REPEM) and the Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP-SPERG). Febrile young infants with abnormal urine dipstick at low risk of invasive bacterial infection. *Arch Dis Child*. 2020; Nov 27:archdischild-2020-320468.
 48. Scanlan BT, Ibrahim LF, Hopper SM, Babl FE, Davidson A, Bryant PA. Selected Children With Complicated Acute Urinary Tract Infection May Be Treated With Outpatient Parenteral Antibio-

- tic Therapy at Home Directly From the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; Feb;38(2):e20-e25.
49. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, Estrada O, Forné C, Aragón B, *et al.* Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; Jul;50(1):114-118.
 50. Round J, *et al.* Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Pediatr.* 2012;101:278-82.
 51. Charlton JR, Springsteen CH, Carmody JB. Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatr Nephrol.* 2014; Dec;29(12):2299-308.
 52. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. En: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud [en línea] [consultado el 14/11/2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/reflujo-vesicoureteral/>
 53. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on Associated Risk Factors, Diagnosis, and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019; May 11;8(2):152-159.
 54. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J.* 2017; Jan-Feb;11(1-2Suppl1):S64-S72.
 55. Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG, Gorski J, Ivanova A, Gravens Muller I, *et al.* Cost-Utility of Antimicrobial Prophylaxis for Treatment of Children With Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr.* 2020; Jan 10;7:530. doi: 10.3389/fped.2019.00530.
 56. Roshdibonab F, Mohammadbager FazlJoo S, Torbati M, Mohammadi Gh, Asadloo M, Noshad H. The Role of Cranberry in Preventing Urinary Tract Infection in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pediatr.* 2017;5(12):6457-68.
 57. Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr Nephrol.* 2021; Apr;36(4):1011-1017.
 58. García-Nieto V, González-Cerrato S, Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Reyes-Millán B. Decreased concentrating capacity in children with febrile urinary tract infection and normal 99mTc-dimer-captosuccinic acid scan: does medullonephritis exist? *World J Pediatr.* 2014; May;10(2):133-7.
 59. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019; Aug 5;173(10):949-52.
 60. Frimberger D, Mercado-Deane MG; SECTION ON UROLOGY; SECTION ON RADIOLOGY. Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography. *Pediatrics.* 2016; Nov;138(5):e20162590.
 61. García-Nieto V, García-Rodríguez VE, Luis-Yanes MI, Monge M, Arango-Sancho P, Garin EH. Renal tubular markers as screening tools for severe vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr.* 2019; Apr;178(4):525-531.
 62. Mazzi S, Rohner K, Hayes W, Weitz M. Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2020; Mar;105(3):264-269.
 63. Sinha R, Saha S, Maji B, Tse Y. Antibiotics for performing voiding cystourethrogram: a randomised control trial. *Arch Dis Child.* 2018; Mar;103(3):230-234.

Bacteriuria asintomática

M.^a Teresa Alarcón Alacio⁽¹⁾, M.^a Luisa Justa Roldán⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid).

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Alarcón Alacio MT, Justa Roldán ML. Bacteriuria asintomática. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:132-9.



RESUMEN

La bacteriuria asintomática (BA) hace referencia a la presencia de bacterias en orina correctamente recogida en un paciente asintomático.

En la mayoría de los pacientes la BA es un proceso benigno que no favorece la aparición de cicatrices ni daño renal.

Ni la profilaxis antibiótica ni el tratamiento van a ser eficaces, en la mayoría de los casos, para disminuir las recurrencias.

El tratamiento antibiótico en estos pacientes puede seleccionar gérmenes más virulentos.

En caso de precisar antibioterapia por procesos otorrinolaringológicos (ORL) en niños con BA, siempre que sea posible, se recomienda utilizar un macrólido.

Existen grupos de riesgo que requieren un seguimiento y un tratamiento específico. Este hecho lleva, con cierta frecuencia, a diagnosticar y tratar como infección urinaria desde una contaminación hasta una bacteriuria asintomática.

Asymptomatic bacteriuri

ABSTRACT

Asymptomatic bacteriuria (AB) refers to the presence of bacteria in correctly collected urine in an asymptomatic patient.

In most patients, BA is a benign process that does not favor the appearance of scars or kidney damage.

Neither antibiotic prophylaxis nor treatment will be effective, in most cases, in reducing recurrences.

Antibiotic treatment in these patients can select more virulent germs.

In case of requiring antibiotic therapy for otorhinolaryngological processes (o major diseases) in children with BA, whenever possible, it is recommended to use a macrolide.

There are risk groups that require specific monitoring and treatment. This fact leads, with some frequency, to diagnose and treat as urinary infection from contamination to asymptomatic bacteriuria.

1. INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, la infección del tracto urinario (ITU) ha sido considerada una entidad potencialmente peligrosa, asociada a malformaciones renales, enfermedad renal crónica e hipertensión arterial. Esa es la idea que impulsó la realización rutinaria de urocultivos y es de este modo como se observó que, con relativa frecuencia, se obtenían urocultivos positivos en sujetos sanos y asintomáticos, circunstancia que se denominó con el término de bacteriuria asintomática (BA). A pesar del cambio en el concepto y el manejo de la ITU desde la publicación de las guías de práctica clínica, todavía hoy en día los análisis de orina rutinarios para detectar ITU son ampliamente recomendados como parte de la supervisión de niños sanos asintomáticos. Este hecho lleva, con cierta frecuencia, a diagnosticar y tratar como infección urinaria desde una contaminación hasta una bacteriuria asintomática.

La BA es una entidad especialmente importante en la infancia, sobre todo en niñas en edad escolar. En los últimos años, el manejo tanto de la ITU sintomática como del reflujo vesicoure-

teral se han ido modificando, lo que también ha derivado hacia una actitud prudente y no agresiva frente a la BA.

2. DEFINICIONES

- Bacteriuria asintomática. Se define como la “colonización de la orina por un mismo germen en un número significativo de colonias en dos o más muestras y en ausencia total de síntomas urinarios y generales”.
- Aunque no tan universalmente aceptado, algunos autores emplean el término *covert bacteriuria* o bacteriuria encubierta para referirse a la presencia de una sintomatología inespecífica, como urgencia miccional o incontinencia, que no suele ser suficientemente importante como para constituir un motivo de consulta, pero que es relatada por los pacientes al realizar una historia clínica detallada. El problema, en ocasiones, es determinar qué sintomatología nos lleva a la realización de un urocultivo, ya que, en menores de dos años, datos como el rechazo del alimento, la detención de la curva ponderal o la presencia de vómitos, diarrea

o irritabilidad son poco o nada específicos. Lo mismo ocurre con el dolor abdominal difuso o los vómitos en los mayores de dos años.

3. PREVALENCIA

Al igual que la ITU, la BA es más frecuente en los varones en el periodo neonatal. Pasado este periodo, es más común en las niñas durante todas las etapas de la vida con una prevalencia definida entre el 1,4 y el 2,7% en las dos primeras décadas de la vida. En los países en vías de desarrollo, la prevalencia es mayor, siendo hasta del 16,5% en población escolar en algunos estudios. En la edad adulta, aumenta su prevalencia en determinados grupos como gestantes, mujeres sexualmente activas, pacientes diabéticos o con vejiga neurógena o los receptores de trasplante renal en sus fases iniciales. También se ha visto una prevalencia aumentada en los pacientes con drepanocitosis. En varios estudios de despistaje realizados en los años 70 y 80 del siglo pasado en grupos sanos de población, especialmente en niñas escolares, para la detección de bacteriuria, presencia o no de sintomatología y la coexistencia con anomalías del tracto urinario, se pudo constatar que hasta un 70% de los sujetos en los que se detectó BA habían presentado, previamente, síntomas relativos al sistema urinario, como enuresis nocturna, urgencia miccional y orinas malolientes, lo que algunos autores denominarían bacteriuria encubierta y no asintomática. Igualmente, hasta un 47% tenía anomalías urológicas tales como reflujo vesicoureteral (21-33%), cicatrices renales (10-26%) y trabeculación vesical (7-16%). Otros trabajos, sin embargo, muestran una incidencia menor de anomalías urológicas (malformaciones renales en el 3-14% y reflujo en el 7-13%

de los casos) y no encuentran diferencias entre los pacientes con BA y la población de referencia en cuanto a la capacidad de concentración tras estímulo con desmopresina ni en cuanto al crecimiento renal.

4. ETIOPATOGENIA

Las bacterias aisladas en pacientes con BA son principalmente enterobacterias procedentes del aparato digestivo, al igual que en la infección urinaria sintomática. El que produzcan o no sintomatología va a depender de la interrelación entre los mecanismos de defensa del propio huésped y de la virulencia del germen. En el caso de la BA, estos microorganismos permanecen en el tracto urinario sin ser eliminados por el huésped y sin generar una respuesta suficiente para producir síntomas o causar erradicación. Entre los mecanismos de defensa del huésped se encuentran el flujo unidireccional de la orina, el vaciamiento completo de la vejiga, los factores antibacterianos de la orina (como el pH ácido o la acción de la glicoproteína Tamm-Horsfall) y los factores inmunológicos del huésped, como los polimorfismos en los genes proinflamatorios, la secreción de citocinas y quimiocinas, el sistema de complemento y los receptores *Toll-like 4* (TLR). En cuanto a los factores bacterianos, es *Escherichia coli* (Tabla 1) la bacteria que más frecuentemente causa tanto infecciones urinarias como BA. Sus factores de virulencia son, por tanto, los más estudiados.

4.1. Antígenos de superficie

- Antígenos O. El antígeno O presenta una gran capacidad tóxica y actúa a modo de endotoxina. Existen diferentes serotipos de este antígeno, de los cuales solo unos

Tabla 1. Grado de actividad hemolítica

Factores de virulencia <i>E. coli</i> (%)	PNA	ITU sintomática	BA
Fimbrias tipo I	60	71	58
P. Fimbria	70	36	24
Aerobactina	73	49	38
Haemolisina	49	40	20
K 1	32	14	22
Resistencia sérica	61	63	25
Antígeno grupo O	74	64	38

pocos son nefritógenos. La presencia de un antígeno O nefritógeno confiere una mayor virulencia a la bacteria.

- Antígenos K y H. La cantidad y concentración del primero aumenta la virulencia (sobre todo, los serotipos 1, 5 y 12). El segundo está presente en los flagelos y es de menor importancia.

4.2. Capacidad de adhesión

Las fimbrias son estructuras pilosas que confieren a la bacteria la capacidad de adherirse al urotelio. Las fimbrias P o manosa-resistentes son las más relacionadas con los factores de virulencia y las más frecuentes en las cepas nefritógenas de *E. coli*. En la actualidad, existen algunos tratamientos (basados en el compuesto flavonoide llamado proantocianidina, presente en el arándano rojo) que interfieren con la acción de las fimbrias y, de esta manera, inhiben la adhesión de *E. coli* al urotelio.

4.3. Grado de actividad hemolítica

Las fimbrias poseen la capacidad de adherirse a los eritrocitos produciendo hemaglu-

tinación. Por otro lado, la alfa-hemolisina, presente también en algunas cepas patógenas, tiene la facultad de producir hemólisis y contribuir al daño de la mucosa epitelial, especialmente, a nivel vesical. Por tanto, es presumible que los gérmenes encontrados en las orinas de sujetos con BA tengan distintos o, al menos, una menor proporción de factores de virulencia que los gérmenes responsables de las ITU sintomáticas bajas y altas, además de una sensibilidad mayor al efecto bactericida del suero y una capacidad de adhesión muy débil. Estas diferencias se muestran en la **Tabla 1**.

La etiopatogenia de la bacteriuria asintomática es necesaria para entender un hallazgo frecuente en estos pacientes: la presencia de alteraciones en el sedimento (sobre todo la presencia de leucocituria). Presumiblemente, en aquellos pacientes donde la BA se relacione con mutaciones en el *Toll-like* receptor 4, la respuesta inmunitaria no es transmitida por las células del uroepitelio y la bacteria permanece en la orina sin generar respuesta inflamatoria, por lo que no presentarán leucocituria. Si, en cambio, existe una mutación en los factores de virulencia del germen, fundamentalmente las fimbrias en el caso del *E. coli*, los gérmenes se adhieren al urotelio de forma débil, sin producir sintomatología, pero sí reclutan neutrófilos responsables de la leucocituria, al estar la transmisión de la señal inflamatoria indemne. Otro factor que debemos tener en cuenta es la existencia en la flora habitual urogenital de bacterias saprofitas como el *Lactobacillus*, con capacidad para competir con los gérmenes uropatógenos, cuya presencia dificultaría que estos últimos pudieran adherirse al urotelio, evitando de este modo un daño inflamatorio. En cierto modo, para algunos autores, la BA

causada por cepas poco virulentas constituiría parte de esa “flora saprofita” al competir, ya sea por nutrientes o receptores comunes, con cepas de *E. coli* más virulentas, por lo que podría ser un elemento beneficioso, siendo este uno de los pilares fundamentales en los que se basa el absentismo terapéutico en la mayoría de estos pacientes.

5. EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

La actitud clásica con respecto a la BA se basa en que su persistencia podría dañar el urotelio y/o el parénquima renal y producir cicatrices renales. Sin embargo, cada vez más estudios contradicen esta teoría, ya que, tras cinco años de seguimiento, hasta en un 26% de las niñas persiste la bacteriuria, pero es ocasional que presenten ITU sintomática. De hecho, el tratamiento de la bacteriuria asintomática podría desencadenar una ITU sintomática por un germen diferente más virulento.

Tampoco está demostrado que las niñas con cicatrices o reflujo vesicoureteral tengan una mayor predisposición a la bacteriuria persistente que aquellas con un tracto urinario normal, ni que su presencia suponga, en niñas sanas, un mayor riesgo de desarrollar daño renal. Además, con respecto a la profilaxis antibiótica, aunque existan diferencias en cuanto al porcentaje de reinfección entre tratadas y no tratadas, no se encuentran diferencias en la aparición de cicatrices renales. Otros estudios tampoco han encontrado diferencias en las tasas de reinfección y la mayoría de los autores coinciden en que no hay diferencias en la formación de cicatrices ni en el crecimiento renal y que el tratamiento farmacológico de la BA no evita la reaparición de esta, una vez que se ha interrumpido. En la mayoría de las ocasiones la

bacteriuria desaparece espontáneamente sin tratamiento en algunos meses, y solamente de manera excepcional evoluciona hacia una ITU sintomática. A su vez, se ha demostrado que la ITU sintomática no va precedida de una BA. En la práctica diaria puede observarse de forma excepcional que alguna niña portadora de BA no tratada padezca una infección urinaria sintomática. Este hecho puede ser explicado por la transferencia genética a partir de una bacteria virulenta, por la que una bacteria no patógena se convierte en virulenta. Por todo lo anterior, parece que la BA es una entidad independiente más que un precursor de la infección sintomática. A la vista de estos datos, podemos afirmar que el tratamiento antibiótico de la bacteriuria, en ausencia de síntomas, no es necesario, ya que no se obtiene ningún beneficio. Pero dado que deben tratarse pacientes y no análisis, existen una serie de consideraciones especiales que debemos tener en cuenta:

- Niños malnutridos. En el estudio de Bagge *et al.* realizado en 112 pacientes con edades entre seis meses y cinco años con malnutrición moderada (grado II) y grave (grados III y IV), se observó una prevalencia de bacteriuria del 15,2% frente a un 1,8% de controles. Se indica la necesidad de seguimiento de estos pacientes y el tratamiento en los casos de bacteriuria significativa.
- Bacteriuria asintomática en pacientes con infección urinaria recurrente. Los niños con infecciones urinarias recurrentes presentan una prevalencia de bacteriuria asintomática de hasta el 80%. Sin embargo, generalmente se trata de serotipos poco nefritógenos de *E. coli* que no asocian riesgo de evolucionar a pielonefritis aguda. El tratamiento antibiótico por procesos ORL en estos pacientes

eleva el riesgo de pielonefritis aguda, por lo que, siempre que sea posible, se debe elegir un macrólido (o un antibiótico al que el germen causante de la bacteriuria sea resistente) para el tratamiento de estos procesos, evitando así seleccionar gérmenes más patógenos. Esta sería la única indicación para realizar urocultivos en pacientes asintomáticos. Por tanto, no se debe tratar la BA en estos pacientes.

- Bacteriuria asintomática en pacientes con reflujo vesicoureteral. La BA en estos pacientes no aumenta el riesgo de cicatrices renales, ni disminuye el filtrado glomerular. Incluso se plantea que puede tener un efecto protector frente a la infección urinaria por tratarse de cepas poco patógenas de *E. coli*. El tratamiento de la BA no disminuye la aparición de nuevas ITU. Por tanto, se recomienda no tratar la BA en pacientes con reflujo vesicoureteral. De hecho, en niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivos de control.
- Bacteriuria asintomática en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos. La mayoría de los autores coinciden en que, en los pacientes con BA que vayan a ser sometidos a una prueba diagnóstica invasiva, tipo cistografía miccional (CUMS) o cistoscopia, estaría indicado el tratamiento profiláctico antibiótico durante uno a tres días. Otros consideran que la propia BA serviría de preventiva de una posible ITU. En cualquier caso, puede ser necesario individualizar en función de la patología de base o la sospecha diagnóstica.
- Vejiga neurógena. Estos pacientes presentan BA en un 45-70% de los casos, según las

series, y generalmente por *E. coli*. En general, no parece que suponga un riesgo aumentado de cicatrices renales, salvo que coexista un reflujo vesicoureteral de alto grado o una vejiga pequeña o muy trabeculada. No está indicado, por tanto, tratar la BA en estos casos. Incluso, algunos autores le confieren un efecto protector. La profilaxis en estos pacientes no erradica la bacteriuria y si selecciona gérmenes más patógenos como *Klebsiella spp.* o *Pseudomonas spp.*, aunque sin aumentar el riesgo de ITU sintomática.

- Trasplante renal. La incidencia de BA es de hasta el 52% durante el primer año debido, fundamentalmente, a la inmunosupresión a la que se somete a estos pacientes. Aumenta el riesgo en pacientes con patología vesical o ITU previa, disfunción del injerto o rechazo agudo. Con frecuencia se trata de gérmenes multirresistentes, por lo que está indicado tratarla en los primeros 3-6 meses postrasplante.
- Embarazo. El 2,7% de las embarazadas va a presentar BA, con riesgo de progresión a pielonefritis aguda y riesgo de parto prematuro, por lo que sí está indicado el tratamiento, sobre todo, en el tercer trimestre.
- Diabetes *mellitus* tipo 1. El 10,1% de los pacientes con esta enfermedad presentan BA, se cree que por disminución de citocinas en el tracto urinario. No está indicado tratarlas, ya que presentan bajo riesgo de ITU sintomática.

Por tanto, se puede deducir que ni el tratamiento antibiótico ni la profilaxis antibiótica van a ser, en general, necesarias en los pacientes con BA, salvo en determinadas circunstancias de

riesgo (Tabla 2), ya que no producen una disminución significativa del número de recurrencias de la bacteriuria ni hay evidencia de que la favorezca la aparición de cicatrices renales o tenga influencia en la función o el crecimiento renal, ni en la evolución del reflujo vesicoureteral. Podría considerarse la bacteriuria asintomática, incluso, como una forma de profilaxis natural, de manera que su tratamiento pudiera condicionar un alto nivel de recurrencia y recolonización por cepas más virulentas que, al eliminar la flora protectora, incrementarían la oportunidad de adherencias bacterianas como evento preliminar al desarrollo de una ITU. De esta manera, y como se ha mencionado anteriormente, siempre que utilicemos un antibiótico en estos pacientes, generalmente por infección intercurrente de vías respiratorias, debemos prescribir aquel al que el germen causante de la BA no sea sensible, generalmente un macrólido, que no erradique esa bacteria “protectora”. En aquellos casos en los que se plantean dudas de tratamiento pueden recomendarse, como primer paso y alternativos al antibiótico, la ingesta abundante de líquidos, el vaciamiento vesical frecuente, el jarabe de arándanos y la administración de *Lactobacillus casei*.

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y SEGUIMIENTO

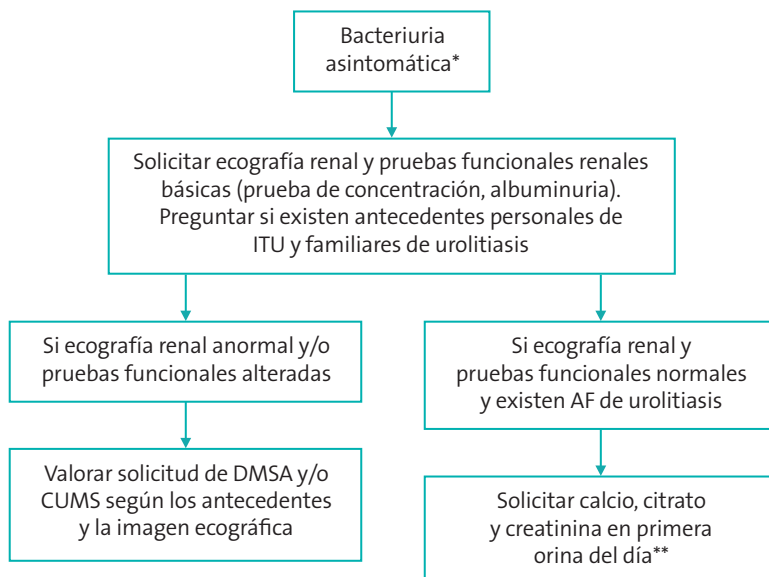
Existe un consenso creciente acerca de evitar la realización de urocultivos rutinarios a pacientes asintomáticos, debido al riesgo de someterlos a tratamientos innecesarios que podrían alterar el equilibrio ecológico bacteriano. Pero una cuestión es que los pacientes no sean tratados y otra distinta es si deben ser estudiados y de qué modo. En estos pacientes es recomendable recoger, simultáneamente al urocultivo, un sistemático de orina y sedimento urinario, y suele recomendarse la realización de una eco-

Tabla 2. Grupos de riesgo para el tratamiento de la bacteriuria asintomática

Niños malnutridos
Trasplante renal
Intervenciones urológicas
Tercer trimestre de gestación

grafía renal y de vías urinarias. Además, no se debe olvidar que la persistencia de la bacteriuria puede estar relacionada con la presencia de vejiga neurógena o una disfunción miccional, por lo que, en los pacientes continentales, será importante realizar una exhaustiva historia de hábitos miccionales y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento con anticolinérgicos y/o realizar estudios urodinámicos. En cuanto a pruebas de función renal, distintos autores estiman oportuno realizar pruebas básicas, sencillas y sensibles, como son la prueba de concentración renal y la determinación del cociente albúmina/creatinina en la primera orina del día. También está descrita la asociación entre bacteriuria asintomática y alteraciones metabólicas causantes de litiasis, por lo que, en estos pacientes, sobre todo si existen antecedentes familiares de litiasis, se podría realizar cociente calcio/creatinina, cociente citrato/creatinina y cociente calcio/citrato en orina aislada. Si tras este primer estudio existe asimetría renal o imágenes sugestivas de cicatriz o dilatación ureteral, y/o la función renal está alterada, estaría indicado ampliar el estudio mediante gammagrafía y/o cistografía (Figura 1). En cualquier caso, es preciso valorar para cada paciente con BA la necesidad de realizar estudios siempre bajo la premisa de evitar tanto las visitas médicas repetidas como el empleo de múltiples antibióticos, o la realización de exploraciones complementarias re-

Figura 1. Manejo de los niños diagnosticados de bacteriuria asintomática



* Tratar con anticolinérgicos si existe clínica de vejiga hiperactiva. ** Además de los cocientes con la creatinina, calcular el cociente calcio/citrato (si es superior a 0,33 existe riesgo de cristalización).

ITU: infección del tracto urinario.

lativamente invasivas, ya que todo ello genera con frecuencia molestias al paciente, ansiedad y un gasto injustificado.

AGRADECIMIENTOS

Mención especial al doctor Víctor Manuel García Nieto, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2008.
- Bensman A. Should children with asymptomatic bacteriuria (ABU) undergo imaging studies of the urinary tract? *Pediatr Nephrol.* 2002;17: 76-77.
- Écija Peiró JL, Vázquez Martul M. Bacteriuria asintomática En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*, 2.ªed. Madrid: Aula Médica 2006, pp. 521-6.
- Fernández González LM, García Nieto V, Luis Yanes I, Callejón Callejón A. Bacteriuria asintomática. Revisión de nuestra casuística. *An Pediatr (Barc).* 2000;52(supl.4):151-152.
- García Nieto V, González S, García Rodríguez V, Luis M, Martín L, Pozo E. Bacteriuria asintomática. *Bol Pediatr.* 2011;51:3-10.

6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2009/01.
7. Guidoni EB, *et al.* E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:376-381.
8. Hansson S, Jodal U, Linclon K, Svanborg-Eden C. Untreated bacteriuria in girls: Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ.* 1989;298:856.
9. Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:499-512.
10. Iwalokun BA, Iwalokun SO, Hodonu SO, *et al.* Evaluation of microalbuminuria in relation to asymptomatic bacteriuria in Nigerian patients with sickle cell anemia, *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:1320-1330.
11. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:80-128.
12. Ki Wook Yun. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2014;47:455-461.
13. Kondapanei SL, Surpam R, Azaruddin M, Devi G. Screenig for asymptomatic bacteriuria in school-going children. *Indian J Public Health.* 2013;56:169-170.
14. Lindsay E. Nicolle, MD. Asymptomatic bacteriuria. When to screen and when to treat. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:367-394.
15. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int.* 1996;50:312-329.
16. NICE. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management. *Clinical Guideline.* Agosto; 2007.
17. Schilling JD, Martin SM, Hung CS, Lorenz RG, Hultgren SJ. Toll-like receptor 4 on stromal and hematopoietic cells mediates innate resistance to uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:4203-4208.
18. Sharifian M, Rees L, Trompeter RS. High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:432-435.
19. Wettergren B, Hellström, Stockland E, Jodal U. Six years of follow up infants with bacteriuria on screening. *Br Med J.* 1990;301:845-848.

Trastornos miccionales no neurológicos y enuresis en la infancia

Marta Fernández Fernández⁽¹⁾, José Eugenio Cabrera Sevilla⁽²⁾

¹Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.

²Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

Fernández Fernández M, Cabrera Sevilla JE. Trastornos miccionales no neurológicos y enuresis en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:141-53.



RESUMEN

- Los síntomas del tracto urinario inferior y la enuresis son motivo frecuente de consulta en la población pediátrica, por lo que es de suma importancia familiarizarse con la nueva estandarización de la terminología establecida.
- Para su diagnóstico y valoración suele ser suficiente la realización de una historia clínica, examen físico completo y realización de diario miccional. Algunos niños requerirán otros estudios que incluyan uroflujometría, urodinamia o cistouretrografía miccional.
- Los tres mecanismos patogénicos implicados en el origen de la enuresis son la existencia de poliuria nocturna, hiperactividad vesical y elevación del umbral de despertar. Estos mecanismos pueden solaparse en el mismo niño.
- La uroterapia estándar o terapia no farmacológica es la primera línea de tratamiento y la farmacoterapia es de gran ayuda en ciertas condiciones.
- La principal causa de fracaso de tratamiento en la enuresis es el diagnóstico incorrecto de enuresis monosintomática en lugar de no monosintomática. Por ello, en caso de comorbilidades o síntomas miccionales diurnos, estos deben ser tratados previamente al tratamiento de la enuresis.
- Con tratamiento adecuado y ausencia de patología neurológica el pronóstico suele ser favorable.

Non-neurological voiding disorders and enuresis in childhood

ABSTRACT

- The symptoms of the lower urinary tract and enuresis are frequent reason for consultation in the pediatric population, so it is very important to become familiar with the new standardization of the established terminology.
- For its diagnosis and assessment it is usually enough to carry out a clinical history, complete physical examination, realization of voiding diary. Some children will require other studies that include uroflowmetry, urodynamics, or voiding cystourethrography.
- The three pathogenic mechanisms involved in the origin of enuresis are the existence of nocturnal polyuria, bladder overactivity and elevation of the threshold of awakening. These mechanisms may overlap in the same child.
- The standard urotherapy or non-pharmacological therapy is the first line of treatment and pharmacotherapy is of great help in certain conditions.
- The main cause of failure of treatment in enuresis is the incorrect diagnosis of monosymptomatic enuresis instead of not monosymptomatic. Therefore, in the case of comorbidities or diurnal voiding symptoms, these should be treated prior to the start of treatment of enuresis.
- With adequate treatment and absence of neurological pathology, the prognosis is usually favorable.

1. TRASTORNOS MICCIONALES DE ORIGEN NO NEUROLÓGICO EN LA INFANCIA

1.1. Introducción¹

Las dos funciones principales del tracto urinario inferior son el almacenamiento de la orina a baja presión (fase de llenado) y su expulsión en un tiempo y lugar apropiados (fase miccional). El llenado vesical depende del volumen o capacidad vesical (CV medida ml) y de la capacidad del esfínter interno (cuello de la vejiga y uretra proximal) de permanecer cerrado durante el llenado.

do. El vaciamiento vesical depende por un lado de la capacidad del detrusor para contraerse y generar presión facilitando el flujo de orina y por otro de la capacidad del esfínter externo para relajarse de manera coordinada y consciente.

1.2. Terminología^{2,3,4}

La sintomatología miccional puede dividirse según afecte fundamentalmente a la fase de llenado o a la de vaciado vesical. Su presencia es aplicable a partir de los 5 años de edad (según DMS-5 y CIE-10).

1.2.1. Síntomas durante la fase de llenado vesical o almacenamiento

- Aumento o disminución de la frecuencia de vaciado. Se considera aumentada si es mayor de 8 micciones/día y disminuida si es menor de 3 micciones/día.
- Incontinencia. La incontinencia implica pérdida involuntaria de orina. Puede ser intermitente o continua. Si es continua, suele asociarse a malformaciones congénitas o a daño del esfínter uretral externo. Si es diurna se denomina **incontinencia diurna**. Si es nocturna, **enuresis**. La incontinencia intermitente en ambos periodos: **incontinencia diurna con enuresis**.
- Urgencia. Es la repentina e inesperada necesidad inmediata de orinar. Requiere que el niño tenga continencia urinaria. La urgencia suele acompañar a la vejiga hiperactiva (VHA).
- Nicturia. Es la necesidad del niño para levantarse por la noche para orinar. Suele ser frecuente en periodo escolar. No aplicar a pacientes con antecedente de enuresis.

1.2.2. Síntomas de vaciado vesical

- Titubeo-retardo miccional: dificultad para iniciar la micción.
- Esfuerzo miccional: necesidad de aumentar la presión intraabdominal para poder iniciar y/o mantener la micción.
- Chorro miccional débil.
- Flujo intermitente: emisión de orina con un flujo en ráfagas (con varias paradas y reinicios durante la misma micción). Es frecuente en niños menores de 3 años.

1.2.3. Otra sintomatología

- Maniobras retentoras. Son estrategias utilizadas para posponer la micción o evitar la urgencia miccional (frecuente en VHA). El niño puede o no ser consciente de estas maniobras.
- Sensación de vaciado incompleto. Origina la necesidad de volver a ir al baño para vaciar la vejiga.
- Goteo posmiccional: pérdida involuntaria de orina después de terminar la micción. Hay que buscar reflujo vaginal en niñas o siringocele en varones.
- División o pulverización del chorro miccional. La orina se transforma en aerosol o se divide, en lugar de ser un chorro único. Implica obstrucción justo después del meato uretral.
- Dolor. Puede ser en área vesical (región suprapúbica), uretral o genital.

1.3. Cuadros clínicos^{2,4,5,6,7}

- Disfunción vesical e intestinal: la Sociedad Internacional para la Continencia en niños (ICCS) las aúna en el término BBD: Bladder and Bowel disfunction. Su forma grave provoca cambios en el tracto urinario superior dando lugar al denominado síndrome de Hinman².
- Vejiga hiperactiva (VHA): urgencia miccional normalmente acompañada de frecuencia aumentada y nicturia, con o sin incontinencia, y en ausencia de infección urinaria u otra patología. Habitualmente tienen

hiperactividad del músculo detrusor. La incontinencia de urgencia es la pérdida de orina involuntaria y urgencia que puede ir asociada a VHA⁶.

- Aplazamiento de la micción: utilización de maniobras retentoras para posponer la micción. En la historia clínica suelen referir baja frecuencia miccional, sensación de urgencia y, a veces, incontinencia durante el llenado vesical completo.
- Vejiga hipoactiva: precisa aumentar la presión intraabdominal para iniciar-mantener y/o completar la micción. Presentan un flujo urinario interrumpido e hipoactividad del detrusor.
- Disfunción vaciado vesical: contrae el esfínter uretral o el suelo pélvico durante el vaciado. Curva en *staccato* con o sin interrupción del flujo urinario.
- Obstrucción salida vesical: aumento de la presión del detrusor y disminución del flujo urinario. Puede ser mecánica o funcional.
- Incontinencia de estrés: es la pérdida involuntaria de una pequeña cantidad de orina con el esfuerzo o ejercicio físico que aumenta la presión intraabdominal. No tiene contracciones del detrusor durante la micción.
- Incontinencia de la risa: la función vesical es normal si no se ríe. Las opciones de tratamiento de primera línea podrían incluir medidas conductuales y la evacuación cronometrada o el manejo intestinal, seguido de ejercicios de biorretroalimentación (*biofeedback*) y ejercicios de Kegel. El tratamiento de segunda línea incluiría oxibutinina con

vaciado cronometrado, seguido del tratamiento de tercera línea con metilfenidato^{5,6}.

- Aumento extraordinario de la frecuencia miccional diurna: necesidad imperiosa de vaciar la vejiga asociada a pequeñas micciones y que solo ocurre durante el día. La incontinencia es rara y no tienen nicturia. Hay que excluir patología asociada (diabetes *mellitus*, diabetes insípida, infección de orina, polidipsia, etc.).
- Disfunción del cuello vesical: Fallo/retraso en la apertura del cuello vesical. Conlleva disminución del flujo a pesar de una adecuada y elevada contracción del detrusor.

1.4. Evaluación

1.4.1. Historia clínica y exploración física⁶⁻⁸

La historia clínica y el examen físico completos son las principales herramientas para la evaluación de los niños y adolescentes con disfunción del tracto urinario inferior (DTUI) y pueden llevar al diagnóstico sin necesidad de exámenes adicionales.

Investigar vaciamiento vesical, los hábitos intestinales, presencia o ausencia de sintomatología diurna/nocturna, maniobras retentoras durante las micciones.

Realizar diario miccional, recogiendo los siguientes datos:

- Diario frecuencia-volumen diurno: incluyendo un mínimo de dos días (pueden no ser consecutivos), idealmente fines de semana o vacaciones escolares. El parámetro más importante es el volumen urinario máximo

diurno, que es el mayor volumen orinado por el niño en una micción excluyendo la primera de la mañana. Este debe encontrarse entre el 65 y el 150% de la capacidad vesical esperada (CVE), que puede determinarse en niños menores de 12 años por la fórmula $30 + (30 \times \text{edad en años})$.

- **Diario de enuresis:** debe completarse durante siete días consecutivos con datos sobre hora de acostarse y levantarse, nicturia, peso del pañal, volumen de la primera micción de la mañana y número de noches secas y mojadas. También deben incluirse datos sobre hábito intestinal.

En el examen físico se deben buscar las malformaciones congénitas y las manifestaciones cutáneas de espina bífida mediante la inspección de las regiones genital y sacra; explorar para signos de déficits neurológicos los reflejos de las extremidades, la sensación del área perineal, el tono anal y el reflejo bulbocavernoso.

1.4.2. Pruebas diagnósticas^{2,7,9}

- **Sistemático-sedimento de orina:** descartar infección urinaria (IU), diabetes *mellitus*, proteinuria o hipercalciuria. En estudios de investigación de VHA se utiliza cociente de factor nervioso de crecimiento en orina (NGF/Cr)⁹.
- **Ecografía abdominal:** informa de anomalías congénitas del tracto urinario inferior (TUI) (ureterocele y uréter ectópico), además de cuantificar el residuo posmiccional (RPM).
 - **En niños de 4 a 6 años:** RPM único mayor de 30 ml o del 21% de la capacidad vesical (CV), así como RPM repetidamente mayor

de 20 ml o del 10% de la CVE se considera muy significativo.

- **En niños >7 años:** RPM > 20 ml o > 15% CV en micción aislada o en micciones repetidas > 10 ml o > 6% CVE.

1.4.3. Cistouretrografía miccional seriada (CUMS)

En pacientes con DTUI e IU documentadas.

1.4.4. Estudios urodinámicos

- **Observación miccional durante 4 horas:** técnica validada usada para ver la actividad vesical durante la infancia incluso en lactantes. Se puede realizar control ecográfico para ver volumen pre- y posmicción. La pesada del pañal puede utilizarse como medida de vaciamiento.
- **Diario miccional:** ya comentado previamente.
- **Diario de deposiciones:** diario de 7 días utilizando la escala Bristol y criterios ROMA-III.
- **Uroflujometría:** procedimiento no invasivo de medición del flujo urinario que se define como el volumen de orina que pasa por la uretra en la unidad de tiempo, expresado en ml/seg. Permite observar la morfología de la curva obtenida durante la micción. Constituye uno de los estudios iniciales para evaluar el vaciado vesical. La uroflujometría se puede hacer con o sin electromiografía (EMG) de los músculos perineales.
- **Estudios urodinámicos invasivos** (cistomanometría, estudios presión/flujo y perfil uretral): no suelen ser necesarios en niños sin patolo-

gía neurológica asociada. En caso de ser necesarios, su realización con sedación consciente no interfiere en la técnica ni en sus resultados.

1.5. Opciones de tratamiento^{7,10}

1.5.1. Uroterapia estándar

Trata de crear hábitos miccionales correctos con técnicas de modificación de conducta:

- Información y desmitificación: explicación acerca de la función normal del tracto urinario inferior y de cómo el niño en particular se desvía de lo normal.
- Instrucciones de cómo resolver la disfunción miccional con modificación del comportamiento, hábitos regulares de micción, postura adecuada al orinar, evitar maniobras de retención, no posponer la micción, orinar al levantarse y antes de acostarse, cambiar la ropa húmeda y tener hábitos intestinales regulares.
- Consejos de estilo de vida: abarcan la ingesta de líquidos y la dieta equilibrada, disminuir el consumo de cafeína, crear patrones regulares de vaciado de la vejiga y el intestino.
- Registrar los síntomas y hábitos urinarios mediante diarios miccionales.
- Dar apoyo y aliento por medio de un seguimiento regular con el cuidador.

1.5.2. Uroterapia específica

- El *biofeed-back*: es una forma de educación en la que el paciente se hace consciente de un proceso fisiológico, generalmente inconsciente y de tipo neuromuscular. Para

hacerlo consciente, existen sistemas informatizados que transforman la contracción muscular en señales visuales que se presentan al paciente en un monitor. A partir de esta percepción, el paciente aprende a modificar su respuesta fisiológica y posteriormente con la repetición se refuerza ese aprendizaje, permitiendo modular la función vesicoesfinteriana.

- En la uroterapia específica también se incluye la cateterización vesical intermitente y las técnicas de neuroestimulación.

1.5.3. Tratamiento farmacológico

- Anticolinérgicos (**antimuscarínicos**): indicados en los casos de VHA cuando fracasa la uroterapia estándar. Entre los efectos adversos, que se minimizan o evitan con la instilación vesical, se encuentran el estreñimiento, sequedad de mucosas, cefalea, trastornos visuales, cambios de humor, pérdida de apetito y aumento de riesgo de IU por aumento del RPM. La solifenacina es una alternativa eficaz en los casos refractarios a oxibutinina o tolterodina (uso fuera de ficha técnica) (**Tabla 1**).
- Alfa-bloqueantes: la tamsulosina, silododina y doxazosina pueden ayudar a relajar el

Tabla 1. Dosificación de fármacos anticolinérgicos

Fármaco	Dosis
Cloruro de oxibutinina	0,1-0,2 mg/kg/dosis 2-3 veces al día (máximo 5 mg/dosis)
Tolterodina	0,1 mg/kg/día cada 12 horas. En >5 años 1 mg/12 horas
Succinato de solifenacina	5-12 años: 5 mg/día >12 años 10 mg/día (<i>off-label</i>)

esfínter externo, así mejoran el vaciamiento vesical en niños con VHA, incontinencia, infecciones de orina de repetición y aumento del RPM. Pueden utilizarse en combinación con anticolinérgicos y/o *biofeedback* cuando hay VHA con obstrucción en la salida vesical.

- Agonistas B-3: mirabegron, un B3-agonista, es efectivo en pacientes refractarios a tratamiento con anticolinérgicos. Pendiente de aprobación en niños¹⁰.
- Profilaxis antibiótica: usada en niños con BBD y reflujo, sobre todo en contexto de IU febril recurrente y anomalías parénquima renal.
- Sondaje vesical intermitente: aunque no es frecuente, algunos pacientes no neuropáticos pueden precisar cateterismo intermitente para el manejo de su sintomatología, sobre todo aquellos con RPM significativo, logrando la continencia.
- Inyección de toxina botulínica: en los niños solo se utiliza en aquellos con patología neurológica. Hay pocos estudios en pacientes pediátricos no neurológicos con resultados dispares.

2. ENURESIS

2.1. Introducción

La Sociedad Internacional para la Continencia en niños (ICCS) define la enuresis como incontinencia urinaria intermitente durante el sueño en un niño de al menos cinco años de edad. Se requiere una duración superior a tres meses y una frecuencia mínima de un episodio al mes para su diagnóstico².

La enuresis asociada a síntomas de disfunción del tracto urinario inferior (TUI) se denomina enuresis no monosintomática (ENM)². En ausencia de síntomas del TUI, hablaremos de enuresis monosintomática (EM), que es la forma de presentación en el 70% de los casos^{2,11}.

La enuresis será primaria cuando no haya existido un periodo previo de continencia urinaria durante el sueño superior a seis meses, en caso contrario se denominará enuresis secundaria².

2.2. Fisiopatología

Actualmente se acepta que la enuresis tiene su origen en la interrelación de tres factores: producción de orina nocturna, hiperactividad vesical nocturna y elevación del umbral del despertar¹².

2.2.1. Poliuria nocturna

Se considera poliuria nocturna la emisión durante la noche de un volumen de orina superior al 130% de la CVE para la edad⁸.

Clásicamente atribuida a alteración en el ritmo circadiano de secreción de vasopresina, resultando en orina nocturna hipoosmolar. La alteración de ritmos circadianos de otros factores como la diuresis de solutos, el filtrado glomerular, tensión arterial, secreción de hormonas y sustancias vasoactivas (angiotensina II, péptido natriurético atrial y prostaglandina E2) también parecen estar implicados¹².

Estímulos como la disrupción del sueño (por ejemplo, apneas) y las contracciones vesicales también provocan poliuria nocturna¹².

2.2.2. Hiperactividad vesical

Por la existencia de hiperactividad del detrusor. Estos pacientes suelen ser más resistentes al tratamiento. La poliuria y la hiperactividad nocturna del detrusor pueden solaparse en el mismo paciente¹².

2.2.3. Alteración del sueño y mecanismos del despertar

La elevación del umbral del despertar puede ser la consecuencia y no la causa de la enuresis. Tanto la poliuria nocturna como las contracciones vesicales son fuertes estímulos para el despertar, de tal forma que existiría una sobreestimulación crónica del centro del despertar llevando a una supresión paradójica del mismo¹².

Alteraciones a nivel del sistema nervioso central también pueden contribuir a esta alteración del mecanismo del despertar a través de la relación funcional y anatómica existente entre el *locus coeruleus* (crucial en el control del despertar), el centro pontino de la micción y la producción hipotalámica de vasopresina¹².

El sistema nervioso autónomo también podría estar implicado a través de una hiperfunción parasimpática o hipofunción simpática y multitud de neurotransmisores como serotonina, dopamina, acetilcolina y noradrenalina están involucrados y/o pueden ser dianas terapéuticas¹².

2.3. Evaluación del niño con enuresis

2.3.1. Historia clínica

Encaminada a descartar patología médica/orgánica subyacente, identificar comorbilidades que puedan influir en el manejo e iniciar

primera línea de tratamiento¹³. Debemos preguntar acerca de:

- Cuestiones generales de salud.
- Características de la enuresis: existencia de periodo previo de continencia, frecuencia de los episodios, nocturia. La enuresis secundaria se asocia con más frecuencia a causas subyacentes orgánicas, psicológicas o a desencadenantes específicos¹⁴.
- Hábitos miccionales: la presencia de síntomas miccionales diurnos significa que el niño presenta una enuresis no monosintomática. Es importante diferenciar a aquellos niños enuréticos que presentan solo un aumento o disminución de la frecuencia urinaria con/sin urgencia miccional o discreta incontinencia urinaria intermitente diurna, de aquellos que presentan alteraciones del chorro miccional, incontinencia urinaria continua y necesidad de prensa abdominal. Estos últimos precisan ser remitidos a un centro especializado¹⁴. Para conocer los hábitos miccionales, será útil la realización de un diario miccional, que puede ser realizado durante la evaluación inicial, siendo indispensable en aquellos casos de mala respuesta al tratamiento si no lo hemos realizado antes⁸. Los datos que deben recogerse ya se han comentado previamente en el apartado de trastornos miccionales.
- Hábitos de ingesta líquida: cantidad, tipo, horario, necesidad de beber durante la noche.
- Hábito intestinal: estreñimiento, encopresis. Las preguntas sobre este punto deben dirigirse directamente al niño, ya que en

ocasiones los padres pueden no ser conscientes del hábito intestinal del niño¹⁴. La presencia de estreñimiento concomitante es frecuente en la enuresis, especialmente en la no monosintomática, debiendo ser detectado y tratado previamente al tratamiento de la enuresis⁸.

- Características del sueño: ronquidos, apnea durante el sueño.
- Factores psicológicos: en muchos casos pueden ser la consecuencia y no la causa de la enuresis. La presencia de factores como baja autoestima, déficit de atención e hiperactividad o alteraciones cognitivas sutiles es superior en niños con enuresis, especialmente en aquellos con enuresis no monosintomática¹⁵.

2.3.2. Exploración física

La exploración física de los niños con enuresis es habitualmente normal. Sin embargo, debe incluir toma de peso y talla, examen de la zona genital, zona lumbosacra y exploración, neurológica básica¹⁴.

2.3.3. Pruebas complementarias

Se recomienda la realización de un sistemático de orina para descartar infección urinaria, glucosuria o proteinuria¹⁵. Algunas guías como la NICE, solo lo recomiendan cuando la enuresis es de inicio reciente o en caso de sospecha de infección urinaria, diabetes *mellitus* o nefropatía¹³. La realización de analítica sanguínea no está indicada. La ecografía de vías urinarias debe realizarse en caso de enuresis no monosintomática¹⁴.

2.4. Tratamiento

La influencia de la enuresis sobre la vida social, la autoestima del niño, el funcionamiento familiar y la posibilidad de persistencia en la vida adulta hacen recomendable iniciar tratamiento activo de la enuresis⁸.

2.4.1. Recomendaciones generales (uroterapia estándar o no farmacológica)

A todos los niños enuréticos, incluso a aquellos menores de 5 años, se les deben ofrecer unas normas generales. Habitualmente no es preciso un tratamiento específico antes de los 6 años. El objetivo es conseguir un correcto hábito intestinal y miccional. Estas medidas de uroterapia han sido descritas previamente en el apartado de trastornos miccionales. Los padres pueden ofrecer recompensas al niño por cumplir con estas recomendaciones más que por las noches secas, ya que conseguir la continencia nocturna no depende de la voluntad del niño¹³. La secuencia de tratamiento inicial debería ser tratar primero las comorbilidades asociadas, después los síntomas miccionales diurnos y finalmente si persiste, abordar la enuresis¹⁵.

2.4.2. Tratamientos de primera línea

2.4.2.1. Desmopresina

Análogo sintético de la vasopresina que conserva su acción antidiurética. La presentación recomendada son los liofilizados bucodispersables¹⁶.

La dosis habitual está entre 120-240 microgramos administrados entre media y una hora antes de acostarse. Puede elegirse comenzar con

la dosis más alta y disminuirla si hay buena respuesta o la opción contraria¹⁴. Debe restringirse la ingesta de líquidos a 200 ml desde una hora antes hasta 8 horas tras su administración para evitar una hiponatremia dilucional¹⁵.

Si la respuesta es buena, puede elegirse un tratamiento diario o usarla para “noches especiales” (por ejemplo, campamentos)¹⁴.

La tasa de éxito a largo plazo es de aproximadamente un 50% en la enuresis monosintomática y del 30% en la no monosintomática. Algunos factores disminuyen la tasa de recaída tras la suspensión del tratamiento como son la retirada estructurada del fármaco, su asociación con anticolinérgicos o alarma de enuresis y una duración mínima del tratamiento de tres meses^{7,15}.

2.4.2.2. Alarma de enuresis

Dispositivos que emiten una señal (habitualmente acústica) cuando el sensor colocado en la ropa interior o en las sábanas se humedece. Los padres deben ayudar al niño a despertarse cuando la alarma suena. Tras ello, el niño finalizará la micción en el baño, aseará la cama si es necesario y recolocará la alarma. Puede interferir con el descanso nocturno, aunque no favorece la aparición de trastornos del sueño, por lo que su uso se recomienda en pacientes con alta motivación, buena adherencia al tratamiento y bien informados. El dispositivo debe utilizarse todas las noches. La respuesta no es inmediata. El tratamiento debe continuarse durante 2-3 meses a partir del momento en el que el niño permanece seco durante 14 noches consecutivas^{8,14}.

Tasa de respuesta entre 50-80%. El éxito es mayor si, una vez alcanzada una buena respuesta, se realiza un sobreentrenamiento (instruir al niño para que beba una cantidad extra de líquidos en las dos horas previas a acostarse). Si permanece seco después de un mes de sobreentrenamiento, la alarma puede retirarse¹⁷.

La elección de uno u otro tratamiento de primera línea debe basarse en el mecanismo patogénico principal de la enuresis en cada caso, así como en las preferencias y grado de motivación del niño y su familia¹⁵ (Tabla 2).

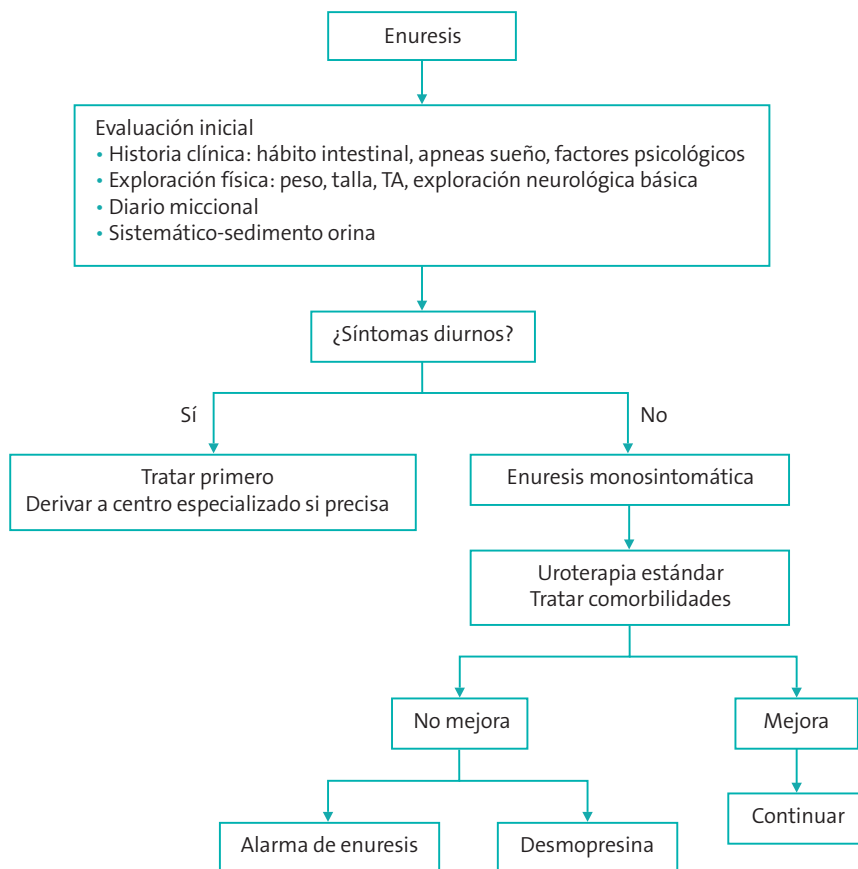
Cuando falle el tratamiento elegido como primera opción debe ofrecerse el tratamiento con la otra. Es importante recordar que, aunque una terapia no haya sido eficaz en el pasado, puede serlo en el momento actual, por lo que se recomienda realizar nuevos intentos con desmopresina y alarma¹⁶.

2.4.3. Tratamiento de la enuresis resistente a primera línea de tratamiento

La causa más frecuente de fracaso de tratamiento es el diagnóstico incorrecto de enuresis monosintomática en lugar de no

Tabla 2. Tratamiento de primera elección en la enuresis según mecanismo fisiopatológico principal (7)

Capacidad vesical	Poliuria nocturna	Tratamiento recomendado
Normal	No	Alarma o desmopresina
Normal	Sí	Desmopresina
Disminuida	No	Alarma
Disminuida	Sí	Alarma + desmopresina

Figura 1. Algoritmo de tratamiento inicial de la enuresis en la infancia⁸


monosintomática. Otras posibles causas de fracaso de tratamiento son la presencia de comorbilidades, falta de adherencia al tratamiento o la realización incorrecta del mismo⁸.

Si una vez tratadas las comorbilidades y los síntomas urinarios diurnos la enuresis persiste tras el tratamiento de primera línea, estaría indicado el uso de fármacos anticolinérgicos y fármacos con acción sobre el sistema nervioso central.

2.4.3.1. Anticolinérgicos

Actúan suprimiendo la hiperactividad del detrusor vesical. Debe tratarse previamente el estreñimiento, excluir la presencia de residuo posmiccional y la existencia de disfunción de vaciado, así como instruir a la familia para la detección precoz de infección urinaria^{14,15}.

Su uso en monoterapia suele tener escasa eficacia en la enuresis monosintomática,

umentando cuando se combinan con otros tratamientos como desmopresina, alarma o imipramina, sobre todo en caso de enuresis no monosintomática¹⁷.

2.4.3.2. Fármacos con acción en el sistema nervioso central

La imipramina es un antidepresivo tricíclico eficaz en el tratamiento de la enuresis tanto por su acción central (aumenta la liberación de vasopresina y modifica el patrón de sueño) como periférica (relajación del músculo liso, efecto anticolinérgico). Sin embargo su efecto no es sostenido una vez suspendido el tratamiento. Debido a sus posibles efectos secundarios, solo se recomienda en casos de enuresis resistente. Una alternativa no cardiopélica es la reboxetina, que actúa inhibiendo la recaptación de adrenalina¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Guerrero-Tinoco GA, Cano-Martínez MI, Vanegas-Ruiz JJ. Evaluación y tratamiento del niño con síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). *Iatreia*. 2018 EneMar;31(1):51-64. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n1a05.
- Austin PF, Bauer SB, Bower B, Chase J, Franco I, Hoebeke P, *et al*. The Standardization of Terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from de Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *Neurology and urodynamics*. 2016;35:471-481. doi: 10.1002/nau.22751.
- Kakizaki H, Kita M, Watanabe M, Wada N. Pathophysiological and Therapeutic Considerations for Non-Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Children. *Low urin tract symptoms*. 2016 May;vol. 8(2): 75-85.doi: 10.1111/luts.12123.
- Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J*. 2017;Jan-Feb;11(1-2Suppl1):S64-S72. doi: 10.5489/cuaj.4411.
- Logan BL, Blais S. Giggle incontinence: Evolution of concept and treatment. *J Pediatr Urol*. 2017; Oct;13(5):430-435. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.04.021.
- Míguez-Fortes I, Somoza-Argibay I, Casal-Beloy I, García-González M, García-González M, Dargallo-Carbonell T. Analysis of non-neurogenic lower urinary tract dysfunction patterns controlled in a Pediatric urodynamic unit. *Arch Esp Urol*. 2019;Jan;72(1):45-53.
- Fernández Fernández M, Cabrera Sevilla JE. Trastornos miccionales y enuresis en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:119-34.
- Vande Walle J, Ritting S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr*. 2012;171:971-983. doi: 10.1007/s00431-012-1687-7.
- Deng C, Peng Q, Hu X, Gao I, Xu J, Su J, *et al*. Urinary nerve growth factor: a biomarker for overactive bladder in children? A meta-analysis and trail sequential analysis. *Pediatr Surg Int*. 2019;Feb19. doi: 10.1007/s00383-019-04447-8. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
- Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, Chapple C, Morgia G, Serni S, Gacci M. Systematic review and meta-analysis

- on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*. 2018; Mar;25(3):196-205. doi: 10.1111/iju.13498.
11. Caldwell PHY, Lim M, Nankivell G. An interprofessional approach to managing children with treatment-resistant enuresis, an educational review. *Pediatr Nephrol*. 2017;Nov6.doi:10.1007/s00467-017-3830-1.
 12. Nevés T. Pathogenesis of enuresis: towards a new understanding. *International Journal of Urology*. 2017;24:174-182. doi: 10.1111/iju.13310.
 13. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people. London: National guideline centre. Available from www.nice.org.uk.
 14. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Ritting S, Tekgül S, *et al*. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continen- ce Society. *J Urol* 2010;183:441-447. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.043.
 15. Kuwertz-Bröking E, Von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. 2017; Aug 21.doi:10.1007/s00467-017-3778-1.
 16. Neveus T. Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:1207-1214. doi: 10.1007/s00467-011-1762-8.
 17. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, *Issue2.Art.No.:CD002911*. doi: 10.1002/14651858.CD002911.
 18. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WCF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;Issue1.ArtNoCD002117. doi 10.1002/14651858.CD002117.

Tubulopatías

Mireia Aguirre Meñica⁽¹⁾, M.^a Isabel Luis Yanes⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia.

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Aguirre Meñica M, Lus Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:155-76.



RESUMEN

Las tubulopatías engloban una serie de trastornos de índole hereditaria o adquirida que cursan con diferentes alteraciones iónicas. En función del segmento del túbulo donde se producen, podemos clasificarlas en las que alteran el túbulo proximal (glucosuria, aminoacidurias, fosfaturias, hipouricemia, acidosis tubular proximal tipo II o la que engloba a la mayor parte de ellas de manera compleja, el síndrome de Fanconi), las que afectan al asa de Henle y al túbulo distal (síndrome de Bartter, Gitelman y trastornos del magnesio) y las del túbulo colector (síndrome de Liddle, acidosis tubulares I y IV y diabetes insípida nefrogénica). El pronóstico es variable y el tratamiento precisa de reposición hidroelectrolítica en la mayoría y tratamientos específicos en algunos, pero siempre individualizado.

Tubulopathies

ABSTRACT

Tubulopathies comprise a series of disorders of a hereditary or acquired nature that present different ionic alterations. Depending on the segment of the tubule where they occur, we can classify them into those that alter the proximal tubule (glucosuria, aminoacidurias, phosphaturias, hypouricemia, proximal tubular acidosis type II or the one that encompasses most of them in a complex way, the syndrome of Fanconi), those that affect the loop of Henle and the distal tubule (Bartter syndrome, Gitelman and magnesium disorders), and those of the collecting tubule (Liddle syndrome, tubular acidosis I and IV and nephrogenic diabetes insipidus). The prognosis is variable and the treatment requires fluid and electrolyte replacement in the majority, some specific treatments, but always individualized.

1. INTRODUCCIÓN

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas, según afecten al transporte tubular de una o varias sustancias.

Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico propios. Se pueden clasificar según la zona del túbulo afectada (**Tablas 1-3**) o según su mecanismo fisiopatológico (**Tabla 4**), que utilizaremos como estructura de este capítulo¹.

El diagnóstico de sospecha de las distintas tubulopatías se basa en:

- Anamnesis: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y volumen de diuresis (**Tabla 5**).
- Exploración física: crecimiento y desarrollo (talla, peso, perímetro cefálico), presión arterial, exploración general, estado de hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos.
- Evaluación de la función renal:
 - Orina: inspección, tiras reactivas y sedimento.
 - Volumen urinario (orina de 24 horas o corregido por 100 ml de filtrado glomerular renal [FGR]).
- Cálculo del filtrado glomerular renal.
- Función tubular:
 - Excreciones fraccionales (EF) de bicarbonato, Na, K, Cl y ácido úrico. Tasa de reabsorción de fosfato (TRP).
 - Excreción de Ca, Mg, glucosa y proteínas de bajo peso molecular (calculada en orina de 24 horas o expresada en forma de cocientes urinarios).
 - Pruebas de estímulo: prueba de concentración con desmopresina. Pruebas de acidificación (pCO₂ urinaria máxima; pH urinario mínimo con estímulos de furosemda o ClNH₄). Sobrecarga hiposalina. Algunas pruebas actualmente en desuso por confirmación genética de la enfermedad.
- Otras determinaciones (paratohormona [PTH] intacta, calcidiol, calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]).
- Otros estudios: ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y estudios genéticos pertinentes.

2. CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES TUBULOPATÍAS SEGÚN SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO²⁻⁴

2.1. Trastornos complejos del túbulo proximal

2.1.1. Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi^{1,3,4}

Con el término síndrome de De Toni-Debré-Fanconi (OMIM #134600) se designa cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, e independientemente de

Tabla 1. Características de las principales tubulopatías localizadas en el túbulo proximal

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Glucosuria renal	AD, AR	<i>SLC5A2</i>	#233100	SGLT2	Glucosa normal	Glucosa ↑	
Cistinuria	AD, AR	<i>SLC3A1</i> <i>SLC7A9</i>	#220100	rBAT b(0,+)-AT		Cistina ↑ Ornitina ↑ Lisina ↑ Arginina ↑	Litiasis de repetición
Hipouricemia renal	Tipo 1 AR Tipo 2 AR-AD	<i>SLC22A12</i> <i>SLCA9</i>	#220150 #612076	URAT1 GLUT9	Ac. úrico ↓ Ac. úrico ↓↓	EFac. úrico ↑ EFac. úrico ↑↑	
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X	Dominante ligado a X	<i>PHEX</i>	#307800	FGF23	PO ₄ ↓ 1-25(OH) ₂ D ₃ normal o ↓ PTH normal	RTP ↓ TmP/GFR ↓	Fosfatasa alcalina ↑ FGF23 ↑
Raquitismo AD	AD	<i>FGF23</i>	#193100	FGF23	PO ₄ ↓ 1-25(OH) ₂ D ₃ normal o ↓ PTH ↑		Fosfatasa alcalina ↑
Raquitismo AR	AR	<i>DMP1</i> <i>ENPP1</i>	#241520 #613312	DMP1 ENPP1	PO ₄ ↓ 1-25(OH) ₂ D ₃ normal o ↓	RTP ↓ TmP/GFR ↓	FGF23 ↑ Calcificación arterial (ENPP1)
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria	AR AD	<i>SLC34A3</i> <i>SLC34A1</i>	#241530	NaPi-Ic NaPi-IIa	PO ₄ ↓ 1-25(OH) ₂ D ₃ elevada PTH ↓	Ca ↑	Fosfatasa alcalina ↑ Nefrocalcinosis Litiasis
Acidosis tubular proximal (tipo II)	AR	<i>SLC4A4</i>	#604278	NBC-1	HCO ₃ ↓ Cl ↑	EFHCO ₃ >15% Anión Gap (-)	Retraso mental Anomalías oculares
Acidosis tubular tipo III	AR	<i>CA2</i>	#267200	Anhidrasa carbónica tipo II	HCO ₃ ↓ Cl ↑	EFHCO ₃ ↑	Osteopetrosis
Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi	AR AD AD AD AR Desconocidas	<i>SLC34A1</i> <i>EHHADH</i> <i>GATM</i> <i>HNF4A</i> <i>NDUFAF6</i>	#182309 #615605 #134600 #600281 #618913		PO ₄ ↓ HCO ₃ ↓ K ↓ Úrico ↓	EF de Na, K, HCO ₃ , úrico ↑ TRP ↓. Ca ↑ Glucosuria Aminoaciduria Prot. bajo peso molecular ↑	PTH normal o alta 1-25(OH) ₂ D ₃ normal o disminuida Renina ↑ Aldosterona ↑
Enfermedad de Dent	Ligado a X	<i>CLCN5</i> <i>OCRL</i>	#300009 #300555	CIC-5 OCRL-1	HCO ₃ normal	Ca ↑ Prot. bajo peso molecular ↑	EFK y ac. úrico ↑ Hiperfosfaturia AA orina ↑ Glucosuria

AR: autosómica recesiva; **AD:** autosómica dominante; **EF:** excreción fraccionada; **RTP:** reabsorción tubular de fosfato; **GFR:** tasa de filtración glomerular; **1-25(OH)₂D₃:** Vitamina D; **PTH:** hormona paratiroidea.

Tabla 2. Características de las principales tubulopatías localizadas en el asa de Henle

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Bartter tipo I	AR	<i>SLC12A1</i>	#601678	NKCC2	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Nefrocalcinosis
Bartter tipo II	AR	<i>KCNJ1</i>	#241200	ROMK	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Nefrocalcinosis
Bartter tipo III	AR	<i>CLCNKB</i>	#607364	CLCKB	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑ Ca normal o ↑	Renina↑ Aldosterona↑ Posible Hipomagnesemia
Bartter tipo IVA	AR	<i>BSND</i>	#602522	Barttina	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Sordera neurosensorial
Bartter tipo IVB	Digénica	<i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>	#613090	CLCNKA CLCNKB	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Sordera neurosensorial
Bartter con hipocalcemia AD	AD	<i>CaSR</i>	#601198	Receptor sensible al Calcio	K, Cl↓ HCO ₃ ↑ Ca, Mg↓	EFK, EFN _a y EFCl↑	Ca, Mg↓ Renina↑ Aldosterona↑
Bartter tipo V prenatal transitorio	Recesivo ligado a X	<i>MAGED2</i>	#300971	NKCC2 NCC	K, Cl↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFN _a y EFCl↑	
Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis	AR	<i>CLDN16</i> <i>CLDN19</i>	#248250 #610036	Claudina 16 Claudina 19	Mg↓	EFMg↑ Ca↑	Afectación ocular (CLDN19)

AR: autosómica recesiva; **AD:** autosómica dominante; **EF:** excreción fraccionada.

la etiología responsable. Es un proceso multifactorial, probablemente causado por un daño enzimático no específico de la célula tubular proximal, que afectaría la función de los transportadores sodio-dependientes o por alteración de algún proceso metabólico esencial que afectaría a múltiples transportadores simultáneamente. Se caracteriza por una pérdida renal en grado variable de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, aminoácidos, gluco-

sa, proteínas de bajo peso molecular, carnitina y otros solutos manejados en este segmento.

Puede ser primario (autosómico dominante [AD], autosómico recesivo [AR] o recesivo ligado al cromosoma X), con mutaciones genéticas desconocidas (se han descrito pocas mutaciones hasta la fecha) o secundario a otras enfermedades genéticas (cistinosis, tirosinemia, galactosemia, fructosemia, síndrome de Lowe,

Tabla 3. Características de las principales tubulopatías localizadas en los túbulos distal y colector

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Enfermedad de Gitelman	AR	<i>SLC12A3</i>	#263800	Cotransportador NaCl	K-Cl ↓ Mg ↓ HCO ₃ ↑	EFMg ↑ Ca ↓ EFK ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑
Síndrome EAST/ SeSAME	AR	<i>KCNJ10</i>	#612780	Canal de potasio Kir4.1	K-Cl ↓ Mg ↓ HCO ₃ ↑	EFMg ↑ Ca ↓ EFK ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑ Epilepsia-ataxia Sordera neurosensorial
Acidosis tubular renal distal (tipo I)	AD-AR	<i>SLC4A1</i>	#179800	AE1	HCO ₃ ↓	Ca, Na, K ↑ V/GFR ↑	Sordera (preferente <i>ATP6V1B1</i>)
	AR	<i>ATP6V0A4</i>	#602722	Subunidad a4 H-ATPasa	Cl ↑		
	AR	<i>ATP6V1B1</i>	#267300	Subunidad B1 H-ATPasa	K ↓		
Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)					HCO ₃ ↓ Cl ↑ K ↑	K ↓ Na ↑	
Enfermedad de Liddle	AD	<i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	#177200	Canal de Na ENaC	HCO ₃ ↑ K ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Hipertensión Renina ↓ Aldosterona ↓
Pseudohipoaldoste- ronismo tipo I	AR	<i>SCNN1A</i>	#264350	Canal de Na ENaC	HCO ₃ ↓	EFNa ↑	Renina ↑
	AR	<i>SCNN1B</i>			Na ↓	EFK ↓	Aldosterona ↑
	AR	<i>SCNN1G</i>			K ↑		
	AD	<i>NR3C2</i>	#177735	Receptor mineralocorticoide			
Enfermedad de Gordon o pseudohipoaldoste- ronismo tipo II	AD	<i>WKN1</i>	#614492	Kinasa WKN1	HCO ₃ ↓	EFNa ↓	Renina ↓
	AD	<i>WKN4</i>	#614491	Kinasa WKN4	K ↑	EFK ↓	Aldosterona ↓
	AD-AR	<i>KLHL3</i>	#614495		Cl ↑	EFCl ↓	
	AD	<i>CUL3</i>	#614496				
Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	<i>HSD11B2</i>	#218030	11-β-hidroxiesteroide dehidrogenasa	HCO ₃ ↑ K ↓ Cl ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Renina ↓ Aldosterona ↓ Hipertensión Aumento en orina de la relación cortisol/cortisona
Diabetes insípida nefrogénica	Ligado a X	<i>AVPR2</i>	#304800	Receptor de la vasopresina tipo 2 (V2)	Osmolalidad, Cl y Na normal o ↑	V/GFR ↑	Defecto de concentración
	AR, AD	<i>AQP2</i>	#125800	Aquaporina 2			

AR: autosómica recesiva; **AD:** autosómica dominante; **EF:** excreción fraccional; **GFR:** tasa de filtración glomerular.

Tabla 4. Clasificación de las principales tubulopatías según su patogenia

<p>Trastornos complejos del túbulo proximal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi (tubulopatía proximal completa) • Enfermedad de Dent. Síndrome de Lowe (tubulopatía proximal incompleta)
<p>Trastornos del transporte de la glucosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosuria renal hereditaria
<p>Trastornos del transporte de aminoácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperaminoacidurias específicas (cistinuria, enfermedad de Hartnup, etc.)
<p>Trastornos del transporte de fosfatos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X, AR y AD • Raquitismo hipofosfático con hipercalcemia
<p>Trastornos del transporte de ácido úrico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipouricemia renal
<p>Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis tubular renal distal (tipo I) • Acidosis tubular renal proximal (tipo II) • Acidosis tubular renal mixta (tipo III) • Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)
<p>Defectos en la reabsorción de ClNa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Bartter • Enfermedad de Gitelman • Síndrome EAST (síndrome SeSAME) • Pseudohipoadosteronismo tipo I. Variante renal AD • Pseudohipoadosteronismo tipo I. Variante sistémica AR
<p>Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Liddle • Enfermedad de Gordon (pseudohipoadosteronismo tipo II) • Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides • Hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides • Hipertensión exacerbada por el embarazo
<p>Trastornos en la reabsorción de magnesio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipomagnesemia-hipercalcemia familiar con nefrocalcinosis • Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria • Hipomagnesemia renal aislada recesiva • Hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalcemia
<p>Trastornos del transporte del agua</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes insípida nefrogénica tipo I (ligada al sexo) • Diabetes insípida nefrogénica tipo II (AR, AD) • Síndrome nefrogénico de antiuresis inapropiada
<p>Tubulopatías con alteración en el manejo de calcio (receptor sensible a calcio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo primario neonatal severo • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar • Hipercalcemia hipercalcúrica familiar • Hipocalcemia autosómica dominante

Tabla 5. Posibles formas de presentación clínica de las distintas tubulopatías

Historia perinatal: prematuridad, polihidramnios, bajo peso
Cuadro general: astenia, malestar, irritabilidad
Síndromes digestivos: vómitos, dificultades en la alimentación
Deshidratación, sed, avidez por el agua y la sal, poliuria
Desmedro, retraso del crecimiento
Infección urinaria
Alteraciones electrolíticas
Alteraciones en el equilibrio ácido-base
Tetania, raquitismo o nefrocalcinosis
Alteraciones oculares o hipoacusia

glucogenosis, citopatías mitocondriales, enfermedad de Wilson, entre otros). Puede asociarse también a enfermedades adquiridas (mieloma múltiple, enfermedad neoplásica, síndrome nefrótico idiopático, nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal glomerular, cirrosis biliar primaria, trasplante renal). Puede ser adquirido en relación con fármacos (antibióticos, citostáticos, ácido valproico, ranitidina, hierbas medicinales chinas, etc.) y tóxicos (metales pesados). La evolución es variable, dependiendo del agente etiológico. Así, algunos cuadros desaparecen al suprimir el agente causal o tratar la enfermedad subyacente; pero en las formas primarias, el curso clínico suele ser crónico y la evolución es progresiva hacia la enfermedad renal crónica (ERC).

Los síntomas principales son poliuria (por defecto en la capacidad de concentración), polidipsia, episodios de deshidratación y fiebre, retraso de crecimiento, raquitismo y osteo-

malacia, debilidad muscular y manifestaciones extrarrenales que dependen de la enfermedad primaria. En sangre, existe acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia, normo- o hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia y elevación de fosfatasa alcalina. La PTH puede estar normal o alta y $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$ normal o disminuida. En orina se comprueba defecto de concentración urinaria, hiperfosfaturia, aumento de la eliminación de sodio y potasio, hiperaminoaciduria, glucosuria, proteinuria de bajo peso molecular, hiperuricosuria y, de forma no constante, hipercalcemia. En ecografía, puede haber nefrocalcinosis.

2.1.2. Enfermedad de Dent⁵⁻⁸

Es una tubulopatía proximal compleja incompleta causada por mutaciones en dos genes. La enfermedad de Dent tipo I es causada por mutaciones en el gen *CLCN5*, que codifica el canal de Cloro 5 (OMIM#300009), responsable del 60% de los casos, y la tipo II presenta mutaciones en el gen *OCRL-1* que codifica la fosfatidil-inositol 4,5 bifosfato 5 fosfatasa (OMIM#300555), causa el 15% de los casos y también el síndrome de Lowe. Ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más severo en los varones afectados. En el 25% de los pacientes no se detecta ninguna de estas mutaciones. Existe gran variabilidad fenotípica. Se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular muy incrementada (β_2 microglobulina, proteína transportadora de retinol), hipercalcemia notable, nefrolitiasis/nefrocalcinosis medular, raquitismo/osteomalacia. En algunos pacientes puede existir hiperuricosuria, hematuria, glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, pérdida renal de potasio y defecto en la capacidad de concentración. El diagnóstico se suele realizar tras el hallazgo

de proteinuria persistente en un varón, en el estudio de un paciente con nefrocalcinosis, litiasis y/o disfunción renal. Algunos pacientes presentan proteinuria glomerular aislada por glomerulosclerosis. El diagnóstico se apoya en la historia familiar de litiasis y la detección de hipercalcemia y/o proteinuria de bajo peso molecular en las portadoras. La evolución es a la enfermedad renal crónica en el 30-80% de los afectados en la edad adulta. No se ha objetivado recidiva en el trasplante renal.

2.1.3. Tratamiento de los trastornos complejos del túbulo proximal

Dependerá de la causa subyacente, pero, en general, se dirige a corregir pérdidas urinarias con suplementos requeridos:

- Adecuada ingesta hídrica y soporte nutricional (incluyendo alimentación enteral y aporte de agua por sonda o gastrostomía, si es preciso).
- Corrección de acidosis con administración oral de álcalis (bicarbonato sódico o citrato potásico), 2-20 mg/kg/día, repartidos en varias dosis a lo largo del día.
- Altas dosis de fósforo oral (40-100 mg/kg/día) y metabolitos activos de la vitamina D para el tratamiento del raquitismo y osteomalacia.
- Suplemento de potasio.
- Suplemento con L-carnitina, si se requiere.
- Hidroclorotiazida 1-3 mg/kg/día (actúa contrayendo espacio extracelular con el consiguiente aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio y bicarbonato).

- La hiperaminoaciduria, glucosuria, proteinuria e hiperuricosuria no requieren tratamiento.
- Tratamiento específico de cada entidad en las formas secundarias.

2.2. Tubulopatías proximales simples

2.2.1. Trastornos del transporte de glucosa^{1,3,4}

La glucosuria renal hereditaria (OMIM#233100) es una enfermedad benigna causada por mutaciones en el gen *SLC5A2*, que codifica el transportador SGLT2, de baja afinidad y alta capacidad que causa un trastorno en el transporte tubular activo de la glucosa. Se excretan en la orina cantidades variables de glucosa (<1 a >150 g/1,73 m²SC/día), siendo la concentración plasmática de glucosa normal. En el diagnóstico se debe excluir glucosuria asociada a otros defectos tubulares. Aunque algunos pacientes presentan poliuria importante, habitualmente no tienen síntomas o consecuencias físicas, excepto durante el embarazo o inanición prolongada, cuando puede aparecer deshidratación y cetosis. La alteración existe desde la infancia hasta la edad adulta y el diagnóstico se hace habitualmente de forma casual. No requiere tratamiento.

2.2.2. Trastornos del transporte de aminoácidos^{1,3,4}

En el túbulo renal existen sistemas de transporte específicos para un aminoácido o para grupos específicos de aminoácidos. Existe una hiperaminoaciduria prerrenal cuando ocurre una sobreproducción o un defecto en el catabolismo de un aminoácido. La hiperaminoaciduria

generalizada puede formar parte de una tubulopatía proximal compleja o ser secundaria a trastornos sistémicos o intoxicaciones.

Las hiperaminoacidurias específicas se deben a defectos en un sistema de transporte específico individual o un sistema de transporte grupo específico. Existe un patrón constante y determinado en la orina que establece el diagnóstico. La excreción del resto de aminoácidos es completamente normal. Las que tienen mayor relevancia clínica son la cistinuria (OMIM#220100) y la enfermedad de Hartnup (OMIM#234500).

La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria más frecuente. Se caracteriza por un defecto tubular proximal e intestinal en la absorción de cistina (dímero de L-cisteína) y de los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina. La etiología son las mutaciones de los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*, que codifican respectivamente el transportador rBAT y la subunidad b(0,+)_{AT} del transportador específico. Se transmite de forma AD o AR. Cursa con nefrolitiasis de cistina de repetición, cólico renal, obstrucción urinaria, infecciones e incluso ERC, sobre todo, en varones. Para el diagnóstico se considera patognomónico la presencia de cristales de cistina en la orina. La determinación normal de cistina en orina es menos de 30 mg/día, en heterocigotos puede ser < 250 mg/día y en homocigotos > 400 mg/día. Los cálculos observados son radiopacos y pueden ser de aspecto coraliforme. El tratamiento consiste en una ingestión elevada de agua (1,5-2 l/m²/día), restricción de sodio, alcalinización urinaria y fármacos que solubilizan la cistina, como la D-penicilamina o la tiopronina, siendo esta última de elección por tener menos efectos adversos.

2.2.3. Trastornos del transporte de fosfato^{1,2,4}

Grupo de tubulopatías caracterizadas por la pérdida de fósforo a nivel renal (**Figura 1**).

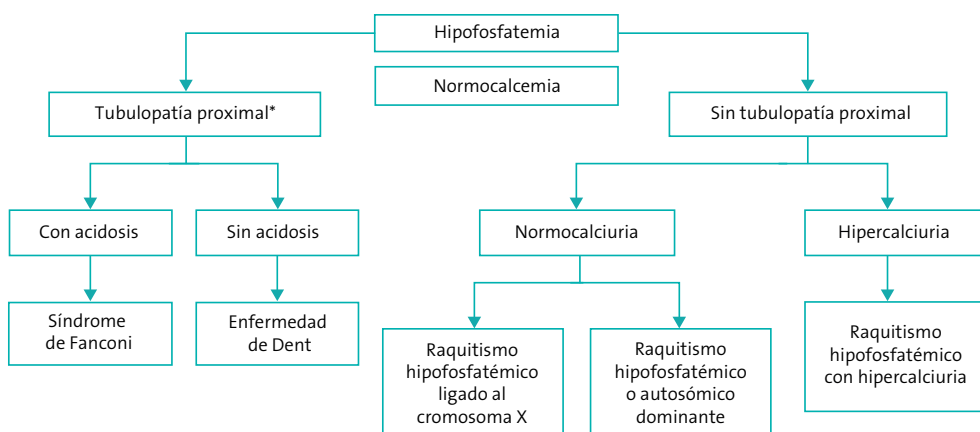
El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma de raquitismo hereditario más frecuente. Mutaciones en el gen *PHEX* ocasionan una proteólisis defectuosa del factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), cuyo aumento induce la endocitosis de los cotransportadores específicos de fósforo NaPT2a y NaPT2c que produce una fuga renal de fosfato. Se transmite de modo dominante ligado al cromosoma X. Se caracteriza por raquitismo resistente a la vitamina D, talla baja, deformidades de las extremidades inferiores (genu varo), cráneo y cara, hiperlordosis lumbar y trastornos de la dentición. Existe hipofosfatemia con hipercalciuria, disminución del TmP/GFR y del TRP. Suele evidenciarse normo- o hipocalciuria e insuficiente producción reactiva de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (valores inadecuadamente normales), con fosfatasa alcalina aumentada y PTH normal (90%). Además, se evidenciarán niveles elevados de

FGF23. El tratamiento se realiza con aporte de suplementos de fosfato (20-40 mg/kg/día vía oral fraccionado en varias dosis) y calcitriol (20-30 mg/kg/día según respuesta). Recientemente se ha aprobado el tratamiento con burosumab (anticuerpo anti-FGF23).

Se han descrito variantes de herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función del gen que codifica el FGF23 (OMIM#193100) y de herencia AR causada por mutaciones en los genes que codifican DMP1 (OMIM#241520) y ENPP1 (OMIM#613312).

El raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria hereditario (OMIM#241530) es muy poco frecuente. Está causado por mutaciones en el gen *SLC34A3* que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), de herencia AR y mutaciones en el gen *SLC34A1* que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIa (NaPi-IIa), de herencia AD. Los afectos presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. Se caracteriza por hipofosfatemia secundaria a una exagerada pérdi-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipofosfatemia con normocalcemia



da renal de fosfato y a una elevación de la 1,25-OH vitamina D circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hiper calciuria debido a un aumento de la absorción gastrointestinal de fósforo y calcio, con PTH suprimida. Son precisamente la hiper calciuria y los niveles elevados de 1,25-OH Vitamina D los que diferencian esta variante de otras formas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico. Como consecuencia de la hiper calciuria se puede originar una nefrocalcinosis o litiasis.

2.2.4. Trastornos del transporte de ácido úrico^{2,4}

La hipouricemia de origen renal es un defecto tubular aislado con aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.

La hipouricemia renal tipo 1 es consecuencia de una mutación en el gen *SLC22A12* (OMIM#220150), que codifica un intercambiador renal de urato-anión URAT1. Es responsable de más del 90% de los casos. Los pacientes homocigotos tienen concentraciones de urato en suero por debajo de 1,0 mg/dl y un defecto de la reabsorción de ácido úrico parcial con excreción fraccional elevada que oscila entre el 40 y el 90%. En algunos casos se puede asociar con hiper calciuria.

La hipouricemia renal tipo 2 ha sido descrita en pacientes con mutaciones en el gen *SLC2A9* (OMIM#612076), que codifica un transportador de urato de alta capacidad llamada GLUT9. Presenta una herencia autosómica recesiva y, en algún caso, dominante. La pérdida de la función de las mutaciones en *GLUT9* causan hipouricemia más grave (cerca de cero) en los individuos homocigotos, con una excreción fraccional de urato del 100 al 150% (valores

por encima del 100% reflejan la secreción de ácido úrico).

Las anomalías clínicas son inusuales, aunque se ha descrito nefrolitiasis (entre el 8,5 y el 12,5% en pacientes con hipouricemia renal tipo 1 y del 7 al 42% en tipo 2) y lesión renal aguda inducida por el ejercicio y estrés oxidativo (de 9 a 10% en pacientes con hipouricemia renal tipo 1 y de 10 a 42% en tipo 2).

El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos (1,5-2 l/día/m² SC), dieta rica en cítricos y evitar la práctica de ejercicio anaeróbico, realizando ejercicio físico acompañado de abundante hidratación. Se debe mantener el pH urinario entre 6-7, mediante la administración de citrato potásico. Se han publicado casos aislados de utilización con éxito de alopurinol previo a la realización de ejercicio intenso para evitar el daño renal agudo.

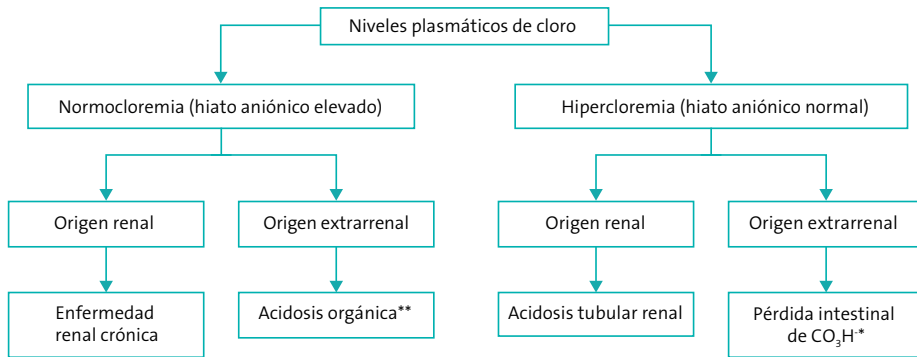
2.3. Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico^{2,9,10}

En la **Figura 2** se detalla la orientación diagnóstica, en la **Figura 3** los distintos tipos de acidosis tubulares.

2.3.1. Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I

En el niño, la ATR distal se manifiesta casi siempre de manera primaria con carácter hereditario permanente y en algunas ocasiones de forma transitoria (síndrome de Lightwood). Se define por la incapacidad de disminuir el pH urinario <5,5 a pesar de la acidosis metabólica sistémica. La ATR distal puede ser, asimismo, adquirida asociada a otros síndromes genéticos, a otras enfermedades sistémicas o renales, en especial de tipo autoinmune (*lupus*, síndrome de Sjo-

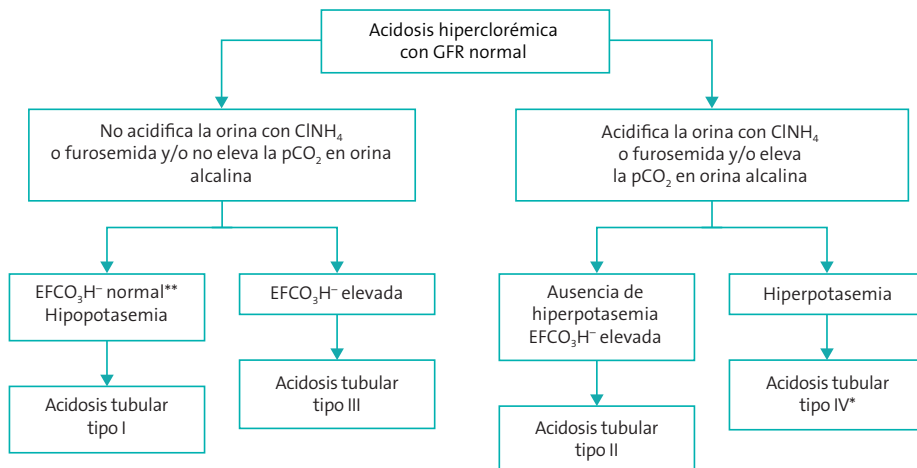
Figura 2. Orientación del diagnóstico de las acidosis metabólicas a partir de los niveles plasmáticos de cloro y el hiato aniónico (anión gap)



* Diarrea, ureterosigmoidostomía, pérdidas pancreáticas o biliares, tratamiento con colestiramina.

** Acidosis láctica, cetoacidosis diabética, cetoacidosis de la inanición, toxicidad por etilenglicol, metanol o salicilatos.

Figura 3. Diagnóstico de los distintos tipos de ATR



* En ausencia de insuficiencia renal.

** En algunos casos, en lactantes, EFCO_3H^- puede estar elevada.

gren), enfermedades tubulointersticiales, trastornos del metabolismo mineral óseo, estados hipergammaglobulinémicos, enfermedades endocrinas o secundaria a la administración de drogas o tóxicos (anfotericina B, sales de litio).

Se debe a mutaciones en varios genes; mutaciones en el gen *ATP6V1B1* (OMIM#267300) que codifica la subunidad B1 de la H^+ -ATPasa (localizadas en las células alfa-intercaladas y células cocleares) originan la forma AR asociada

con sordera neurosensorial. La forma AR de ATR distal sin sordera o con sordera neurosensorial de aparición tardía está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4* (OMIM#602722), que codifica la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa. Las mutaciones en el gen *SLC4A1* (OMIM#179800), que codifica en intercambiador AE1 (Cl^-/HCO_3^-) de la cara basolateral de la célula alfa-intercalada pueden heredarse de forma AD o AR. Se han descrito también mutaciones en el gen *ATP6N1B* que codifica la unidad accesoria no catalítica de la bomba de protones.

Los pacientes presentan síntomas desde las primeras semanas de vida, como vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Posteriormente, se hace evidente el retraso de crecimiento y el estreñimiento. Puede aparecer debilidad muscular e incluso episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia. En la exploración, pueden observarse signos de deshidratación, desnutrición y raquitismo. Debe investigarse siempre la posible asociación con sordera nerviosa, aunque puede ser progresiva y muchos pacientes superan el *screening* de sordera neonatal y desarrollan hipoacusia tardíamente. En casos más leves puede manifestarse durante la adolescencia o edad adulta en forma de litiasis, nefrocalcinosis y dolores óseos o articulares que son consecuencia de la osteomalacia.

El diagnóstico se realiza al confirmar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico (*anion gap*) normal, normopotasémica o hipopotasémica con pH urinario superior a 5,5, a pesar de la acidosis sistémica. Puede observarse una hipercalcemia transitoria en recién nacidos y lactantes, que es secundaria a la acidosis y desaparece tras su corrección. Se evidencia además hipercalcio-

ria, hipocitraturia, aumento de la secreción de prostaglandina E2 y aldosterona. Existe nefrocalcinosis precoz, siendo poco frecuente la litiasis renal en la infancia. La filtración glomerular es normal al inicio.

2.3.2. Los otros subtipos de acidosis tubular renal

La ATR proximal (ATR tipo II) se caracteriza por un defecto en la reabsorción de CO_3H^- . Se observa con más frecuencia en asociación con una disfunción tubular proximal múltiple en el contexto de un síndrome de Fanconi. Existe una forma de origen genético de herencia AR causada por mutaciones homocigotas en el gen *SLC4A4* (OMIM#604278), que codifica el transportador basolateral $Na^+HCO_3^-$; asociada a anomalías oculares y retraso mental y una forma transitoria. La ATR tipo II puede ser también secundaria al uso de drogas y tóxicos (acetazolamida, tetraciclinas, ifosfamida, valproato, etc.) o acontecer en el curso de otras enfermedades (hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh, etc.). El diagnóstico se realiza al comprobarse la existencia de acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal, con excreción fraccionada de bicarbonato $>15\%$, anión Gap urinario negativo y mecanismos de acidificación distal indemnes.

La ATR renal combinada proximal y distal (tipo III) se observa en la osteopetrosis AR como consecuencia de mutaciones en el gen *CA2* (OMIM#267200), codificante de la anhidrasa carbónica tipo II.

La ATR hiperpotasémica (tipo IV) es la más frecuente, se asocia a diversas patologías que se caracterizan por presentar acidosis metabólica e hiperpotasemia generalmente secundaria a

un déficit de aldosterona por disminución en su producción o resistencia periférica a su acción. No se ha referido una forma primaria. Se ha descrito en casos de hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo, en ciertas situaciones patológicas (*Lupus* eritematoso sistémico, hipoaldosteronismo hiporreninémico, uropatía obstructiva, drepanocitosis, nefropatía diabética, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, etc.) y tras el uso de algunos fármacos (trimetoprim, anticalcineurínicos, IECA, ARA II, entre otros). En esta variante de ATR, los pacientes acidifican adecuadamente por debajo de 5,5 tras una sobrecarga ácida, si bien son incapaces de aumentar la excreción urinaria de pCO_2 en situaciones de acidosis.

2.3.3. Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato o citrato potásico en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de H^+ (1,5-2 mEq/kg/día en niños), corregir la hipercloremia, la hiper calciuria y la hipocitraturia y normalizar completamente el crecimiento. En la ATR proximal se necesitan dosis altas de álcalis. En el tipo IV, es necesario suprimir los fármacos que retienen potasio y administrar resinas de intercambio iónico o diuréticos del tipo de la furosemida para controlar la hiperpotasemia. Si existe hipoaldosteronismo, se debe administrar fludrocortisona.

2.4. Defectos en la reabsorción de $ClNa$

2.4.1. Síndrome de Bartter¹¹⁻¹⁵

El síndrome de Bartter está constituido por un conjunto de trastornos hereditarios con herencia autosómica recesiva, caracterizados por

una tubulopatía pierde sal confinada a nivel del segmento grueso del asa ascendente de Henle con diversas causas subyacentes, pero con un mecanismo patogénico final común, caracterizada por una pérdida de función del cotransportador NKCC2. Tiene una prevalencia de 1 en 1 000 000. Se distinguen dos formas clínicas principales, el síndrome de Bartter neonatal y el síndrome de Bartter clásico.

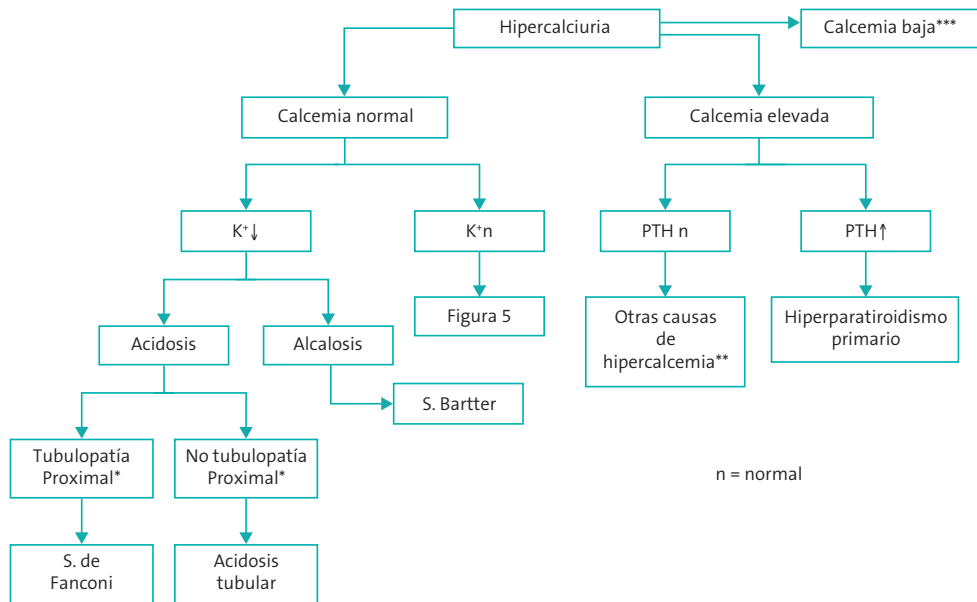
Las mutaciones de los genes que codifican el transporte de Na^+ , K^+ y Cl^- producen pérdida salina urinaria, con la consiguiente depleción de volumen e hiper calciuria, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuya hiperactividad es responsable del resto de las características del síndrome.

El Bartter neonatal depende de mutaciones en el gen *SLC12A1* (OMIM#601678), que codifica el cotransportador NKCC2 del asa ascendente de Henle (Bartter tipo I) y del gen *KCNJ1* (OMIM#241200), que codifica el canal de potasio ROMK (Bartter tipo II).

El Bartter clásico está causado por mutaciones en el gen *CLCNKB* (OMIM#607364), que codifica el canal de cloro $ClC-Kb$ (Bartter tipo III).

El tipo IVA está producido por mutaciones en el gen *BSND* (OMIM#602522), que codifica una subunidad de los canales de cloro $ClC-Ka$ y $ClC-Kb$ denominada barttina. Esta variante cursa con sordera y según la mutación subyacente puede tener una presentación neonatal o clásica. El Bartter tipo IVB (OMIM#613090) se caracteriza por la presencia simultánea de una deleción en el gen *CLCNKB* y de una mutación *missense* en el gen *CLCNKA*, sin existir mutaciones en el gen *BSND*.

Figura 4. Enfoque inicial de las hipercalciurias a partir de los niveles de calcemia



* Glucosuria, hipouricemia, hiperaminoaciduria,

** Síndrome de Williams, intox. por vitamina D, inmovilización, neoplasias.

*** Cuadro de hipercalciuria con hipocalcemia causado por mutaciones en el receptor sensible a calcio.

El síndrome de Bartter con hipocalcemia AD (denominado por algunos autores Bartter tipo V) es producido por mutaciones “de ganancia de función” en el gen *CASR* (OMIM#601198), que codifica el receptor sensible a calcio. Presenta una herencia autosómica dominante. La activación del receptor sensible a calcio inhibe la actividad del canal ROMK y, secundariamente, reduce la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con diagnóstico clínico de Bartter antenatal no mostraban mutaciones conocidas.

Recientemente se han identificado mutaciones en *MAGED2* como causa de una forma

ligada a X caracterizada por un inicio muy temprano de polihidramnios severo y extrema prematuridad que conduce a una alta mortalidad (denominado por algunos autores como síndrome de Bartter prenatal transitorio y por otros, Bartter tipo V). Sorprendentemente, todos los síntomas en los pacientes supervivientes se resuelven espontáneamente en el tercer trimestre de embarazo o unas semanas después del parto prematuro. *MAGED2* disminuye la expresión de los cotransportadores de cloruro de sodio NKCC2 y NCC. Está por determinar si la severidad de la enfermedad puede explicarse totalmente por el compromiso simultáneo de NKCC2 y NCC o porque hay otros transportadores que también están afectados.

El síndrome de Bartter neonatal representa la variedad más grave. Se caracteriza por presentar polihidramnios, prematuridad, poliuria severa, episodios de deshidratación, hipercalciuria y nefrocalcinosis difusa. Se ha descrito un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular con frente prominente, ojos grandes, orejas que protruyen, boca con las comisuras hacia abajo, tejido graso escaso y pobre masa muscular. El Bartter clásico debuta por lo general en los dos primeros años de vida con poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. Puede haber síntomas musculares en forma de debilidad muscular y fatiga. La presión arterial es normal o baja. A veces se diagnostica por el hallazgo de nefrocalcinosis o en el estudio de una infección urinaria. El tipo IVA asocia sordera neurosensorial.

La característica diagnóstica fundamental es la hipopotasemia, si bien la hipocloremia y la alcalosis metabólica suelen ser universales. En orina se objetiva defecto de concentración urinaria con pérdida salina con excreciones fraccionales de Na^+ , K^+ y Cl^- elevadas. El filtrado glomerular inicialmente está conservado, excepto en algunos casos tipo IV. El tipo III puede presentar hipomagnesemia. El gradiente transtubular de potasio está elevado ($\text{GTTK} > 12$). Habitualmente existe hipercalciuria, excepto en el tipo III, en el que es inconstante, e incluso puede observarse hipocalciuria. Además, existe hiperreninemia, en muchas ocasiones con aldosterona y prostaglandina E elevadas.

El síndrome de Bartter con hipocalcemia AD puede asociar hipocalcemia y déficit de parathormona.

Se debe realizar ecografía renal (nefrocalcinosis-litiasis), audiometría, potenciales evocados

auditivos y estudiar la agudeza visual. El diagnóstico prenatal se sospecha por polihidramnios y aumento de la concentración de Cl^- del líquido amniótico.

En cuanto al tratamiento, si se diagnostica Bartter prenatal y el polihidramnios es grave se puede tratar con fármacos antiinflamatorios no esteroideos hasta la semana 31 y posteriormente drenaje intermitente de líquido amniótico si es preciso. En estas formas el esfuerzo terapéutico inicial se orienta a prevenir o corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son los fármacos de elección, fundamentalmente la indometacina (1-5 mg/kg/día dependiendo del tipo), que debe evitarse hasta las 4-6 semanas de vida en Bartter neonatal por riesgo de enterocolitis necrotizante. Se requieren suplementos de cloruro potásico (1-3 mEq/kg/día). Otros tratamientos adyuvantes son el amiloride, la espironolactona y el triamtereno e incluso las tiazidas en un intento de evitar la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. Se debe suministrar suplementos de magnesio y calcio en los casos necesarios. No se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el trasplante renal.

2.4.2. Enfermedad de Gitelman^{15,16}

Está causada por mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3* (OMIM#263800), que codifica el cotransportador NaCl sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal. Existe una pérdida urinaria de ClNa con la subsiguiente depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia una reducción en la expresión del canal de Mg^{2+} TRPM6 en la membrana apical de las células del TCD que es responsable de

la hipomagnesemia y un aumento en la reabsorción de Ca^{2+} que causa la hipocalciuria. La prevalencia es de 1/50 000.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o presentan síntomas leves neuromusculares de inicio en la infancia tardía o en la juventud, no obstante, existen formas más severas en la primera infancia difíciles de distinguir clínicamente de un síndrome de Bartter tipo III. No existe correlación fenotipo-genotipo y los síntomas principales son avidez por alimentos salados, tendencia a presión arterial normal o normal-baja, intolerancia al ejercicio físico, poliuria, debilidad muscular, calambres, parestesias. En una minoría de casos puede haber retraso del crecimiento y talla baja. Los síntomas neuromusculares son habitualmente leves, secundarios a hipopotasemia y a hipomagnesemia, pero puede haber tetania o convulsiones. La condrocalcinosis es poco habitual en niños. Puede existir prolongación del intervalo QT y arritmias.

En la analítica se evidencia hipomagnesemia con EFMg inapropiadamente elevada, hipopotasemia con EFK elevada, alcalosis metabólica, hipocalciuria (cociente $\text{Ca}/\text{Cr} < 0,10$ mmol/mmol o calciuria < 1 mg/kg/día), renina y aldosterona elevadas.

El tratamiento se basa en la administración de cloruro potásico y sales de magnesio (en forma de cloruro, lactato o aspartato). En situaciones graves se administran potasio o magnesio endovenosos. Se pueden añadir diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona (amiloride, triamtereno, espironolactona). Se emplean inhibidores de las prostaglandinas en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento. Se deben evitar los ejercicios físicos intensos para minimizar las arritmias junto a

una dieta rica en potasio, magnesio y sodio. No se deben tomar fármacos arritmogénicos.

Mutaciones en el gen *KCNJ10* que codifica el canal de potasio Kir4.1, de herencia autosómica recesiva, producen un cuadro similar al Gitelman asociado a epilepsia, ataxia y sordera neurosensorial (síndrome EAST o SeSAME) (OMIM#612780).

2.4.3. Pseudohipaldosteronismo tipo I^{2,5,17}

Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por una resistencia a la acción de la aldosterona en el túbulo colector con la subsiguiente pérdida salina con hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (acidosis tubular renal tipo IV) con niveles elevados de renina y aldosterona.

La variante renal es la más frecuente, se hereda con carácter AD y está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* (OMIM#177735), que codifica la síntesis del receptor mineralocorticoide humano. Tiene una incidencia de 1/80 000. Se manifiesta en la primera infancia por polihidramnios, fallo de crecimiento, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, pérdida salina renal, hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica con gran aumento de renina y aldosterona en plasma. En las familias afectas pueden existir individuos aparentemente asintomáticos. El tratamiento se basa en suplementos de cloruro sódico, presentando evolución clínica favorable y mejoría espontánea a partir de 1 a 3 años de vida.

La variante sistémica se hereda con carácter AR y está causada por mutaciones con pérdida de función de uno de los genes *SCNN1A*, *SCNN1B* y *SCNN1G* (OMIM#264350), codificadores de las

subunidades α , β y γ del canal epitelial de sodio ENaC que se expresa en las células principales del túbulo colector. Existe una resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides con afectación tubular, digestiva, respiratoria y de glándulas sudoríparas y salivares. Es más grave, la sintomatología aparece al nacer con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte.

Si se supera el periodo neonatal, se pueden presentar posteriormente episodios de descompensación progresivamente menos frecuentes y, habitualmente, retraso ponderoestatural. También presentan infecciones respiratorias de repetición y síntomas respiratorios sin infección. Se comprueba un aumento de la concentración de electrolitos en sudor y saliva. El tratamiento consiste en la administración de suplementos de cloruro sódico y, si es necesario, resinas de intercambio para controlar la hipopotasemia.

2.5. Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial (Tabla 4)

2.5.1. Enfermedad de Liddle^{2,5}

Es una tubulopatía AD causada por mutaciones de ganancia de función en los genes *SCNN1B* y *SCNN1G* (OMIM#177200), que

codifican las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio ENaC con lo que se evita su unión a Nedd4-2 y aumenta la densidad apical de ENaC. En situación normal, la unión de Nedd4-2 a ENaC favorece la endocitosis y su degradación.

La enfermedad se manifiesta con signos clínicos y bioquímicos que son consecuencia de una reabsorción tubular renal excesiva de ClNa. El resultado es una expansión del espacio extracelular con hipertensión arterial severa, alcalosis metabólica, hipopotasemia. Los niveles de renina y aldosterona se encuentran muy reducidos. El tratamiento se basa en diuréticos como triamtereno o amiloride.

2.5.2. Enfermedad de Gordon^{2,5} (pseudohipoaldosteronismo tipo II)

Es debida a mutaciones de ganancia de función de los genes *WKN1* (OMIM#614492) y *WKN4* (OMIM#614491), que codifican las kinasas WKN1 y WKN4 respectivamente, que regulan el cotransportador NCC en el túbulo distal. Puede haber mutaciones también en el gen *KLHL3* (OMIM#614495) y *CUL3* (OMIM#614496). Se transmite de forma AD con alguna variante AR (*KLHL3*).

Tabla 6. Orientación diagnóstica de la hipo- y la hiperfosfatemia

	TRP (tasa de reabsorción de fosfato) (100 – EFPO ₄)	Trastorno
Hipofosfatemia	Elevada	Déficit de fosfato
Hipofosfatemia	Reducida	Tubulopatía con pérdida de fosfato (raquitismo hipofosfatémico) Hiperparatiroidismo 1. ^º
Hiperfosfatemia	Elevada	Hipoparatiroidismo
Hiperfosfatemia	Reducida	Insuficiencia renal con hiperparatiroidismo 2. ^º

Las mutaciones en *CUL3* causan el fenotipo más severo y las mutaciones en *WNK1*, el más leve. Los individuos afectados presentan hipertensión, talla baja, hiperpotasemia, acidosis metabólica (acidosis tubular distal tipo IV) y un descenso de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Algunos pacientes presentan hipercalcemia.

El tratamiento se basa en una dieta baja en sodio y diuréticos tipo tiazidas.

2.6. Trastornos en la reabsorción de magnesio

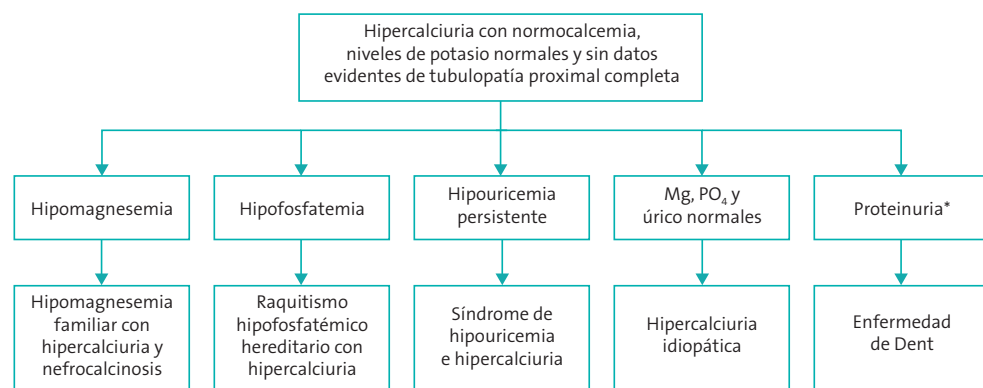
En la **Figura 6** se detallan los diferentes trastornos de reabsorción de magnesio.

2.6.1. Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis¹⁸

Es una tubulopatía causada por las mutaciones de los genes *CLDN16* (OMIM#248250) y *CLDN19* (OMIM#610036), que codifican unas

proteínas denominadas claudinas 16 y 19 que regulan el transporte paracelular de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama ascendente del asa de Henle. Tiene herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes españoles son portadores de la misma mutación en el gen *CLDN19* (p.G20D). La edad de diagnóstico es muy variable (media de 3,5 a 15 años de edad). Se manifiesta en forma de poliuria y polidipsia, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, menos frecuentemente se presenta tetania, convulsiones, hematuria, debilidad muscular, calambres musculares, dolor articular, letargia, vómitos, retraso de crecimiento o dolor abdominal. Presenta evolución hacia enfermedad renal crónica. Es frecuente, además, en pacientes con mutaciones en el gen *CLDN19* la afectación ocular principalmente con miopía maligna, nistagmus o coloboma macular. En los exámenes de laboratorio se detecta, hipomagnesemia con hipermagnesiuria (la ausencia de hipomagnesemia no descarta el diagnóstico si existe ERC), pérdida de capacidad de concentración urinaria. En orina existe una excreción muy aumentada de

Figura 5. Enfoque de los casos de hipercalcemia con niveles de calcio y potasio normales



* Proteinuria de bajo peso molecular, hipofosfatemia, hipouricemia (tubulopatía proximal incompleta), litiasis y/o nefrocalcinosis.

calcio y magnesio. Se puede evidenciar además PTH elevada previo al desarrollo de ERC, hipocitraturia, acidosis tubular distal incompleta e hiperuricemia.

Un tercio de los pacientes presenta ERC al momento del diagnóstico con elevación de urea y creatinina plasmáticas (más frecuente en mutaciones del gen *CLDN19*).

En la ecografía es constante la nefrocalcinosis y puede asociar litiasis.

El tratamiento consiste en mantener un estado de hidratación adecuado, suplementos de magnesio, citrato potásico y sintomático. El tratamiento no suele prevenir el fallo renal progresivo. No hay recaída en el trasplante renal.

2.6.2. Otras causas de hipomagnesemia

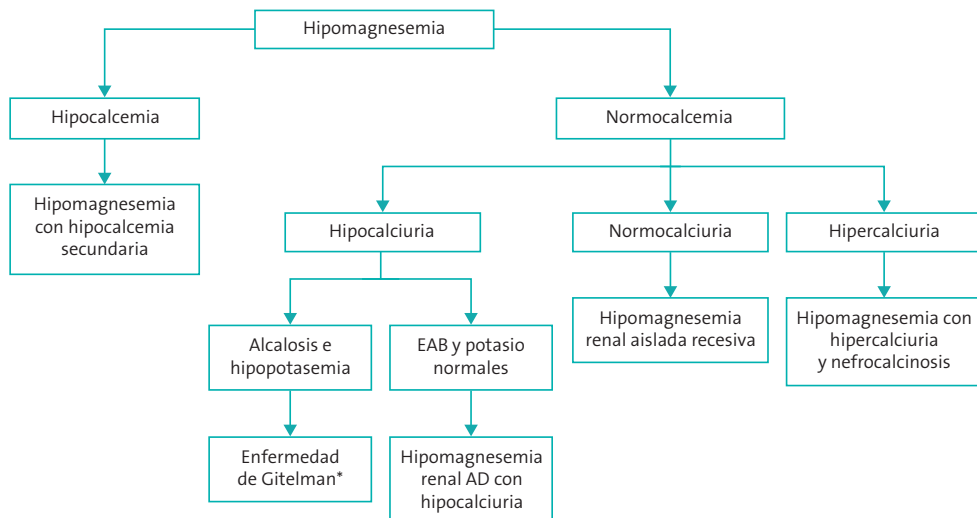
El diagnóstico diferencial de varias causas de hipomagnesemia de origen genético se puede realizar con la ayuda del algoritmo que aparece en la **Figura 6**.

2.7. Trastornos del transporte del agua

2.7.1. Diabetes insípida nefrogénica (DIN)¹⁹

Es un trastorno de la reabsorción de agua en el túbulo colector. Se manifiesta por la excreción de grandes cantidades de orina muy diluida dada la incapacidad de concentrar la orina debido al fallo de respuesta tubular a la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. Puede ser de origen genético o secundario. Las mutaciones en el gen *AVPR2* (OMIM#304800) son la

Figura 6. Distintas causas de hipomagnesemia



*La calcemia en el S. de Gitelman puede estar elevada, o en el límite alto de la normalidad

**Es importante señalar que existe hipomagnesemia de origen tubular en la displasia renal por mutaciones del gen *HNF1beta*.

causa más frecuente de DIN primaria (90% de los casos) y tienen herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que la enfermedad severa se presenta en varones homocigotos. Mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2 (AQP2) (OMIM#125800) son responsables del 10% de los casos, con herencia AR o AD, por lo que afecta indistintamente a niños de ambos sexos. La DIN adquirida se debe a la pérdida del gradiente osmótico y a la lesión tubular que cursa con una reducción en la expresión de AQP2 en la médula renal. Se observa en nefropatías túbulointersticiales crónicas (poliquistosis, uropatía obstructiva, displasia renal, nefronoptosis, insuficiencia renal, depleción de potasio o hipercalcemia crónicas) o puede ser secundaria a fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina).

La DIN de origen genético se caracteriza por poliuria importante (puede exceder 5 ml/kg/hora), hipostenuria y polidipsia secundaria. Los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida. Las manifestaciones iniciales en los niños pequeños son irritabilidad, rechazo de las tomas, avidez por el agua, anorexia, vómitos, fallo de medro, fiebre y estreñimiento. En niños mayores es frecuente la nicturia y la enuresis. La poliuria puede derivar en altera-

ciones urológicas como megavejiga, megauréter e hidronefrosis no obstructiva. El retraso psicomotor podría estar relacionado con los desequilibrios hidroelectrolíticos, ya que es poca su incidencia en niños adecuadamente tratados.

Cuando los niños son pequeños y no tienen acceso directo a la ingesta de agua, la osmolaridad plasmática y los iones, sodio y cloro, están elevados, con valores de osmolalidad urinaria inferiores a la plasmática (<200 mOsm/kg). Se observa falta de respuesta en la prueba de concentración con desmopresina.

El pilar fundamental del tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas urinarias mediante el adecuado aporte de fluidos. Puede ser necesario el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía en niños pequeños. Las pérdidas urinarias pueden reducirse con una dieta baja en solutos que disminuya la carga osmolar renal y, por tanto, la excreción de agua. La lactancia materna resulta ideal debido a su escasa carga osmolar y a su bajo contenido en sodio. En los niños mayores se recomienda una dieta con limitación moderada de proteínas y de sodio. La hidroclorotiazida favorece la reabsorción tubular proximal de agua y sodio renales.

Tabla 7. Orientación diagnóstica de la hipo- y la hiperuricemia

	Excreción fraccional de ácido úrico	Trastorno
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia tubular renal
Hipouricemia	Reducida	Xantinuria
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purina Enfermedad de Lesch Nyhan*
Hiperuricemia	Reducida	Gota Insuficiencia renal crónica

*Enfermedad de Lesch Nyhan hiperuricemia grave por aumento de producción

La indometacina reduce el volumen urinario. El amiloride con la hidroclorotiazida también puede ser eficaz.

2.8. Tubulopatías por alteración en el transporte de calcio

No están descritas tubulopatías con pérdida simple de calcio en presencia de normocalcemia. La hipercalciuria idiopática no es una tubulopatía.

Existen diversas entidades relacionadas con el receptor de calcio, es decir, existen pacientes portadores de diversas mutaciones en el gen *CASR* que codifica el receptor sensible al calcio (**Tabla 4**).

Como se ha indicado más arriba, muchas tubulopatías cursan con hipercalciuria. El diagnóstico diferencial de las mismas aparece en los algoritmos de las **Figuras 4 y 5**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Nefrología Pediátrica, Manual Práctico. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
2. Tubular disorders. En: Lesley Rees. Paediatric Nephrology. 3.ª edición. Reino Unido: Oxford University Press; 2019. p. 161-200.
3. Gordillo Paniagua G, Exeni R, Cruz J. Nefrología Pediátrica. 3.ª edición. Editorial Elsevier; 2009.
4. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. (eds.). Nefrología Pediátrica. 2.ª edición. Editorial Grupo Aula Médica; 2006.
5. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 2009;29:399-411.
6. Claverie-Martín F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:693-704.
7. Dent CE, Friedman M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child.* 1964;39:240-249.
8. Scheinman S. Dent disease (X-linked recessive nephrolithiasis). En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/12/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/dent-disease-x-linked-recessive-nephrolithiasis/print>
9. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160-2170.
10. Mohebbi, Nilufar; Wagner, Carsten A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2018;31(4):511-22.
11. Bartter FC, Pronove P, Gill JR. Jr, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962;33:811-828.
12. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Inherited tubulopathies with metabolic alkalosis. *Semin Nephrol.* 2006;26(6):422-33.
13. Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:315-327.
14. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, *et al.* Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's

- syndrome, and MAGED2 mutations. *N Engl J Med*. 2016;374:1853-1863.
15. Konrad M. Bartter and Gitelman syndromes in children: Clinical manifestations, diagnosis, and management. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/12/2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=bartter-and-gitelman-syndrome&source=search_result&selectedTitle=3~44&usage_type=default&display_rank=3
 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. Fila M, C Amouroux, D Morin. Pseudohypoaldostéronisme de type I. *Archives de Pédiatrie*. 2015;22(HS2):43-45.
 18. Claverie-Martin, García-Nieto V, Loris C, *et al*. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Plos One*. 2013;8:e53151.
 19. Bockenhouera, Daniel G. Bichet. Nephrogenic diabetes insipidus. *D. Curr Opin Pediatr*. 2017;29:199-205.

Litiasis renal e hipercalciuria idiopática

M.^a Dolores Rodrigo Jiménez⁽¹⁾, M.^a Concepción Sáez-Torres Barroso⁽²⁾, Carmen Vicente Calderón⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

⁽²⁾Laboratorio de investigación en litiasis renal. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS). Palma de Mallorca

⁽³⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Rodrigo Jiménez MD, Sáez-Torres Barroso MC, Vicente Calderón C. Litiasis renal e hipercalciuria idiopática. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:177-93.



RESUMEN

- La hipercalciuria es la causa más frecuente de litiasis en la infancia.
- En pacientes >2 años, la presencia de un índice Ca/Creat >0,21 o calciuria >4 mg/kg/día es indicativo de hipercalciuria. Antes de realizar el diagnóstico de hipercalciuria idiopática (HI), debe confirmarse esta en, al menos, dos muestras de orina.
- Se debe descartar hipercalciuria ante la presencia de hematuria, infecciones urinarias de repetición, incontinencia, enuresis y dolor abdominal.
- La incidencia de litiasis infantil se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas, y la modificación de los patrones alimenticios es una de las principales causas.
- La recurrencia de la enfermedad es muy frecuente si no se diagnostican y tratan precozmente sus causas.
- Debe realizarse siempre un estudio metabólico completo que incluya los factores promotores e inhibidores de la cristalización, y que deberá repetirse en, al menos, dos ocasiones.
- El mejor tratamiento para evitar la recurrencia de litiasis es asegurar una ingesta adecuada de agua que permita una diuresis >1,5 ml/kg/hora.

Kidney stones and idiopathic hypercalciuria in childhood

ABSTRACT

- The prevalence of urolithiasis appears to be increasing in the pediatric population during last years. Recurrence is very common if causes are not diagnosed and treated early
- The mechanism of stone formation is a complex physicochemical process occurring as a result of an imbalance between promoting and inhibiting substances in urine
- A diagnostic approach to the pediatric stone former includes an assessment of the urinary concentration and excretion of substances implicated in urine crystallization
- A complete metabolic study should always be carried out, including factors that promote and inhibit crystallisation, and should be repeated at least twice in isolated or timed samples
- Hypercalciuria, hypocitraturia, hyperoxaluria, and hyperuricosuria are the principal metabolic abnormalities
- Hypercalciuria is the most common cause of lithiasis in childhood and should be also ruled out in the presence of hematuria, recurrent urinary tract infections, urinary incontinence, and abdominal pain.
- The best treatment to prevent stone recurrence is to ensure adequate water intake that allows diuresis >1.5 ml/kg/hour and increase fruit and vegetable intakes.

1. HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

1.1. Definición

La hipercalciuria idiopática (HI) es una anomalía metabólica de origen genético, caracterizada por una excesiva eliminación urinaria de calcio en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria (como la inmovilización o los fármacos). Es de probable herencia autosómica dominante, si bien en la actualidad se sabe que pueda ser un proceso poligénico y requiere la interacción de factores genéticos y ambientales.

Los límites máximos de calciuria diaria normal son de 250 mg para la mujer y de 300 mg para el hombre. Para el niño >2 -3 años, aunque también para los adultos, los valores son de 4 mg/kg/día. Dado que esta cuantificación exige una recogida de orina durante 24 horas y cerciorarse a través de la eliminación de creatinina de que la recogida es aceptable (15-25 mg/kg/día) se recurre, con frecuencia, a la determinación del cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina (UCa/UCr), por lo general en la segunda micción de la mañana en ayunas. Se debe confirmar con dos muestras de orina.

Se establecen como límites normales, según la edad, los siguientes:

- De 0 a 6 meses: $<0,80 \text{ mg/mg}$ o $<2,3 \text{ mmol/mmol}$ ($\text{mg:m g} \times 2,83 = \text{mmol:mmol}$) (en prematuros no establecido).
- De 7 a 12 meses: $<0,6 \text{ mg/mg}$ o $<1,7 \text{ mmol/mmol}$.
- De 12 a 24 meses: $<0,5 \text{ mg/mg}$ o $1,4 \text{ mmol/mmol}$.
- ≥ 2 años: $<0,21 \text{ mg/mg}$ o $<0,59 \text{ mmol/mmol}$.

1.2. Fisiopatología de la HI. El eje hueso-intestino-riñón

La fisiopatología de la HI es muy compleja. Poco después de su aparición, se supo que los pacientes afectados tenían comportamientos diferentes ante la restricción dietética de calcio, delimitándose inicialmente dos subtipos, renal y absorptivo. Hoy en día no se acepta esta diferencia, y se consideran ambas el mismo trastorno, dependiente de disfunciones progresivas en el manejo tubular renal del calcio. Se viene definiendo un modelo complejo de eje hueso-intestino-riñón (más la regulación hormonal) que controla el metabolismo cálcico y que procura compensar las alteraciones en un órgano con ajustes en los otros. Es bastante probable que, bajo el término HI, se engloben actualmente distintas enfermedades con el nexo común del aumento en la excreción urinaria de calcio.

En este contexto destacan los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

- Defecto en la reabsorción tubular de calcio, por inmadurez funcional o de causa gené-

tica. La calciuria persiste elevada en ayunas y ante la restricción de calcio de la dieta. Los niveles de PTH están altos.

- Aumento en la absorción intestinal de calcio por aumento en la dieta del calcio, (normalizan la calciuria tras normalizar la dieta, los niveles de PTH son normales) por aumento en la síntesis o sensibilidad al calcitriol o disminución en la degradación del calcitriol (no normalizan la calciuria tras normalizar el calcio en la dieta, los niveles de PTH son normales).
- Pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia, que estimularía secundariamente la producción renal de calcitriol y, por tanto, la absorción intestinal de calcio.
- Aumento en la resorción ósea, por aumento en la producción de diversas citocinas de origen monocitario, de prostaglandina E2 o secundario a acidosis metabólica. En la edad pediátrica se han comunicado diferentes series de HI en las que se ha confirmado la existencia de una disminución de la densidad mineral ósea en niños hipercalcémicos.
- Exceso de ingesta de sodio. El mecanismo responsable, en este caso, sería renal, puesto que la expansión del volumen extracelular que favorece una dieta rica en cloruro sódico inhibiría consiguientemente la reabsorción tubular de calcio.
- Exceso de ingesta proteica. La elevación de los niveles de calcitriol observado en los pacientes con HI sería secundaria a una dieta rica en proteínas que aumentaría la masa celular renal y la síntesis de calcitriol.

1.3. Clínica

La mayoría de los niños afectados de HI no presentarán clínica durante la infancia. En los niños sintomáticos las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Hematuria: la hematuria macroscópica indolora o la microhematuria mantenida son las formas de presentación clínica más frecuentes.
- Síntomas miccionales como polaquiuria, incontinencia, disuria o enuresis nocturna se han asociado a la presencia de HI, sobre todo en niños pequeños.
- La infección urinaria también ha sido relacionada con una mayor incidencia de HI en el niño.
- Dolor abdominal crónico: la presencia de dolor abdominal en niños con HI se ha asociado a la presencia de litiasis o microlitiasis renal, aunque también ha sido descrita en pacientes sin formación de piedras, tal vez secundaria a la eliminación de cristaluria y lesión del urotelio. Incluso los cólicos del lactante se han asociado con HI.
- Cólico nefrítico.
- Urolitiasis: aunque es la forma clínica más común de la HI en el adulto, en el niño no es tan frecuente.
- Osteopenia: puede pasar inadvertida y tener consecuencias futuras sobre la salud ósea de estos niños.

1.4. Diagnóstico

1.4.1. Anamnesis

- Antecedentes familiares de hipercalcemia, de litiasis renal o de consanguinidad.
- Encuesta dietética: ingesta excesiva de calcio (ingesta de lácteos u otros productos ricos en calcio), proteínas y sodio. Ingesta de fármacos.
- Síntomas urológicos: polaquiuria, urgencia miccional, enuresis, hematuria o infecciones urinarias.
- Síntomas óseos: presencia de dolores óseos o fracturas frecuentes.

1.4.2. Exploración física

1.4.3. Exploraciones complementarias

Antes de realizarse el diagnóstico de HI debe confirmarse la hipercalcemia (al menos en dos muestras de orina).

- Analítica de orina básica para estudio de sedimento y pH urinario.
- En pacientes incontinentes, una forma sencilla de catalogar a los pacientes con HI sería determinar el cociente Ca/Creat, una hora después de ingesta de lácteos, bien después de la cena o tras el desayuno (estudiando así el componente absorbente intestinal), y otra en la primera orina de la mañana (estudiando así el componente reabsorbente óseo). Ambas muestras deben repetirse al menos en dos ocasiones y separadas un mes.

- En pacientes continentales, la determinación de calciuria en 24 horas es el criterio estándar para el diagnóstico de hipercalciuria. Si la calciuria es >4 mg/kg/día el diagnóstico queda confirmado. En nuestra práctica clínica utilizamos la orina de 12 horas nocturna en niños continentales para el seguimiento, una vez realizado el estudio del paciente. Hasta el momento solo podíamos utilizar el valor de los índices urinarios a la espera de la publicación de valores de referencia en mg/kg/12 horas nocturnas. Realizar también al menos una muestra de orina en ayunas.
- Determinar también la citraturia en al menos una muestra en ayunas o en la orina de 24 horas. La hipocitraturia puede ser consecuencia de una acidosis sistémica encubierta, incrementándose así el riesgo de pérdida de masa ósea. Un cociente calcio/citrato (mg/mg) realizado en las mismas muestras de orina es de gran importancia. Si el calcio/citrato es $>0,33$ mg/mg, existe riesgo de cristalización urinaria.
- Analítica en sangre (una vez confirmada la hipercalciuria): determinación de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, magnesio, ácido úrico, fosfatasa alcalina, calcitriol y PTH intacta. Gasometría.
- Ecografía renal y de vías urinarias. Se solicita buscando la existencia de litiasis, microlitiasis, nefrocalcinosis y malformaciones asociadas.
- Pruebas de acidificación urinaria. En caso de asociarse hipercalciuria e hipocitraturia, debe realizarse una prueba de acidificación con furosemida. Cuando se objetiva un defecto para descender el pH urinario por debajo de 5,35, se debe vigilar la posibilidad de que pueda producirse una evolución hacia el desarrollo de una acidosis tubular distal incompleta.
- Estudios radiológicos. Se solicita una radiografía de carpo si la talla es baja o hay antecedentes de fracturas o dolores óseos.
- Densitometría ósea. Deberá solicitarse en caso de hipercalciuria asociada a hipocitraturia, defecto de acidificación tras estímulo con furosemida o presencia de un cociente UCa/UCr elevado en la primera orina del día en varias ocasiones.
- Marcadores de resorción y osteosíntesis: solicitar en las mismas indicaciones que la densitometría. Entre otros, en sangre pueden realizarse: Beta CrossLaps (el marcador de resorción ósea más sensible y específico, y con valores de referencia pediátricos, de elección si está disponible), telopéptido aminoterminal (resorción), fosfatasa alcalina ósea (marcador de osteosíntesis con datos de referencia en edad pediátrica) y osteocalcina (marcador de formación ósea). En orina: deoxipiridolina en la segunda orina de la mañana (resorción). Es importante saber que estos marcadores no son tan útiles en el diagnóstico ni para indicar la gravedad del déficit de mineralización ósea como para el seguimiento, dado que sí muestran correlación con respuesta a tratamiento y porque pueden orientar si hay una alteración en la resorción ósea o en la osteoformación.

1.5. Tratamiento

El objetivo terapéutico es controlar los síntomas nefrourológicos y evitar el crecimiento o aparición de nuevas litiasis. El control de la calciuria

no debe ser un objetivo universal en el tratamiento de estos niños, ya que esta oscilará a lo largo de los años y en muchas ocasiones no se acompañará de signos clínicos preocupantes.

1.5.1. Recomendaciones dietéticas

El objetivo es poder controlar el mayor número posible de pacientes solo con medidas dietéticas, si no desde el inicio del tratamiento, al menos a medio-largo plazo.

- Se deben beber abundantes líquidos, fundamentalmente agua. Se recomienda de 2-3 litros/día/1,73 m² o 30 ml/kg/día, para conseguir diuresis >1,5 cc/kg/hora. Con esto se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.
- No es conveniente abusar de lácteos. Con 500 ml de leche se cubren las necesidades diarias de calcio de un niño. Tampoco deben recomendarse dietas deficitarias en calcio, ya que pueden influir negativamente en la densidad mineral ósea y, además, incrementar la absorción intestinal y posterior eliminación de oxalato en la orina, con lo que aumenta el riesgo cristalización urinaria.

Necesidades diarias de calcio (RDA):

- De 0 a 6 meses: 400 mg.
- De 6 a 12 meses: 600 mg.
- De 1 a 11 años: 800 mg.
- De 11 a 24 años: 1200 mg.
- Es conveniente aumentar el consumo de pan y cereales integrales, sobre todo con la

leche. El componente integral de los cereales reduce la absorción intestinal de calcio, que está incrementada en los niños con hipercalcemia; además, aporta fitato, que es un inhibidor natural de la cristalización urinaria.

- No se debe abusar de la sal (2-3 mEq/kg/día). De todos los factores dietéticos, este es el que se relaciona de forma más directa con la excreción urinaria de calcio. Especialmente, se debe eliminar el uso del salero en la mesa y restringir los alimentos innecesarios con alto contenido en sodio (chucherías saladas, comida rápida, embutidos, algunos quesos enlatados). Algunos quesos contienen bastante sal.
- Proteínas. Existe relación directa entre la ingesta de proteínas y la excreción urinaria de calcio y de ácido úrico. No se debe abusar de la carne. En cambio, el pescado azul (atún, bonito, sardinas, salmón, etc.) tiene un alto contenido en ácidos grasos omega-3, que tienen un carácter protector de la cristalización.
- Las personas con hipercalcemia idiopática deben consumir mucha fruta. Se recomienda una ingesta de potasio de 3-3,5 g/día. En primer lugar, los cítricos (naranja, limón) tienen un alto contenido en citrato, que es el principal inhibidor de la cristalización y además son ricos en potasio. La excreción urinaria de potasio disminuye la calciuria. Muchas frutas son ricas en potasio (sandía, melón, naranja, mandarina, uvas, plátano).
- Los vegetales tienen también un efecto protector por su contenido en agua y magne-

sio. La zanahoria, el tomate, la lechuga y el brócoli tienen, también, un alto contenido en potasio.

- Para valorar el cumplimiento de esta dieta hay que calcular el cociente sodio/potasio en orina, que ha de ser $<2,5$.
- Limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalatos (cacao, té, refrescos de cola...).

1.5.2. Recomendaciones farmacológicas

El uso de fármacos deberá restringirse a los pacientes con clínica urológica persistente, litiasis y osteopenia importante mantenida.

- Citrato potásico: la dosis recomendada es de 1-2 mEq/kg/día, repartida en 2-3 tomas. Debemos tener como diana terapéutica mantener un índice calcio/citrato $<0,33$ mg/mg, siempre y cuando el pH urinario no sea $>6,5$.
- Tiazidas: las tiazidas más utilizadas son la clorotiazida a 15-25 mg/kg/día y la hidrocortiazida a 1,5-2,5 mg/kg/día. El uso de tiazidas en adultos se ha asociado con melanoma, por lo que en caso de usarse en niños se recomienda fotoprotección cutánea, durante el periodo de tratamiento.
- Bifosfonatos: en caso de hipercalciuria de causa secundaria a resorción ósea y confirmándose osteoporosis en densitometría ósea. No obstante, son necesarios estudios más extensos y mejor estructurados para poder contrastar la eficacia en indicaciones reales de este tratamiento en niños.

2. LITIASIS URINARIA

2.1. Introducción

La litiasis renal, definida como la presencia de cálculos en el tracto urinario, afecta a un 10% de la población mundial, y se observa un aumento progresivo de su prevalencia. La litiasis en el niño es menos frecuente que en el adulto (1-5%), aunque su incidencia se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas. Constituye una patología con un alto grado de morbilidad debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón o en las vías urinarias en edades muy tempranas. Aunque la aparición de técnicas quirúrgicas no invasivas, como la endoscópica y la litotricia infantil, han supuesto un importante avance terapéutico, la recurrencia de la enfermedad es muy frecuente si no se diagnostican y tratan precozmente sus causas.

Su etiología es multifactorial, de modo que los factores genéticos y ambientales del individuo actúan sobre las condiciones estructurales y fisicoquímicas que desencadenan la formación del cálculo.

Los cambios en las condiciones socioeconómicas y su repercusión en los patrones alimentarios afectan no solo a la incidencia de los cálculos, sino también a su composición y localización. En países industrializados son más frecuentes los cálculos de oxalato y fosfato cálcico localizados a nivel renoureteral, mientras que la litiasis vesical es muy frecuente en países con menores recursos económicos, con cálculos compuestos mayoritariamente de urato amónico ligados a la situación de malnutrición.

A diferencia del adulto, donde existe un predominio de la litiasis en el sexo masculino, en

la edad pediátrica esta diferencia es menos marcada y en algunas series afecta a los dos sexos por igual. Las anomalías metabólicas urinarias están presentes en alrededor del 50% de los casos, siendo la más frecuente la hipercalciuria idiopática. Además, hasta en un 30% de los casos se asocian anomalías genitourinarias.

2.2. Etiología

Las causas de la formación de cálculos urinarios pueden dividirse en dos grandes grupos: causas hereditarias y causas ambientales o exógenas.

La carga genética actúa condicionando tanto la anatomía del tracto urinario como los mecanismos implicados en la absorción, metabolismo, transporte o eliminación de un determinado soluto. Los pacientes de menor edad presentan con más frecuencia litiasis asociadas a alteraciones metabólicas y a anomalías estructurales del espectro CAKUT (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract*: malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario).

El otro gran grupo de factores etiológicos de la litiasis renal lo componen los factores exógenos. Entre ellos cabe destacar las infecciones urinarias, los factores climáticos, los estilos de vida y los factores nutricionales. Las litiasis en pacientes adolescentes, sobre los que recae principalmente el aumento de la incidencia en Pediatría, dependen más de los hábitos dietéticos y del estilo de vida.

En el 75% de los pacientes con litiasis se identifican uno o varios factores predisponentes.

2.2.1. Malformaciones del tracto urinario

Dificultan o alteran el flujo normal de la vía urinaria favoreciendo el estancamiento y la sobresaturación urinaria. Además, muchas de ellas se asocian a hipercalciuria y favorecen la aparición de infecciones del tracto urinario. Se recomienda el control de la calciuria en las uropatías, especialmente en el reflujo vesicoureteral y la estenosis pieloureteral.

2.2.2. Causas genéticas

Únicamente en un 2% de los cálculos renales el desequilibrio en la composición de la orina es causado por una alteración monogénica de herencia autosómica recesiva. Tal es el caso de la cistinuria o la hiperoxaluria (HO) primaria.

En la gran mayoría de pacientes afectados de litiasis, el papel de la carga genética se desarrolla a través de un mecanismo poligénico, que en muchos casos se transmite de forma autosómica dominante. Este mecanismo es especialmente relevante en la hipercalciuria idiopática.

2.2.3. Infecciones del tracto urinario (ITU)

Ciertos gérmenes, especialmente los *Proteus* sp. o *Providencia* sp., son responsables de un aumento en la susceptibilidad para la formación de cálculos urinarios de estruvita (fosfato amónico-magnésico), ya que la ureasa que producen cataliza la hidrólisis de urea en amonio y bicarbonato, produciendo un medio urinario muy alcalino, favorable para la cristalización de estas sustancias. La litiasis infecciosa es más frecuente en el primer año de vida y hay que descartar siempre uropatías asociadas.

2.2.4. Factores dietéticos

Las observaciones epidemiológicas permiten afirmar que la dieta representa un papel muy importante (si no el principal) en la patogénesis de la litiasis, y que la modificación de los hábitos alimentarios en los niños es una de las causas del aumento de la litiasis renal infantil.

Se podría definir como dieta litógena a aquella que ofrece un aporte reducido de líquidos, frutas, legumbres y verduras o un aporte excesivo de proteínas animales, sal, productos lácteos, chocolate y refrescos de cola.

El exceso de sodio y proteína animal en la dieta se asocia frecuentemente con hipercalciuria e hipocitraturia, respectivamente.

El aporte excesivo de calcio, presente en los productos lácteos, y de oxalato, presente en el chocolate y en los refrescos de cola, condiciona un mayor riesgo de cristalización de oxalato cálcico.

El citrato (presente en los cítricos), el fitato (presente en legumbres y cereales integrales) y el magnesio (presente en verduras y cereales) son los principales inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. El incremento en la dieta de dichos nutrientes constituye la base de la prevención de la litiasis.

2.3. Fisiopatología de la formación de los cálculos renales

Los factores que participan en la formación de cálculos urinarios son muy diversos. En individuos sanos, durante el tiempo de tránsito de la orina a lo largo del tracto urinario no se forman cristales, o estos son tan pequeños que son eliminados de forma asintomática (cristaluria asintomática). La

formación de cálculos urinarios, por tanto, se produce en el momento en que las condiciones de estabilidad de la orina se ven alteradas.

El tiempo que se requiere para la formación de un cristal depende de su propia naturaleza, de la sobresaturación de la disolución (factor termodinámico) y de la presencia de partículas sólidas nucleantes e inhibidores de la cristalización (factor cinético).

Todas las orinas humanas están sobresaturadas de oxalato cálcico, aunque el grado de sobresaturación es mayor para los individuos con hipercalciuria o hiperoxaluria. Dependiendo del pH urinario, la orina puede sobresaturarse de fosfato cálcico (pH >6,5) o de ácido úrico (pH <5,5). Además, existen nucleantes heterogéneos en la orina, tales como agregados proteicos, residuos celulares, epitelio renal dañado o bacterias, que pueden desencadenar el proceso de litogénesis.

En sentido contrario actúan los inhibidores de la cristalización, que son sustancias capaces de interactuar con el núcleo o las caras del cristal, interfiriendo su formación. El citrato, el fitato y el magnesio son los principales inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. Con respecto a los inhibidores de la cristalización de sales úricas, existe muy poca información en la literatura; Recientemente se ha descrito la acción de la teobromina (presente en el chocolate) como inhibidor de la cristalización de sales úricas.

Asimismo, la cristalización es un fenómeno en el cual el tiempo de emisión de la orina es de especial importancia. Además de la composición química urinaria, la existencia de cavidades de baja eficacia urodinámica y la pobre ingesta de agua en los niños facilitan la cristalización urinaria.

2.4. Trastornos metabólicos urinarios asociados a litiasis con más frecuencia

2.4.1. Hipercalcemia idiopática

La hipercalcemia idiopática (HI) es la alteración metabólica que subyace con mayor frecuencia y por eso se ha comentado previamente como entidad independiente.

2.4.2. Hipocitraturia

La hipocitraturia (HCit) es también un trastorno hallado con frecuencia en pacientes afectos de litiasis, de tal forma que en algunas series constituye la alteración detectada con más frecuencia, con cifras que varían un 30-70%, y que puede presentarse asociada a la HI.

El citrato actúa inhibiendo la nucleación espontánea de los cristales de oxalato cálcico y fosfato cálcico, así como la nucleación heterogénea de oxalato cálcico y urato monosódico. Además, impide el crecimiento de los cristales cálcicos, actuando sobre su superficie. De especial importancia es el índice calcio/citrato, ya que se ha visto que un índice $>0,33$ mg/mg condiciona un riesgo de cristalización por sí mismo.

La capacidad del citrato de actuar como tampón es clave para mantener la homeostasis del medio interno. La cantidad de citrato que se reabsorbe en el túbulo renal está determinada, sobre todo, por el pH sistémico. Por ello, a pesar de que la hipocitraturia puede ser debida a un trastorno primario en el manejo renal del citrato, su causa más frecuente es la secundaria a la producción de la acidosis sistémica. Tal es el caso de la acidosis tubular renal distal (tipo I), malabsorción intestinal, estados catabólicos,

consumo de dietas cetogénicas ricas en proteínas y pobres en fruta o verdura (por prescripción médica o mal hábito dietético).

2.4.3. Hiperoxaluria

El aumento en la concentración plasmática de oxalato se traduce en aumento en la cantidad de este en orina (hiperoxaluria), ya que el riñón es su vía principal de eliminación. Solo el 10-15% del oxalato proviene de la dieta, el resto deriva del metabolismo hepático. La HO puede ser causada por alteraciones en las vías enzimáticas implicadas en el metabolismo del oxalato (HO primaria) o por un aumento en la absorción intestinal del mismo (HO secundaria).

En las HO primarias, de transmisión autosómica recesiva, el aumento de la cantidad de oxalato se produce principalmente a expensas de oxalato endógeno, y la absorción intestinal de esta sustancia está reducida en un intento de compensar esta situación.

Por su parte, las HO secundarias se asocian con frecuencia a trastornos intestinales que cursan con un aumento de la cantidad de oxalato libre, fácilmente absorbible. Entre ellos destacan la malabsorción de grasas (debida a la formación de complejos grasas-calcio que impiden que este último se una al oxalato), dietas con restricción excesiva de aporte de calcio o ingesta elevada de alimentos ricos en oxalatos (colas y chocolate), o precursores de este, como la vitamina C.

2.4.4. Hiperuricosuria (HU)

La HU presenta en la edad pediátrica una incidencia mucho menor que en el adulto. La HU idiopática es una causa muy infrecuente de uro-

litiasis en la edad pediátrica (4-8%). El aumento de ácido úrico en orina puede ser secundario al aumento de la concentración plasmática del mismo (lisis tumoral, errores innatos del metabolismo como el síndrome de Lesch-Nyhan o la glucogenosis, exceso de ingesta proteica), o producirse por aumento en la pérdida renal de esta sustancia asociada a drogas o causas genéticas.

El estado del ácido úrico en orina es muy dependiente del pH, de tal forma que en presencia de valores <5,5 permanece en su forma no disociada e insoluble, con el consiguiente riesgo de cristalización de sales úricas. Por otro lado, en orinas con pH básico, un exceso de ácido úrico también puede constituir un factor de riesgo litógeno, ya que actúa como nucleante heterogéneo en la formación de cálculos de sales cálcicas.

La HU de causa no endógena (que es la forma que predomina en los pacientes con litiasis) debe tratarse incrementando el aporte líquido, alcalinizando la orina y disminuyendo el aporte de proteínas animales.

2.4.5. Cistinuria

Supone un 2-6% de todas las litiasis infantiles. Es una enfermedad AR que condiciona un fallo en la reabsorción de cistina y otros aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina) a través del túbulo contorneado proximal y de la mucosa intestinal.

La única manifestación clínica conocida es la formación de cálculos renales-vesicales y los síntomas que de ellos se deriven. Los cálculos son consecuencia del aumento de la excreción y sobresaturación de cistina en orina con formación de cristales que, unido a la baja solubilidad de la cistina en un pH ácido, facilitarían su precipitación y la formación del cálculo.

La cistinuria es la responsable de aproximadamente el 6-10% de las litiasis en niños. Es la enfermedad litiasica más compleja de tratar, con un alto índice de recidiva. A pesar de las medidas profilácticas (alta ingesta hídrica, restricción de sodio y de proteínas animales y alcalinización de la orina) o tratamientos farmacológicos, un gran porcentaje de pacientes desarrollarán litiasis recidivante, cuya única alternativa posible serán los procedimientos quirúrgicos.

2.5. Definición de riesgo de cristalización urinaria

Para los tipos de cálculos más frecuentes (oxalato u fosfato cálcico y ácido úrico), la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos en orina es sugestiva de riesgo aumentado de cristalización o riesgo litógeno urinario:

- Calcio >20 mg/dl.
- Oxalato >40 mg/l.
- Calcio/citrato >0,33 mg/mg.
- Tres o más alteraciones diferentes consideradas potencialmente litógenas:
 - Calcio >17 mg/dl.
 - Fósforo >100 mg/dl.
 - Ácido úrico >60 mg/dl.
 - Citrato <230 mg/l.
 - Oxalato >30 mg/l.
 - Magnesio <5 mg/dl.
 - pH urinario >6,2 o <5,5.

Además, un estudio realizado en una población sana de las Islas Baleares demostró que, incluso en ausencia de alteraciones metabólicas urinarias, existen niños con riesgo de cristalización, fundamentalmente condicionado por un volumen urinario bajo.

2.6. Tipos de cálculos

En la **Tabla 1** se muestran los tipos de cálculos y las alteraciones más frecuentes con las que están relacionados.

Tabla 1. Tipos de cálculos

Tipo de cálculo	%	Alteración más frecuente
Cálculos papilares de oxalato cálcico	12,9	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • Lesión del epitelio de la papila renal
Cálculos no papilares de oxalato cálcico monohidrato	16,4	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • pH urinario >6,0 (hidroxiapatita) o <5,5 (cuando se detecta ácido úrico), materia orgánica, fármacos insolubles, etc. • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de oxalato cálcico dihidrato	33,8	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia, hiperoxaluria • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • pH urinario >6,0 (cuando se detecta hidroxiapatita) • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares mixtos de oxalato cálcico dihidrato e hidroxiapatita	11,2	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia, hipocitraturia • pH urinario >6,0 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de hidroxiapatita	7,1	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocitraturia, hipomagnesuria • pH urinario >6,0 • Acidosis tubular renal • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos infecciosos de estruvita	4,1	<ul style="list-style-type: none"> • Infección urinaria
Cálculos no papilares de brushita	0,6	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores • Hipercalcemia pH urinario >6,0 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos no papilares de ácido úrico	8,2	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperuricosuria • pH urinario <5,5 • Cavidades de baja eficacia urodinámica
Cálculos mixtos de oxalato cálcico monohidrato y ácido úrico	2,6	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit urinario de inhibidores de la cristalización • Hiperuricosuria • pH urinario <5,5
Cálculos no papilares de cistina	1,1	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercistinuria • pH urinario <5,5 • Cavidades de baja eficacia urodinámica

2.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tienden a ser diferentes en función de la edad del niño. Habitualmente, el cuadro de cólico nefrítico con dolor lumbar irradiado a la fosa ilíaca y a la zona perineal y genital, con trastorno miccional, hematuria, náuseas y vómitos, no suele presentarse tan claramente como en el adulto; solo ocurre así en niños mayores y adolescentes.

En niños más pequeños, la sintomatología es en muchas ocasiones más inespecífica y puede manifestarse como disuria, irritabilidad, vómitos, dolor inespecífico o cuadro infeccioso.

Es necesario recordar que estas manifestaciones pueden presentarse antes de que se forme el cálculo, cuando está ya presente la alteración metabólica y cristaluria, situación conocida como prelitiasis.

Algunos pacientes, principalmente los de menor edad, cursan de forma asintomática o con microhematuria persistente, y el diagnóstico se produce de forma casual en el seguimiento de una uropatía o en el estudio ambulatorio de un dolor abdominal crónico.

2.8. Protocolo diagnóstico

2.8.1. Historia clínica

- Historia familiar de nefrolitiasis, enfermedad o malformaciones renales, gota; consanguinidad de progenitores.
- Antecedentes personales de infección urinaria pasada o reciente.
- Búsqueda de síntomas y signos previamente descritos en el apartado de clínica.

- Historia dietética en relación con la ingesta de alimentos ricos en sodio, productos lácteos, proteínas animales, alimentos ricos en oxalato (cola, té y chocolate). Ingesta aproximada de agua al día.

2.8.2. Exámenes complementarios

Analítica en sangre

- Básica: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, ácido úrico, magnesio, fosfatasa alcalina y gasometría venosa.
- Hormonas: PTH intacta, calcidiol, calcitriol (en caso de hipercalcemia, hipercalciuria o insuficiencia renal).
- Marcadores de metabolismo óseo: igual indicación que en hipercalciuria.

Analítica en orina

- Urocultivo.
- Estudio metabólico urinario en niños incontinentes.
- Una orina aislada en ayunas con determinación de creatinina, calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico, citrato y magnesio, además de análisis básico de orina que incluya pH y microscopía óptica para la detección de cristales.
- Una orina aislada una hora después de una ingesta de alimentos ricos en calcio, con determinación de calcio, citrato y creatinina. Dicha muestra podrá ser después de un desayuno o después de una cena (guardándose en la nevera hasta la mañana siguiente).

te). Realizar en dos días diferentes ambas muestras de orina.

- Estudio metabólico urinario en niños continentales.
- Orina aislada en ayunas con determinación de creatinina, calcio, citrato (para analizar el componente resortivo de la hipercalciuria), además de análisis básico de orina que incluya pH y microscopía óptica para la detección de cristales.
- Orina de 24 horas (dos muestras) que incluya creatinina, calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico, citrato y magnesio. También se recomienda añadir sodio y potasio en las muestras de 24 horas como marcadores indirectos del hábito nutricional.

Otros estudios urinarios

- Test de Brand o cuantificación de aminoácidos en orina.
- Beta 2 microglobulina (proteinuria de bajo peso molecular) en caso de sospecha de enfermedad de Dent.
- Pruebas de acidificación urinaria: en caso de asociarse hipercalciuria e hipocitraturia, por sospecha de acidosis tubular renal distal.

Los valores de referencia específicos de la edad infantil se recogen en las **Tablas 2 y 3**.

Estudios de imagen

- **Ecografía renal:** es de elección en niños, ya que no emite radiación, y permite el diagnóstico de prácticamente todas las litiasis

Tabla 2. Valores normales de los índices urinarios en población infantil

Calcio/creatinina	0-6 meses: <0,8 mg/mg 6 meses-2 años: <0,5 mg/mg >2 años: <0,21 mg/mg
Fósforo/creatinina	0-2 años: <2 mg/mg 5-7 años: <1,49 mg/mg 8-10 años: <0,97 mg/mg >10 años: <0,90 mg/mg
Magnesio/creatinina	<0,06 mg/mg
Ácido úrico/creatinina	3-4 años: <1,14 mg/mg 5-6 años: <0,96 mg/mg 7-8 años: <0,88 mg/mg 9-10 años: <0,73 mg/mg 11-12 años: <0,61 mg/mg >12 años: <0,50 mg/mg
Citrato/creatinina	> 320 mg/g
Oxalato/creatinina*	0-6 meses: <325 mmol/mol 7 meses-2 años: <130 mmol/mol 2-9 años: <70 mmol/mol >10 años: <50 mmol/mol
Cistina/creatinina	<1 mes: 180 mg/g 1-6 meses: 112 mg/g >6 meses: 38 mg/g

*Factor de conversión para cociente oxalato/creatinina a unidades internacionales: $128 \times [\text{oxalato (mg/l)}/\text{creatinina (mg/dl)}]$.

>1,5-2 mm. Detecta alteraciones renales y de la vía urinaria y presenta alta sensibilidad para evidenciar cálculos radiolucentes. Tiene dificultad para objetivar pequeños cálculos ureterales y en ocasiones sobrestima el tamaño de la litiasis.

- **Radiología simple:** permite ver cálculos radiopacos (según el componente cálcico) y localizar cálculos en uréter medio.
- **Tomografía computarizada (TC):** su utilización ha superado a la urografía intravenosa

Tabla 3. Valores normales de excreción urinaria de solutos en 24 horas en población infantil

Parámetro	Valor normal
Calciuria	<4 mg/kg/24 h ^a
Citraturia	≥4,5 mg/kg/24 h ^{b,c} Niños >320 mg/24 h/1,73 m ² Niñas >365 mg/24 h/1,73 m ²
Magnesuria	≥1 mg/kg/24 h ^d
Fosfaturia	<1000 mg/24 h/1,73 m ^{2e} <21,6 mg/kg/24 h ^f
Uricosuria	≤815 mg/24 h/1,73 m ^{2g}
Oxaluria	≤45 mg/24 h/1,73 m ^{2h}
Cistinuria	Hasta 10 años: <13 mg/1,73 m ² /24 h >10 años: <48 mg/1,73 m ² /24 h Adultos: <60 mg/1,73 m ² /24 h

^aGhazalli S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arc Dis Child.* 1974;49:97-101.

^bAreses R, Arruebarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbieto MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología.* 1994;14:302-307.

^cPak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987;13:257-266.

^dHernández Marco R, Núñez Gómez F, Martínez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children. *An Esp Pediatr.* 1988;29:99-104.

^eSantos F, García Nieto V. *Tratado de Nefrología Pediátrica. Sección 1.* Madrid: Aula Médica; 2006.

^fChen YH, Lee AJ, Chen CH, Chesney RW, Stapleton FB, Roy S 3rd. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:36-39.

^gStapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr.* 1978;92:911-914.

^hCameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1587-1592.

(UIV) en sensibilidad (96%) y especificidad (98%). Se debe utilizar en caso de alta sospecha de litiasis y ecografía renal no concluyente. Permite evidenciar cálculos muy pequeños. La uro-TC (con contraste) puede detectar la presencia de obstrucción o hidronefrosis.

- **Uroresonancia con gadolinio:** permite valorar la obstrucción renal y obtener detalladas imágenes de riñones y vías urinarias.
- **UIV:** es útil para definir la anatomía de la vía urinaria de forma previa a la litotricia o cirugía. Asimismo, se sigue utilizando en centros donde no hay disponibilidad de otras técnicas.
- **Densitometría ósea:** tiene las mismas indicaciones que las pruebas de acidificación.

Análisis del cálculo

Combinación de microscopía estereoscópica y espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier. La utilización de estas técnicas por personal adiestrado permite el conocimiento de la composición, la macro- y la microestructura, así como los factores etiológicos del cálculo. Este estudio se lleva a cabo en el Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS) de la Universidad de las Islas Baleares y puede realizarse a través de la página web de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.

2.9. Tratamiento

2.9.1. Médico

En la mayoría de los casos, el paciente con cólico nefrítico debe ser hospitalizado con hidratación y tratamiento IV para controlar el dolor

mediante analgésicos y antiinflamatorios. Las litiasis <0,4 cm tienen una alta probabilidad de eliminarse espontáneamente en niños en edad escolar, y las de 0,5-0,7 cm en adolescentes; Las litiasis >0,7 cm difícilmente pueden eliminarse de forma espontánea y debe recurrirse a la cirugía.

2.9.2. Litotricia

La más extendida y con más experiencia en Pediatría es la *extracorporeal shock wave lithotripsy* (ESWL). Prácticamente no hay limitaciones para su uso en cuanto al tipo de cálculo y la localización de este, así como por tamaño (0,5-1,5 cm). En Pediatría, requiere habitualmente sedación del paciente, intubación en niños pequeños y lactantes y, tras la sesión, hidratación por vía intravenosa y antibioterapia profiláctica. Con todas estas medidas, existen pocas posibilidades de complicaciones infecciosas o mecánicas (puede ser muy útil, en casos determinados, la colocación de un catéter doble J de drenaje ureteral previo a la litotricia). El éxito de la litotricia tiene una relación inversa principalmente con el tamaño del cálculo, y la existencia de infección urinaria recurrente asociada dificulta también la resolución.

2.9.3. Cirugía: ureterorenoscopia y otras técnicas quirúrgicas

Los avances en técnicas endourológicas infantiles han hecho que la ureterorenoscopia sea la técnica de elección para la extracción de litiasis en el tracto urinario inferior, e incluso en el superior, para lo que es necesaria la dilatación previa del uréter. Litiasis de >1,5 cm y litiasis coraliformes no son subsidiarias de litotricia y requieren otras técnicas quirúrgicas como la

nefrolitotomía percutánea y la pielotomía laparoscópica o robótica. En algunas ocasiones hay que recurrir a la cirugía abierta o laparoscópica e incluso a la nefrectomía.

2.10. Prevención de la recurrencia

Independientemente de la alteración metabólica detectada, el mejor tratamiento para evitar la recurrencia de litiasis es asegurar una ingesta adecuada de agua que permita una diuresis >1,5 ml/kg/h. En adolescentes, la ingesta de agua debe ser >2,5 l.

Una vez detectada la alteración metabólica, el tratamiento deberá ir encaminado a la corrección de esta, de modo que se contrarreste el desequilibrio generado entre los diferentes componentes de la orina.

2.10.1. Hipercalciuria

Ver apartado 1.

2.10.2. Hipocitraturia

El tratamiento de la hipocitraturia se basa en incrementar en el aporte de citratos mediante la administración de alimentos cítricos en la dieta y aportes orales de citrato potásico (1-2 mEq/kg/día). Es preferible ingerirlos en las comidas principales, fundamentalmente en la cena.

El objetivo terapéutico será mantener los valores de citrato por encima de la normalidad y el índice calcio/citrato <0,33 mg/mg. El citrato oral debe ser administrado con precaución y es preciso monitorizar el pH urinario para que no sobrepase el valor de 6,5, para evitar la precipitación de fosfato.

2.10.3. Hiperuricosuria

La HU de causa no endógena (que es la forma que predomina en los pacientes con litiasis) debe tratarse incrementando el aporte líquido, disminuyendo el aporte de proteínas animales y alcalinizando la orina con citrato potásico. Si coexiste hiperuricemia, se debe tratar en función de la causa y valorar el uso de alopurinol.

2.10.4. Hiperoxaluria

- En hiperoxaluria (HO) de causa genética, el tratamiento será la piridoxina.
- En HO secundarias a síndromes malabsortivos se debe tratar la causa subyacente.
- En otras HO de causa no genética se debe incrementar el aporte hídrico, disminuir el consumo de alimentos ricos en oxalato y asegurar un aporte adecuado de calcio en la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Foor WR, Jackson E, Minevich E, Caillat A, Reddy P, Sheldon C, *et al.* The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. *Urology.* 2010;76:242-245.
2. Escribano J, Balaguer A, Roqué M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006022.
3. García Nieto VM, Rodrigo MD. Hipercalciuria idiopática, ¿cómo se sale del laberinto? *An Esp Pediatr.* 1997;47:568-574.
4. Penido MG, De Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:123-130.
5. Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras J, *et al.* Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1201-1208.

Hipertensión arterial en niños y adolescentes

Francisco de la Cerda Ojeda⁽¹⁾, Carlos Herrero Hernando⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital Quirónsalud del Vallès. Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Quirónsalud del Vallès. Hospital Universitario General de Cataluña y Hospital Universitari Sagrat Cor

De la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *rotoc diagn ter pediatr.* 2022;1:195-218.



RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) pediátrica tiene, a pesar de ser frecuentemente infradiagnosticada, una prevalencia creciente y conlleva una elevada comorbilidad a medio y largo plazo. La elevada prevalencia de obesidad, los hábitos alimenticios y el sedentarismo son una de las principales causas del creciente número de niños hipertensos. Todo pediatra debe estar familiarizado con el manejo de las tablas de referencia de presión arterial (PA) según la edad, el sexo y la talla. Se define como PA elevada a la determinación de valores de PA sistólica y/o diastólica \geq p90 y $<$ p95 según talla, sexo y edad. Se define como HTA la determinación de valores de PA sistólica y/o diastólica \geq p95 correspondiente a la edad, sexo y talla, en tres o más ocasiones. La técnica de medición de la PA (elección del manguito, método de medición, preparación del paciente, etc.) es de gran importancia, por lo que debe estar estandarizada para obtener valores fiables. En caso de detectar cifras de PA sistólicas o diastólicas $>$ p90 mediante un dispositivo oscilométrico, dichas cifras deberán comprobarse siempre mediante el método auscultatorio. Una vez confirmado el diagnóstico de HTA, la evaluación del paciente se debe encaminar a establecer la causa y la posible afectación de órganos diana. Como norma general, cuanto menor es la edad del niño y mayor sean los valores de PA, más probable es que la HTA sea de causa secundaria. Siempre está indicado el inicio de tratamiento en caso de PA elevada o HTA, si bien el abordaje no siempre será farmacológico. Las medidas no farmacológicas (reducción de peso, dieta y ejercicio) deben iniciarse y mantenerse en todos los casos de HTA e incluso con PA elevada. En caso de iniciarse tratamiento farmacológico, se debe comenzar con monoterapia y a la menor dosis posible. Si fuera necesario tratamiento farmacológico combinado, los fármacos deben tener mecanismos de acción complementarios y efectos secundarios no superponibles.

High blood pressure in children and adolescents

ABSTRACT

Despite being frequently underdiagnosed, pediatric hypertension (HTN) has a growing prevalence and causes high comorbidity in the medium and long term. The high prevalence of obesity, unhealthy dietary habits and sedentary lifestyle are main causes that explain the growing number of hypertensive children. Every pediatrician should be familiar with the use of blood pressure (BP) reference tables according to age, sex, and height. Elevated blood pressure is defined as the systolic and/or diastolic BP values \geq p90 and $<$ p95 according to age, sex, and height. HTN is defined as systolic and/or diastolic BP values \geq P95 according to age, sex, and height, on three different times. The BP measurement technique (size of the cuff, measurement method, patient preparation...) is of great importance, so it must be standardized to obtain reliable values. If systolic or diastolic BP values $>$ P90 are detected using an oscillometric device, it should always be checked using an auscultatory method. Once the diagnosis of HTN is confirmed, patient evaluation should be aimed to identify the etiology of HTN and the presence of target organ damage. As a general rule, the younger age the child is and the higher BP values are, the more likely it is that HTN is of secondary cause. All cases of elevated BP or HTN should be treated, although not always in a pharmacological way. Non-pharmacological measures (weight reduction, diet, and exercise) should be started and maintained in all cases of HTN and even with elevated BP. In case of pharmacological treatment, monotherapy should be started at the lowest possible dose. If combined pharmacological treatment is necessary, the different drugs must have complementary mechanisms of action and non-overlapping side effects.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) en la edad pediátrica es una entidad frecuentemente infra-diagnosticada, con características propias en cuanto a diagnóstico, etiología y manejo que la diferencian de la del adulto. Su prevalencia en nuestro medio está creciendo en los últimos años influida por factores ambientales como el sobrepeso, la ingesta de sal y alcohol o el sedentarismo. Cada vez hay más estudios que relacionan la presión arterial (PA) en la infancia con la de la edad adulta, en el sentido de que un niño con cifras elevadas de PA tiene más riesgo de convertirse en un adulto hiperten-

so. Además, sabemos que incluso alteraciones leves de la PA a edades tempranas de la vida se traducen en HTA con lesión orgánica asociada en edades adultas. Todo esto pone de manifiesto la importancia de un correcto manejo tanto diagnóstico como terapéutico de la HTA en la infancia, en lo cual desempeña un papel decisivo la figura del pediatra de Atención Primaria. En este capítulo se revisan aspectos diagnósticos y terapéuticos de la HTA en Pediatría, prestando especial atención a las recomendaciones de las guías pediátricas publicadas por la Sociedad Europea de Hipertensión en 2016 y la Academia Americana de Pediatría en 2017.

2. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE HTA

2.1. Variación de la PA en la edad pediátrica

En la población pediátrica, la PA es un parámetro muy variable y presenta valores de normalidad que varían según el sexo y que, además, aumentan progresivamente a lo largo de los años con el crecimiento y desarrollo corporal. En condiciones normales, la PA sistólica aumenta de forma rápida durante el primer mes de vida, enlenteciéndose este aumento hasta los 5 años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad, la PA sistólica y diastólica aumentan a un ritmo anual de 1-2 mmHg y 0,5-1 mmHg, respectivamente, con mínimas diferencias entre hombres y mujeres. Entre los 13 y los 18 años, la PA vuelve a presentar un incremento en sus valores, y este es más evidente en los varones que en las mujeres, que llegan a alcanzar cifras de PA más elevadas, como consecuencia de su desarrollo puberal más tardío y su mayor masa corporal. En la actualidad, para obtener los valores de referencia de PA, se emplean las tablas publicadas en 2017 por la Academia Americana de Pediatría, las cuales, para cada edad y sexo, establecen percentiles de PA en relación con el percentil de talla.

2.2. Definición de HTA

En la **Tabla 1** se reflejan las definiciones actuales de las categorías de PA en niños y adolescentes, según a los percentiles de PA correspon-

dientes a edad, sexo y talla obtenidos de las tablas antes mencionadas.

El diagnóstico de HTA debe basarse en varias mediciones de la PA realizadas en la consulta en diferentes ocasiones (**Figura 1**).

2.3. Aspectos técnicos de la medición de la PA

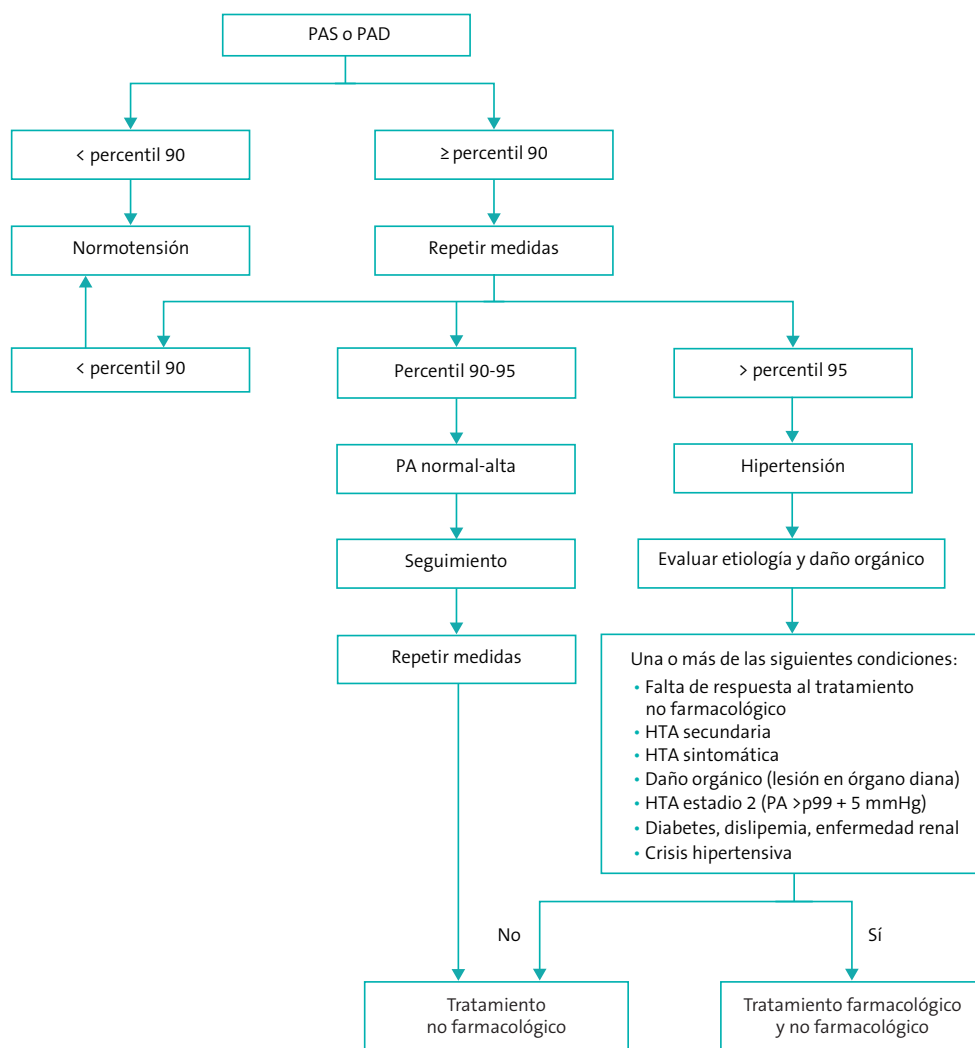
La medición de la PA en Pediatría debe estar estandarizada en cuanto a técnica y aparatos empleados, para reducir en la medida de lo posible la elevada variabilidad intra- e interindividuos e incluso interobservador. La PA debe medirse con el niño en posición erguida (en lactantes se hará en decúbito supino), tras un reposo de al menos 5 minutos y con el brazo apoyado de manera que la fosa antecubital esté a la altura del corazón. El brazo derecho es el sitio de elección para evitar lecturas falsamente bajas en casos de coartación de aorta. En adolescentes deberá evitarse la ingesta de cafeína y tabaco en los 30 minutos previos a la medición. Deben tomarse al menos tres mediciones en cada visita y obtener la media de estas. La medición de la PA en lactantes puede resultar difícil en muchas ocasiones: debe elegirse un momento en el que esté en calma, y en caso de que se obtengan cifras tensionales elevadas se deben repetir varias determinaciones para confirmar dichos valores.

Tabla 1. Definiciones de las categorías de PA en niños y adolescentes

	Edad 1-13 años	Edad ≥13 años
PA normal	PAS y PAD <p90.	PAS <120 mmHg y PAD <80 mmHg
PA elevada	PAS o PAD ≥p90 (o >120/80 mmHg) y <p95	PAS y PAD 120-129/<80 mmHg
Hipertensión estadio 1	PAS o PAD ≥p95 y <p95+12 mmHg (o PA 130-139/80-89 mmHg ^a)	PAS o PAD 130-139/80-89 mmHg
Hipertensión estadio 2	PAS o PAD ≥p95+12 mmHg (o ≥140/90 mmHg ^a)	PAS o PAD ≥140/90 mmHg

^aSe tomará como valor de referencia el de menor valor de las dos alternativas.

Figura 1. Algoritmo de enfoque general de HTA.



La **elección de un manguito** adecuado es fundamental. La cámara hinchable debe tener una longitud tal que cubra el 80-100% del perímetro del brazo a la altura del punto medio entre el olécranon y el acromion, y una anchura que equivalga al 40% de dicho perímetro. Hay que resaltar que estas dimensiones hacen referencia

a la cámara hinchable del manguito ya que, según cada modelo, puede haber una diferencia importante entre esta cámara y las dimensiones del manguito en su totalidad. Un manguito demasiado grande infraestimarán los valores de PA, mientras que uno demasiado pequeño los sobreestimarán.

El **método auscultatorio** es el de elección para medir la PA. Este se basa en la auscultación, con el fonendoscopio situado en la flexura del codo sobre la arteria radial, de los ruidos de Korotkoff para determinar la presión sistólica (primer ruido) y diastólica (quinto ruido, para todas las edades). En los últimos años se han hecho cada vez más populares los **dispositivos oscilométricos** automáticos para medir la PA. Si se usa un medidor oscilométrico, el monitor deberá haber sido validado (en la página web www.dableducational.org puede encontrarse información actualizada sobre monitores oscilométricos validados para uso pediátrico). En Pediatría no se recomiendan los medidores oscilométricos de muñeca o antebrazo por la falta de datos disponibles.

En caso de detectar cifras de PA sistólicas o diastólicas >90 mediante un dispositivo oscilométrico, dichas cifras deberán comprobarse mediante el método auscultatorio. No se debe hacer un diagnóstico de HTA basado exclusivamente en cifras tensionales obtenidas por método oscilométrico. Como se ha comentado, las tablas de referencia de PA están basadas en el método auscultatorio. Debe tenerse en cuenta que las medidas de PA en las piernas son entre 10 y 20 mmHg más elevadas que las de los brazos.

2.4. Tipos de medida de la PA

2.4.1. Presión arterial clínica

Las mediciones de PA realizadas en la consulta constituyen la base para el diagnóstico de la HTA, si bien los valores de PA obtenidos fuera de la misma pueden ayudar a realizar una evaluación más precisa de cada caso, esté o no bajo tratamiento. La PA debe medirse a todos los niños >3 años que acuden a la consulta

y a los menores de esa edad con factores de riesgo: cardiopatía o nefropatía congénita, procesos neonatales que precisen cuidados intensivos, tratamiento con fármacos que eleven la PA o indicios de aumento de la presión intracraneal.

2.4.2. Presión arterial domiciliaria

El registro domiciliario de la PA (diario tensional) muestra una mayor reproductibilidad que las mediciones realizadas en la consulta. Se recomienda medir la PA 2 veces al día (por la mañana y por la noche) al menos durante 6-7 días, incluyendo algún día del fin de semana. Estos valores de PA domiciliarios son inferiores a los diurnos obtenidos de PA ambulatoria, probablemente debido al grado de actividad física que mantienen los niños durante el día.

2.4.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

Consiste en la realización de mediciones programadas de PA mediante un dispositivo oscilométrico portátil que el paciente lleva conectado durante un periodo de 24 horas en su ambiente habitual (colegio, casa, tiempo de sueño...). Fundamental en el manejo diagnóstico y terapéutico de los niños con HTA, la MAPA ha permitido además identificar y estudiar situaciones no conocidas de otra manera, como son la HTA de bata blanca, la HTA enmascarada (ambas asociadas con aumento de la masa del ventrículo izquierdo) o la pérdida del descenso fisiológico de PA nocturno (sujetos *non-dipping*). Por motivos técnicos, su uso está limitado a niños >5 años en los que se prevea una buena colaboración y tolerancia del procedimiento. En su interpretación se emplean

tablas de PA específicas para MAPA. Las principales **indicaciones para su realización** son:

- Durante el proceso diagnóstico:
 - Confirmar la HTA antes de iniciar tratamiento farmacológico.
 - Diabetes tipo 1 y nefropatía crónica (para evaluar la PA nocturna).
 - Trasplante de riñón, hígado o corazón.
 - Obesidad grave con o sin apnea obstructiva del sueño.
 - Discrepancia entre las PA clínicas y las domiciliarias.
 - Respuesta hipertensiva en la prueba de esfuerzo.

- Durante el tratamiento farmacológico antihipertensivo:
 - Evaluación de la HTA refractaria.
 - Evaluación del control de la PA en niños con daño orgánico.
 - Síntomas de hipotensión.

- Otras situaciones clínicas: disfunción autonómica, sospecha de tumor secretor de catecolaminas.

- Ensayos clínicos.

2.5. Manejo de las tablas de PA (Tabla 2)

Existen tablas simplificadas de valores de PA que facilitan el reconocimiento de cifras patológicas (**Tabla 2**) que pueden ser de utilidad en el cribaje inicial de la HTA, pero para su diag-

Tabla 2. Tabla simplificada que indica los valores de PA por encima de los cuales se deben consultar las tablas de referencia para identificar la hipertensión en población pediátrica

Edad	Niños		Niñas	
	PAS	PAD	PAS	PAD
1	98	52	98	54
2	100	55	101	58
3	101	58	102	60
4	102	60	103	62
5	103	63	104	64
6	105	66	105	67
7	106	68	106	68
8	107	69	107	69
9	107	70	108	71
10	108	72	109	72
11	110	74	111	74
12	113	75	114	75
13	120	80	120	80

nóstico definitivo siguen siendo de referencia las tablas anteriormente mencionadas, publicadas por la Academia Americana de Pediatría en 2017 (**Tablas 3 y 4**). Se trata de nuevas tablas realizadas a partir de unas 50 000 mediciones a niños y adolescentes. Estas tablas, a diferencia de las del Fourth Report, no incluyen mediciones a pacientes con sobrepeso y obesidad. En consecuencia, representan valores de normalidad de presión arterial en niños y adolescentes con normopeso. A efectos prácticos, las mediciones obtenidas son varios mmHg inferiores a las tablas anteriormente usadas.

3. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON HTA

Una vez confirmado el diagnóstico de HTA, la evaluación del paciente va encaminada básicamente a establecer la causa de la HTA

Tabla 3. Percentiles de PA (mmHg) para niños según edad y percentil de talla

Edad	Percentil PA	Percentil de talla o Altura (cm)							Percentil de talla o Altura (cm)							
		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
1	Altura (cm)	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9	
	50th	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42	
	PA elevada	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54	
	HTA estadio 1	95th	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Altura (cm)	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5	
	50th	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46	
	PA elevada	98	98	99	100	100	101	101	55	55	56	56	57	58	58	
	HTA estadio 1	95th	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Altura (cm)	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8	
	50th	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49	
	PA elevada	98	98	99	100	100	101	101	58	58	59	59	60	61	61	
	HTA estadio 1	95th	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Altura (cm)	98.5	100.2	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2	98.5	100.2	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2	
	50th	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52	
	PA elevada	98	99	100	101	101	102	102	60	61	62	62	63	64	64	
	HTA estadio 1	95th	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Altura (cm)	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	
	50th	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55	
	PA elevada	98	99	100	101	101	102	102	63	64	65	65	66	67	67	
	HTA estadio 1	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Altura (cm)	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	
	50th	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58	
	PA elevada	98	99	100	101	101	102	102	66	66	67	68	68	69	69	
	HTA estadio 1	95th	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Altura (cm)	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	
	50th	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59	
	PA elevada	98	99	100	101	101	102	102	68	68	69	70	70	71	71	
	HTA estadio 1	95th	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86

8		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141	
	50th	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60	
	PA elevada	90th	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	HTA estadio 1	95th	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1	
	50th	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62	
	PA elevada	90th	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	HTA estadio 1	95th	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7	
	50th	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64	
	PA elevada	90th	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	HTA estadio 1	95th	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6	
	50th	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63	
	PA elevada	90th	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	HTA estadio 1	95th	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	
	50th	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63	
	PA elevada	90th	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	HTA estadio 1	95th	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	
	50th	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65	
	PA elevada	90th	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	HTA estadio 1	95th	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	
	50th	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67	
	PA elevada	90th	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	HTA estadio 1	95th	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96

15		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	159	162	166.9	172.2	177.2	181.6	184.2	159	162	166.9	172.2	177.2	181.6	184.2	
	50th	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68	
	PA elevada	90th	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	HTA estadio 1	95th	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	162.1	165	169.6	174.6	179.5	183.8	186.4	162.1	165	169.6	174.6	179.5	183.8	186.4	
	50th	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69	
	PA elevada	90th	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	HTA estadio 1	95th	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	163.8	166.5	170.9	175.8	180.7	184.9	187.5	163.8	166.5	170.9	175.8	180.7	184.9	187.5	
	50th	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70	
	PA elevada	90th	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	HTA estadio 1	95th	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Modificado de Flynn *et al.*, 2017.

Tabla 4. Percentiles de PA (mmHg) para niñas según edad y percentil de talla

Edad	Percentil PA	Percentil de talla o Altura medida							Percentil de talla o Altura medida							
1		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	75.4	76.6	78.6	80.8	83	84.9	86.1	75.4	76.6	78.6	80.8	83	84.9	86.1	
	50th	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46	
	PA elevada	90th	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	HTA estadio 1	95th	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4	
	50th	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51	
	PA elevada	90th	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	HTA estadio 1	95th	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	91	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6	91	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6	
	50th	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53	
	PA elevada	90th	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	HTA estadio 1	95th	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81

4		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2	
	50th	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55	
	PA elevada	90th	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	HTA estadio 1	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120	
	50th	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57	
	PA elevada	90th	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	HTA estadio 1	95th	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7	
	50th	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59	
	PA elevada	90th	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	HTA estadio 1	95th	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7	
	50th	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60	
	PA elevada	90th	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	HTA estadio 1	95th	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	121	123	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9	121	123	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9	
	50th	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61	
	PA elevada	90th	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	HTA estadio 1	95th	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	125.3	127.6	131.3	135.6	140.1	144.1	146.6	125.3	127.6	131.3	135.6	140.1	144.1	146.6	
	50th	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61	
	PA elevada	90th	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	HTA estadio 1	95th	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87
10		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	
	Altura (cm)	129.7	132.2	136.3	141	145.8	150.2	152.8	129.7	132.2	136.3	141	145.8	150.2	152.8	
	50th	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	62	
	PA elevada	90th	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	HTA estadio 1	95th	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88

11		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160
	50th	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
PA elevada	90th	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
HTA estadio 1	95th	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	142.8	145.5	149.9	154.8	159.6	163.8	166.4	142.8	145.5	149.9	154.8	159.6	163.8	166.4
	50th	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
PA elevada	90th	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
HTA estadio 1	95th	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	148.1	150.6	154.7	159.2	163.7	167.8	170.2	148.1	150.6	154.7	159.2	163.7	167.8	170.2
	50th	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	66
PA elevada	90th	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
HTA estadio 1	95th	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	150.6	153	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1	150.6	153	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1
	50th	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
PA elevada	90th	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
HTA estadio 1	95th	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173
	50th	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
PA elevada	90th	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
HTA estadio 1	95th	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4
	50th	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
PA elevada	90th	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
HTA estadio 1	95th	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17		p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
	Altura (cm)	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7
	50th	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
PA elevada	90th	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
HTA estadio 1	95th	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
HTA estadio 2	95th + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

 Modificado de Flynn *et al.*, 2017.

(esencial o secundaria) y determinar si existe daño orgánico (lesión en órgano diana) como consecuencia de esta.

3.1. Causas de HTA

La mayoría de los casos de HTA en población pediátrica suelen ser de causa secundaria, es decir, consecuencia de otra patología subyacente, si bien cada vez hay más casos de HTA primaria o esencial, en los que no hay una causa identificable. Las causas más frecuentes de HTA cambian según la edad del paciente (Tabla 5).

Mientras que la HTA esencial es excepcional en lactantes y niños pequeños, su prevalencia está aumentando considerablemente entre niños mayores y adolescentes, en relación con la alarmante prevalencia de obesidad y síndrome metabólico que se da en nuestro medio. Como regla general podemos decir que la probabilidad de identificar una causa secundaria de HTA (y, por tanto, el esfuerzo diagnóstico que debemos realizar para determinarla) guarda relación inversa con la edad del niño y directa con el grado de elevación de la PA. En adolescentes y adultos, la esencial es la causa más frecuente de HTA. Las últimas guías de la Academia Americana de Pediatría de 2017 recomiendan que cualquier niño de ≥6 años hipertenso con sobrepeso u obesidad, con historia familiar de HTA y que no tenga datos de causa secundaria en la historia o en la exploración física, es altamente probable que presente una HTA primaria y, por tanto, no precisa un estudio extensivo para descartar causas secundarias.

Determinadas patologías y circunstancias pueden ocasionar **HTA de forma aguda y transi-**

Tabla 5. Causas de HTA más frecuentes por grupos de edad

Menores de 1 mes:
• Trombosis de la arteria renal (tras canalización de arteria umbilical)
• Coartación de aorta
• Lesión renal congénita
• Displasia broncopulmonar
Entre 1 mes y 6 años:
• Enfermedad parenquimatosa renal (glomerulonefritis, cicatrices renales, displasia renal, enfermedad poliquística)
• Coartación de aorta
• Estenosis de la arteria renal (HTA renovascular)
Entre 6 y 10 años:
• Enfermedad parenquimatosa renal
• Estenosis de la arteria renal
• HTA esencial
Entre 10 y 18 años:
• HTA esencial
• Enfermedad parenquimatosa renal
• Estenosis de la arteria renal

toria: nefritis agudas (p. ej., glomerulonefritis posinfecciosas), pielonefritis agudas, obstrucción aguda de la vía urinaria, una sobrecarga o disminución brusca de sal y agua, aumento de la presión intracraneal... Aunque estas formas de HTA suelen resolverse cuando el cuadro remite, precisan tratamiento para su control.

Debe sospecharse una **HTA monogénica** en aquellos casos de HTA grave con mala respuesta al tratamiento, actividad de renina plasmática suprimida y varios antecedentes familiares de HTA grave, de aparición temprana y de accidentes cerebrovasculares.

Siempre debe descartarse la **ingesta de fármacos** que aumenten la PA (ver más adelante).

Otras causas de HTA menos frecuentes son inmovilización, quemaduras, traumatismos renales, defectos de pared abdominal, drogas de abuso, suplementos dietéticos o de herbolario o tumores de diferente estirpe.

3.2. Anamnesis

Una anamnesis cuidadosa proporciona una información muy valiosa para evaluar al niño hipertenso. Esta debe incluir:

- **Antecedentes familiares:** HTA, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, diabetes *mellitus*, dislipemia, nefropatía hereditaria (enfermedad poliquística), síndromes asociados con HTA (neurofibromatosis) o enfermedad endocrina hereditaria (feocromocitoma, hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, enfermedad de Von Hippel-Lindau).
- **Antecedentes personales:** perinatales (peso al nacer, edad gestacional, oligohidramnios, anoxia, cateterismo de la arteria umbilical), diagnóstico previo de HTA, infección del tracto urinario, nefropatía u otra enfermedad urológica, patología cardíaca, endocrina (incluida la diabetes *mellitus*) o neurológica, retraso del crecimiento.
- **Factores de riesgo:** realización de ejercicio físico (sedentarismo), hábitos dietéticos, tabaquismo, alcohol; posibilidad de embarazo.
- **Ingesta de fármacos:** antihipertensivos, esteroides, AINE, anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos, descongestivos, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, drogas ilegales.

- **Anamnesis del sueño:** ronquidos, apnea, somnolencia diurna (el síndrome de apnea obstructiva del sueño es una causa de HTA grave).
- **Síntomas sugestivos de HTA secundaria:** disuria, sed/poliuria, nicturia, hematuria; edema, pérdida de peso, fallo de medro; palpitaciones, sudoración, fiebre, palidez, rubor; extremidades frías, claudicación intermitente; virilización, amenorrea primaria o pseudohermafroditismo masculino.
- **Síntomas sugestivos de daño orgánico:** cefaleas, epistaxis, vértigo, alteraciones visuales, parálisis facial idiopática, convulsiones, ictus, disnea.

3.3. Exploración física

- **Peso, talla, índice de masa corporal (IMC, peso/talla²: kg/m²).** Se deben expresar mediante percentiles o desviaciones estándar para la edad.
- **Rasgos externos de síndromes o enfermedades asociadas con HTA:** neurofibromatosis, síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber, síndrome de Feuerstein-Mims, síndrome de Von Hippel-Lindau, neoplasia endocrina múltiple, pseudoxantoma elástico, síndrome de Turner, síndrome de Williams, síndrome de Marfan, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, lupus, vasculitis, hiperplasia adrenal congénita.
- **Examen cardiovascular:** Medir PA y pulso en los cuatro miembros; ruidos/soplos en corazón, abdomen, flancos, espalda, cuello y cabeza; signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca.

- **Abdomen:** masas (tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, enfermedad poliquistica autosómica dominante y receptiva, displasia renal multiquistica, uropatía obstructiva), hepatoesplenomegalia.
- **Exploración neurológica:** oftalmoscopia para detectar cambios hipertensivos y hamartoma retiniano (síndrome de Von Hippel-Lindau), indicios de parálisis del nervio facial, otra focalidad neurológica (ictus).

3.4. Evaluación del daño orgánico

En el mismo momento en que se diagnostica la HTA debe valorarse si existe lesión en órgano diana, originado por la persistencia de cifras tensionales elevadas. Dicha valoración deberá repetirse a intervalos regulares dependiendo del control tensional alcanzado, ya que la presencia, desaparición o nuevo desarrollo de daño orgánico constituye un aspecto fundamental en la elección del tipo e intensidad de tratamiento antihipertensivo. La evaluación del daño orgánico debe incluir:

- **Corazón.** Todo niño hipertenso debe ser valorado por ecocardiografía para comprobar si existe **hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI)**. Esta constituye la manifestación de daño orgánico más extensamente documentada en niños y adolescentes. La HVI se calcula mediante la ecuación de Devereux y debe estandarizarse en función de la altura del niño. Su prevalencia en población pediátrica hipertenso varía un 14-42%.
- **Riñón.** La HTA, a nivel renal, puede ocasionar **aumento en la excreción de microalbuminuria** e incluso, en estadios avanzados, inducir un **deterioro en la función renal**

(disminución del filtrado glomerular, FG). La determinación del índice microalbuminuria/Cr en una muestra aislada de la primera orina de la mañana es una forma sencilla de cuantificar su excreción, y debe realizarse a todo niño hipertenso. La existencia de microalbuminuria se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular y progresión de daño renal. Existe correlación entre la disminución de la microalbuminuria y la reducción en la mortalidad cardiovascular en adultos no diabéticos, por lo que estaría justificado considerar la reducción de esta primera con antiproteínúricos (IECA, ARA-II) como objetivo independiente del tratamiento. Conviene recordar que cuando se inicia o intensifica el tratamiento antihipertensivo (especialmente con IECA o ARA-II) puede producirse un aumento transitorio en la concentración sérica de creatinina (hasta un 20%), sin que ello indique un deterioro progresivo en la función renal.

- **Vasos sanguíneos.** El **aumento del grosor de la íntima-media carotídea (IMc)**, medido mediante ecografía de alta resolución, es el resultado del engrosamiento fibromuscular motivado por la elevada presión a la que está sometida la pared arterial. Mayores cifras de PA se asocian con un mayor grosor de la IMc incluso 20 años después, en la edad adulta, momento en que el grosor de la IMc es un factor de riesgo independiente para desarrollar infarto de miocardio e ictus. En niños, el grosor de la IMc está aumentado tanto en HTA esencial como secundaria, así como en niños normotensos con obesidad. Aunque proporciona una información muy útil a largo plazo, la ausencia de valores de referencia en edad pediátrica hace que este estudio no esté recomendado de forma rutinaria.

- **Cerebro.** En casos de HTA grave en lactantes y niños pueden aparecer **convulsiones, ictus o alteraciones visuales**, si bien su frecuencia es escasa debido a que generalmente se realiza un diagnóstico precoz y se instaura un tratamiento eficaz. En casos de sospecha de afectación neurológica estarían indicados procedimientos diagnósticos como electroencefalografía, TAC o resonancia magnética nuclear.
 - **Oftalmoscopia.** La **retinopatía hipertensiva** es una expresión del daño en la microcirculación retiniana producido por la HTA que, en casos de afectación grave, puede llegar a comprometer seriamente la visión. Algunos trabajos describen una prevalencia de cambios retinianos en el 30-50% de los niños hipertensos. No existe un tratamiento específico salvo el control tensional. Los estadios más leves suelen revertir más fácilmente en niños que en adultos con un buen control de la PA. Los niños hipertensos también tienen un mayor riesgo de desarrollar coroidopatía hipertensiva, hemorragia de la vena retiniana y aumento de la presión intraocular. La aplicación rutinaria de la oftalmoscopia estaría indicada en casos de encefalopatía hipertensiva, HTA maligna u otros casos de HTA grave o sintomática.
 - Análisis de sangre: hemograma, urea, creatinina, sodio, potasio y calcio. Glucemia y lípidos en ayunas (triglicéridos y colesterol total, LDL y HDL).
 - Análisis de orina y determinación cuantitativa de microalbuminuria y proteinuria (es suficiente con un índice microalbúmina/Cr y proteína/Cr en una muestra aislada de la primera orina de la mañana).
 - Ecografía renal.
 - Radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiografía.
- En un **segundo o tercer nivel**, según cada caso, estarían pruebas complementarias como la actividad de renina plasmática y aldosterona en plasma, ecografía doppler color, concentración urinaria y plasmática de metanefrinas y catecolaminas, gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc99 (DMSA), concentración de cortisol libre en orina, medición de la concentración de renina en las venas renales, angiografía renal...
- El estudio diagnóstico en niños con HTA debe realizarse de manera sistemática e individualizada. En la **Figura 2** se presenta un esquema del enfoque diagnóstico secuencial que se recomienda.

3.5. Pruebas complementarias

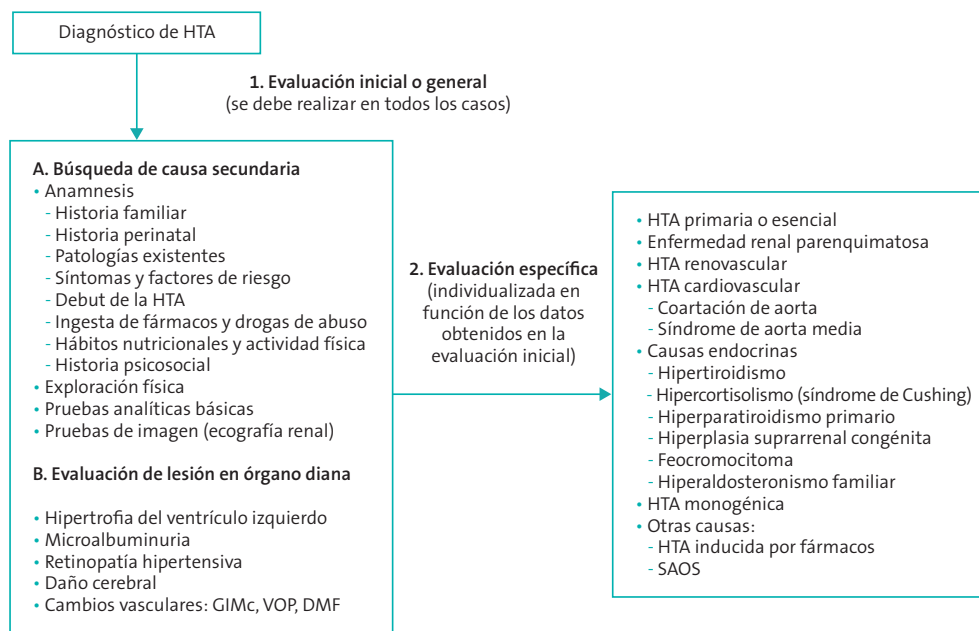
La realización de pruebas complementarias en niños hipertensos tiene un carácter secuencial o escalonado: algunas deben realizarse a todo niño hipertenso y otras se realizarán en un segundo o tercer nivel, según el resultado de las anteriores y características de cada caso. Entre las **pruebas** que se deben realizar **a todo niño hipertenso** están:

4. ACTITUD TERAPÉUTICA

4.1. Indicaciones de tratamiento

Siempre está indicado iniciar tratamiento ante cualquier paciente con hipertensión (incluso con PA normal-alta), ya que son bien conocidos los efectos a corto, medio y largo plazo

Figura 2. Algoritmo de pruebas complementarias.



que tiene la HTA sobre el corazón, el riñón y la microvasculatura arterial. Esto no quiere decir que haya que tratar obligatoriamente con fármacos ya que, como veremos, el tratamiento de la HTA tiene un abordaje no farmacológico, basado en medidas modificadoras del estilo de vida, y otro farmacológico (Figura 1). Es importante señalar que el tratamiento no farmacológico debe continuarse incluso una vez comenzado el tratamiento farmacológico, ya que el primero mejora la efectividad del segundo, además del perfil de riesgo cardiovascular. Las indicaciones de iniciar tratamiento farmacológico están recogidas en la Figura 1.

4.2. Medidas modificadoras del estilo de vida

Deben iniciarse ya con PA normal-alta y mantenerse en caso de precisar tratamiento farmacológico. Todos estos cambios conductuales

(actividad física o dieta) estarán adaptados a las características del niño y su familia, y deben establecerse siempre objetivos realistas. En estas medidas resulta fundamental involucrar a los padres y al resto de la familia, e identificar y modificar hábitos erróneos de estilo de vida en el núcleo familiar. Puede ser de utilidad emplear un sistema de recompensas como refuerzo positivo. Se debe proporcionar apoyo, así como material educativo, y emplear recursos como la propia escuela y maestros. Estas medidas incluyen:

- **Pérdida de peso.** Está demostrado que el peso tiene una relación directa con la PA en niños. La obesidad de tipo troncular es la que se relaciona más con el desarrollo de HTA. El IMC es un buen indicador de obesidad, debiendo siempre expresarse como percentil o desviación estándar para la edad por las variaciones

que presenta este parámetro a lo largo de la infancia. Se ha demostrado que la pérdida de peso conlleva una mejoría en el control de la PA en niños y adolescentes hipertensos independientemente de otros factores. Los objetivos de pérdida de peso deben ser:

- IMC < percentil 85: mantener dicho IMC para prevenir el sobrepeso.
- IMC en los percentiles 85-95: mantenimiento del peso (niños de menor edad) o pérdida progresiva de peso (adolescentes) para reducir el IMC por debajo del percentil 85.
- IMC > percentil 95: pérdida gradual de peso (1-2 kg/mes) hasta alcanzar un valor < percentil 85.

En cualquier caso, pequeñas pérdidas de peso, aunque no lleguen a alcanzar el objetivo fijado, pueden ayudar a reducir e incluso normalizar el control tensional.

- **Ejercicio físico.** La realización de ejercicio aeróbico mantenido se asocia con mejoría en el control de la PA tanto sistólica como diastólica, en niños y adolescentes con HTA esencial. Como planteamiento general se deben fomentar las actividades en grupo y al aire libre en los colegios y combatir el sedentarismo (tiempo frente a la televisión, ordenador o videojuegos). La realización de ejercicio con pesas (sumado al ejercicio aeróbico) ha demostrado beneficios añadidos en niños y adolescentes con HTA esencial. Recomendación: realizar 40 minutos de actividad física aeróbica (moderada o intensa), 3-5 días a la semana, y evitar más de 2 horas diarias de actividades sedentarias. La

participación en deportes competitivos solo debe limitarse si el niño presenta HTA grado 2 no controlada.

- **Modificaciones dietéticas.** Seguir una dieta sana y variada, reduciendo la ingesta de sal y aumentando la de potasio en la dieta. Los adolescentes hipertensos son los que más se benefician de una dieta baja en sal, aunque la falta de cumplimiento es la principal dificultad en este grupo de edad. La restricción de sal potencia la actividad antihipertensiva de todos los tratamientos farmacológicos (excepto diuréticos y calcioantagonistas), y resulta básica en casos de reducción del FG o insuficiencia cardiaca. Recomendación: evitar consumir azúcar, refrescos, grasas saturadas y sal en exceso, y tomar muchas frutas, vegetales y cereales.
- **Reducción del estrés.** Algunos estudios han demostrado que la realización regular de técnicas de relajación, meditación, musicoterapia o incluso la oración pueden favorecer un mejor control de la PA.

4.3. Tratamiento farmacológico

No existe consenso sobre cuál es el mejor fármaco o abordaje farmacológico para tratar niños hipertensos. La elección del fármaco dependerá fundamentalmente de la causa o mecanismo responsable de la HTA, si bien se deben tener en cuenta otros factores como la edad (por la comodidad de administración según la presentación del fármaco), ventaja de dosificación (una o más veces al día, según el grado de cumplimiento), riesgo de efectos adversos o características personales. En esta elección resulta de vital importancia valorar las contraindicaciones de cada fármaco en

relación con la comorbilidad de cada paciente. Como planteamiento general, se debe comenzar con un fármaco a la menor dosis terapéutica posible, para evitar que la PA descienda bruscamente de forma significativa. Si esta reducción no se produce después de 4-8 semanas, se aumentará progresivamente la dosis de este primer fármaco hasta llegar a la dosis máxima o hasta la aparición de efectos secundarios. Si no se alcanza el objetivo tensional, se añadirá un segundo fármaco con un mecanismo de acción diferente

y complementario (**Figura 2**), aumentando de igual manera la dosis en caso de necesidad. También se debe actuar sobre los factores de riesgo asociados como alteración del control glucémico o la dislipemia.

La **Figura 3** recoge la combinación de fármacos.

Básicamente existen diez grupos de fármacos para tratar la HTA, y las dosis recomendadas de los más frecuentes quedan reflejadas en la **Tabla 6**:

Tabla 6. Dosis recomendadas para el inicio del tratamiento de la HTA en niños y adolescentes

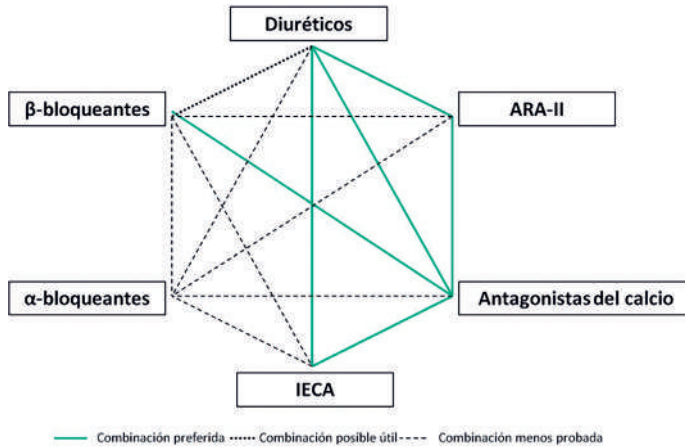
Grupo farmacológico	Fármaco	Dosis diaria	N.º de dosis diarias
Diuréticos	Amiloride	0,4-0,6 mg/kg/día	1 dosis
	Clortalidona	0,3 mg/kg/día	1 dosis
	Furosemida	0,5-2 mg/kg/día	1-2 dosis
	Hidroclorotiazida	0,5-1 mg/kg/día	1 dosis
	Espironolactona	1 mg/kg/día	1-2 dosis
Betabloqueantes	Atenolol	0,5-1 mg/kg/día	1-2 dosis
	Metoprolol	0,5-1 mg/kg/día	1 dosis*
	Propranolol	1 mg/kg/día	2-3 dosis
Calcioantagonistas	Amlodipino	0,06-0,3 mg/kg/día	1 dosis
	Felodipino**	2,5 mg/día	1 dosis
	Nifedipino	0,25-0,5 mg/kg/día	1-2 dosis*
IECA	Captopril	0,3-0,5 mg/kg/día	2-3 dosis
	Enalapril	0,08-0,6 mg/kg/día	1 dosis
	Fosinopril	0,1-0,6 mg/kg/día	1 dosis
	Lisinopril	0,08-0,6 mg/kg/día	1 dosis
	Ramipril**	2,5-6 mg/día	1 dosis
ARA-II	Candesartán	0,16-0,5 mg/kg/día	1 dosis
	Irbesartán**	75-150 mg/día	1 dosis
	Losartán	0,75-1,44 mg/kg/día	1 dosis
	Valsartán	2 mg/día	1 dosis

*Liberación prolongada.

**Sin disponibilidad de dosis por peso.

No superar nunca la dosis máxima para adultos.

Figura 3



- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): enalapril, captopril, fosinopril, lisinopril, ramipril.** Además de su acción sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, los IECA tienen un efecto vasodilatador al inhibir la degradación de la bradiquinina. Indicados en caso de HTA esencial, diabetes, enfermedad renal (efecto antiproteinúrico y preservación de la función renal), fallo cardíaco congestivo, disfunción del ventrículo izquierdo, dislipemia. En neonatos se recomienda reducir la dosis y realizar un control estrecho por el mayor riesgo de efectos secundarios. **Contraindicaciones:** embarazo, estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral si riñón único, coartación de la aorta. No deben usarse en colagenosis por riesgo de desarrollar fenómenos autoinmunes. **Efectos secundarios:** tos, hipotensión, hiperpotasemia, fallo renal, angioedema, anemia, neutropenia.
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II): losartán, irbesartán, candesartán, valsartán.** Comparten algunos de los mecanismos antihipertensivos con los IECA. **Contraindicaciones:** las mismas que los IECA. Losartán no se debe emplear si el filtrado glomerular (FG) <30 ml/min/1,73 m². **Efectos secundarios:** similares a los IECA (excepto la tos).
- Antagonistas de los canales de calcio (hidropiridínicos): amlodipino, nifedipino, felodipino.** Disminuyen la contractilidad de la fibra muscular lisa al disminuir las concentraciones intracelulares de calcio. Indicados en casos de dislipemia, HTA con renina baja (expansión de volumen) o pacientes tratados con anticalcineurínicos (tacrolimus, ciclosporina), como los transplantados. **Efectos secundarios:** cefalea, *flushing* facial, palpitaciones, taquicardia refleja (menos con amlodipino), retención hídrica, fatiga; la taquicardia refleja suele desaparecer en pocas semanas. El nifedipino de liberación inmediata (generalmente usado en emergencias hipertensivas) debe ser usado con precaución.

por el mayor riesgo de hipotensión grave. Deben evitarse en insuficiencia cardiaca congestiva.

- **Diuréticos.** Las tiazidas y diuréticos ahorradores de potasio actúan, más que reduciendo el volumen intravascular, disminuyendo la concentración de sodio en el músculo liso vascular y, de esta manera, su reactividad ante estímulos presores. Su papel como antihipertensivos se centra en regímenes de varios fármacos en los que la retención de agua y sal adquiere un papel importante. No se consideran un tratamiento de primera línea por su perfil de **efectos secundarios:** fatiga muscular, náuseas, calambres, deshidratación, hipopotasemia (tiazidas y de asa), hiperpotasemia (ahorradores de potasio), hiponatremia, hiperlipidemia, alcalosis metabólica. Deben evitarse en situaciones de pérdida de sal, como trastornos adrenales, nefropatías pierde sal o pacientes que practiquen deporte continuo en climas templados o cálidos.
 - **Tiazidas: hidroclorotiazida, clortalidona.** Son los diuréticos de elección en pacientes con $FG > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (son ineficaces con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pueden combinarse con IECA, antagonistas del calcio o betabloqueantes.
 - **Ahorradores de potasio: espironolactona, amiloride.** Indicado en casos de HTA secundaria a exceso de actividad mineralocorticoide y como tratamiento concomitante en niños que toman medicación que aumente la secreción de aldosterona (antagonistas del calcio y vasodilatadores).
 - **De asa: furosemina, torasemida, ácido etacrínico.** Tienen una potencia diurética mayor que los anteriores. Indicados especialmente en pacientes con patología renal, retención de líquido e insuficiencia renal ($FG 30\text{-}50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Contra-indicados si $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La torasemida tiene una biodisponibilidad oral mayor que la furosemina.
- **Bloqueantes betaadrenérgicos: atenolol, metoprolol y bisoprolol (cardioselectivos); propranolol (no cardioselectivo).** Actúan por diferentes mecanismos: inhiben los receptores beta cardiacos, ejerciendo un efecto inotrópico y cronotrópico negativo que disminuye el gasto cardiaco; reducen los reflejos presores simpáticamente mediados, reajustando gradualmente el nivel de los barorreceptores; inhiben la secreción de renina y además redistribuyen el volumen intravascular hacia una reducción del volumen plasmático, disminuyendo de esta manera las resistencias vasculares periféricas. De forma general, los cardioselectivos tienen alta afinidad por los receptores beta-1 cardiacos, mientras que los no cardioselectivos actúan también sobre los receptores beta-2 del árbol bronquial, si bien a altas dosis se pierde cualquier cardioselectividad. Han demostrado su eficacia en casos de HTA esencial que no responden a modificaciones del estilo de vida. **Contraindicaciones:** asma, enfermedad pulmonar crónica, fallo cardiaco congestivo, diabetes *mellitus*, atletas. Su empleo suele estar condicionado por la aparición de efectos secundarios: hipotensión, bradicardia, hiperpotasemia, extremidades frías, fatiga, depresión, impotencia, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL.

- **Bloqueantes alfa-adrenérgicos: doxazosin, prazosin.** Reducen las resistencias periféricas y el retorno venoso a través de la relajación arteriolar. Tienen un buen perfil lipídico. Indicados en casos de HTA grave o resistente a otros fármacos, o con resistencia a la insulina. Su uso suele estar limitado por sus **efectos secundarios:** efectos anticolinérgicos, vértigo, mareos, cefalea, palpitaciones, retención de líquidos, somnolencia, debilidad, priapismo...
- **Bloqueantes alfa- y betaadrenérgicos: labetalol, carvedilol.** Han demostrado su efectividad en pacientes que no responden a otros betabloqueantes. Presentan menos efectos secundarios sobre el perfil lipídico y la tolerancia al ejercicio.
- **Agonistas alfa-2-adrenérgicos de acción central: clonidina, alfametildopa.** Disminuyen el tono simpático al bloquear los receptores α_2 -adrenérgicos a nivel central, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y la frecuencia cardíaca (por el aumento secundario del tono vagal). Suele emplearse como tratamiento concomitante en adolescentes con HTA resistente. La clonidina está indicada en la HTA asociada al tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. También presentan frecuentes efectos secundarios: HTA de rebote, somnolencia, sequedad bucal, bradicardia...
- **Antagonistas adrenérgicos neuronales periféricos: guanetidina.** Bloquean la liberación de catecolaminas en el terminal sináptico periférico, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y el gasto cardíaco. Su uso está limitado por sus efectos secundarios.
- **Vasodilatadores clásicos: hidralazina, minoxidil, diazóxido.** Actúan directamente sobre la fibra lisa muscular de las arteriolas precapilares, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas. Su uso suele estar limitado a casos de HTA grave resistentes a otros fármacos, como última opción terapéutica. **Efectos secundarios:** taquicardia refleja, cefalea, *flushing* facial, palpitaciones, retención hidrosalina, hirsutismo (minoxidil), síndrome *lupus-like* (hidralazina). Su administración concomitante con un betabloqueante o diurético del asa reduce sus efectos secundarios.

La elección del fármaco de inicio debe ser valorada según la situación clínica concreta de cada paciente. Hay una serie de situaciones específicas en las que, por su fisiopatología o por su mecanismo de acción, se recomienda el inicio con un grupo farmacológico concreto, o bien está contraindicado su uso (**Tabla 7**).

4.4. Objetivos de PA en el tratamiento

En general, el objetivo de tratamiento del niño hipertenso debe ser conseguir cifras de PA <p90 correspondiente a su edad, sexo y talla. En casos de nefropatía crónica debemos ser más exigentes, y el objetivo será conseguir PA <p75 (en caso de existir proteinuria será <p50).

4.5. HTA resistente

Se refiere a aquellos casos en los que no se consigue un adecuado control tensional con el empleo de tres fármacos (siendo uno de ellos un diurético) a dosis adecuadas. Entre las causas de HTA resistente están la baja adherencia al tratamiento, la ganancia de peso, la toma de

Tabla 7. Contraindicaciones e indicaciones de grupos farmacológicos en situaciones específicas

Grupo farmacológico	Recomendaciones específicas	Contraindicaciones
Diuréticos ahorradores de K	Hiperaldosteronismo	Enfermedad renal crónica
Diuréticos del asa	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica • Insuficiencia cardiaca congestiva 	
Betabloqueantes	Coartación de aorta	Asma bronquial
Calcioantagonistas	Postrasplante	Insuficiencia cardiaca congestiva
IECA y ARA-II	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica • Diabetes <i>mellitus</i> • Insuficiencia cardiaca congestiva 	Estenosis arterial renal bilateral o unilateral en riñón único Hiperpotasemia Embarazo
Vasodilatadores endovenosos	Condiciones de riesgo vital	

fármacos que aumenten la PA, el síndrome de apnea obstructiva del sueño grave o la persistencia de la hipovolemia (tratamiento diurético inadecuado, insuficiencia renal progresiva, ingesta de sodio elevada).

4.6. Seguimiento

Una vez controladas las cifras tensionales, en la mayoría de los pacientes se debe realizar un seguimiento a largo plazo, siendo para ello de gran utilidad el registro domiciliario de la PA. En hipertensos de causa renal, la MAPA realizada regularmente (cada 6-12 meses), es indispensable para descartar la HTA nocturna selectiva. En algunos casos se podría plantear la reducción progresiva del tratamiento a largo plazo, llegando incluso a su suspensión si la evolución lo permite. De forma ideal, todo el proceso de seguimiento y control debería coordinarse entre la Unidad de Nefrología Pediátrica y el pediatra de Atención Primaria.

En caso de HTA estadio 2 con el paciente sintomático o en aquellos casos que se comprue-

be una TA 30 mmHg por encima del p95 (o >180/120 mmHg en un adolescente) se debe acudir de inmediato a un servicio de Urgencias.

4.7. Criterios de ingreso hospitalario

Debe indicarse el ingreso en los siguientes casos:

- Cuando se desee observar el curso evolutivo de la HTA mediante monitorización y vigilancia estrecha del paciente.
- Emergencia hipertensiva: es una HTA de carácter grave que se acompaña de una disfunción orgánica aguda (encefalopatía, convulsiones, signos de HVI en el electrocardiograma, parálisis facial, síntomas visuales de retinopatía, hemiplejía) y requiere iniciar tratamiento urgente (intravenoso) para reducir en pocos minutos u horas la PA y evitar sus complicaciones.
- Urgencia hipertensiva: aunque la PA está muy elevada, se puede reducir de manera gradual en pocos días, evitando sus secuelas.

- Seudourgencia hipertensiva: son situaciones (como estados de agitación o dolor) en las que el aumento de la PA obedece a un estado transitorio en el que, una vez que desaparece, las cifras de PA regresan rápidamente a la normalidad.

5. PUNTOS CLAVE

- La HTA pediátrica tiene una prevalencia creciente, elevada comorbilidad a medio y largo plazo, y con frecuencia está infradiagnosticada.
- La elevada prevalencia de obesidad, los hábitos alimenticios y el sedentarismo son causa del creciente número de niños hipertensos.
- Se define HTA como los valores de PA sistólica o diastólica \geq p95 correspondiente a la edad, sexo y talla, en 3 o más ocasiones.
- La técnica de medición de la PA (elección del manguito, método de medición, preparación del paciente...) son de gran importancia para obtener valores fiables.
- En caso de detectar cifras de PA sistólicas o diastólicas $>$ p90 mediante un dispositivo oscilométrico, dichas cifras deberán comprobarse mediante el método auscultatorio.
- Todo pediatra debe estar familiarizado con el manejo de las tablas de referencia de PA según la edad, sexo y talla.
- En general, cuanto menor es la edad del niño y mayor sean los valores de PA, más

probable es que la HTA sea de causa secundaria.

- Las medidas no farmacológicas (reducción de peso, dieta y ejercicio) deben iniciarse en todos los casos de HTA e incluso con PA normal-alta.
- En el tratamiento farmacológico combinado, los fármacos deben tener mecanismos de acción complementarios y efectos secundarios no superponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar-Bacallado F, Torró-Domenech MI, Lurbe E. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. En: Antón M, Rodríguez LM (eds.). Nefrología Pediátrica: manual práctico. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 19-26.
2. Batsky DL, Robinson RF, Mahan JD. Treatment of childhood hypertension. En: Geary DF, Schaefer F (eds.). Comprehensive Pediatric Nephrology. 1.ª edición. Filadelfia (PA): Mosby Elsevier; 2008. p. 677-693.
3. Chandar J, Zilleruelo G. Hypertensive crisis in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(5):741-751.
4. De la Cerda F. Manejo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial pediátrica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2013;6(1)23-34.
5. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(1):17-32.
6. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, *et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high

- blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
7. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1101-1112.
 8. Grinsell MM, Norwood VF. At the bottom of the differential diagnosis list: unusual causes of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(11):2137-2146.
 9. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *American J Med*. 2012;125(1):14-22.
 10. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1939-1949.
 11. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2006;73(9):1558-1568.
 12. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, *et al*. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-1920.
 13. Lurbe E, Álvarez J, Torro I. Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Rev Esp Ped*. 2011;67(6):358-359.
 14. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, *et al*. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(1):51. e1-e28.
 15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al*. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-1536.
 16. Mitchell CK, Theriot JA, Sayat JG, Muchant DG, Franco SM. A simplified table improves the recognition of paediatric hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(1-2):22-26.
 17. National High Blood Pressure Education Program Working Group in 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(2):555-576.
 18. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, *et al*. 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(8):1505-1526.

Enfermedades quísticas renales

Ainhoa Iceta Lizárraga, Josune Hualde Olascoaga
Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Iceta Lizarraga A, Hualde Olascoaga J. Enfermedades quísticas renales. Protoc diagn ter pediutr. 2022;1:219-32.



RESUMEN

- Numerosas enfermedades cursan con quistes renales, cuyas causas son tanto genéticas como adquiridas, que pueden manifestarse desde la vida intrauterina hasta la edad adulta, y de un modo muy heterogéneo.
- Las ciliopatías o enfermedades hereditarias de los cilios primarios son la causa de un amplio abanico de entidades que presentan quistes y fibrosis que afectan a los riñones, al hígado y a otros órganos.
- El diagnóstico se apoya en la historia familiar, el estudio ecográfico y el contexto clínico (afectación de otros órganos, malformaciones...).
- Las alteraciones ecográficas varían desde la presencia de hiperecogenicidad a la constatación de quistes en ambos riñones.
- Los avances en la genética, de la mano de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), ofrecen resultados diagnósticos prometedores.

Kidney cystic diseases

ABSTRACT

- A large amount of diseases are associated with renal cysts, due to nonhereditary fetal malformations or genetic disorders, or, rarely, they may be acquired. They can be diagnosed during an antenatal screening or in the adulthood, in a variety of clinical expressions.

- Ciliopathies occur by mutations in a large number of genes that encode proteins involved in the function of primary cilia, resulting in renal disease and extrarenal manifestations, including retinal degeneration, cerebellar ataxia, and liver fibrosis.
- The role of ultrasound is to contribute to establish a diagnosis in a less invasive way in children. The clinical manifestations and the family background are of interest for the diagnostic procedure.
- The echographic findings vary from the appearance of the cysts and their location in the kidneys to the echogenicity of the cortex.
- The technological advances in genetics, as the Next-generation sequencing (NGS), have allowed an increase in the number and speed of new diagnosis, becoming promising tools for the future.

1. INTRODUCCIÓN

El riñón es uno de los órganos más propensos a la formación de quistes. Estos pueden localizarse en varios lugares de la nefrona, ser difusos o localizados en algún segmento, únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales, y en algunas entidades pueden representar una forma de displasia. Pueden aparecer desde la etapa prenatal hasta la adulta, en una gran variedad de entidades, hereditarias o no, y ser parte de un síndrome malformativo. También pueden constituir un hallazgo sin patología asociada o tener una evolución a insuficiencia renal.

En los pacientes pediátricos es importante conocer los antecedentes familiares: si hay consanguinidad o si padecen insuficiencia renal crónica, e incluso realizar ecografía abdominal a los padres. Se deben buscar dismorfias faciales y manifestaciones extrarrenales, especialmente quistes hepáticos, esplénicos

o pancreáticos. La clasificación de las enfermedades quísticas renales es compleja y ha ido variando a lo largo de los años. Anteriormente se clasificaban en base a los hallazgos anatomopatológicos y en la actualidad es el diagnóstico genético el que tiene más peso. Aquí utilizaremos la clasificación adaptada de Riccabona, que resume las causas genéticas y las no genéticas (**Tabla 1**).

Se puede hacer una aproximación diagnóstica según las características ecográficas (**Tabla 2**).

Así mismo, dependiendo de las características ecográficas, la historia familiar y la existencia o no de ciertas malformaciones, podremos aproximarnos al diagnóstico de la enfermedad renal.

También ayuda al diagnóstico diferencial el hallazgo de quistes renales bilaterales y el momento de detección de estos (**Tabla 3**).

Tabla 1. Enfermedades quísticas renales

Enfermedades hereditarias	Enfermedades no hereditarias
<ul style="list-style-type: none"> • Ciliopatías <ul style="list-style-type: none"> – Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR) – Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) – Nefronoptosis – Enfermedad renal ligada a mutaciones HNF1β/TCF2 – Otras ciliopatías hereditarias • Facomatosis <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad de Von Hippel-Lindau – Complejo de esclerosis tuberosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia renal multiquística • Quiste renal simple <ul style="list-style-type: none"> – Congénito – Adquirido • Quiste renal complejo • Tumor quístico renal • Displasia obstructiva crónica • Riñón en esponja medular

1.1. La conexión ciliar

Un avance en la caracterización y la comprensión de las enfermedades genéticamente transmitidas ha sido el reconocimiento de las ciliopatías. Los cilios primarios son organelas microtubulares parecidas a una antena celular, situadas en la parte externa de la superficie de muchas células del epitelio renal tubular; son ricas en receptores, canales iónicos y proteínas de señalización, y son activadas por estímulos mecánicos y químicos. Cualquier defecto en la estructura o en la función del cilio primario puede conducir a varios fenotipos quísticos. Los cilios se localizan en varios sitios y órganos (p.ej., cerebro, hígado, pulmones), por lo que hay que considerar la asociación potencial de cambios quísticos y otras malformaciones en varios síndromes. El concepto ciliar acerca la enfermedad renal fibroquística a la hepática y a manifestaciones en el sistema nervioso central, retina o alteraciones esqueléticas. Debido a que algunos *loci* de las mutaciones pueden estar muy cercanos, enfermedades diferentes, como la esclerosis tuberosa y la poliquistosis renal autosómica dominante, pueden tener una apariencia ecográfica similar.

Tabla 2. Características ecográficas de las enfermedades quísticas renales

Presentación ecográfica	Tamaño renal
Predominante quística	
• Displasia renal multiquística	Variable
• Quiste simple	Normal
• Enfermedad quística localizada	Normal
• PQRAD	Aumentado o normal
• Quistes multiloculares	Aumentado
• Enfermedad quística renal adquirida	Pequeño
Predominante hiperecogénica	
• Displasia quística	Pequeño
• PQRAR	Aumentado
• Enfermedad glomeruloquística	Aumentado (>90%)
Mixta o variable	
• Quistes multiloculares	Aumentado
• Esclerosis tuberosa	Variable

Tabla 3. Diagnóstico diferencial en la enfermedad quística renal bilateral

Detectados en periodo perinatal	Detectados en la infancia
• PQRAR	• PQRAR
• PQRAD	• PQRAD
• Síndromes (Bardet-Biedl, Meckel-Gruber...)	• Nefronoptosis
• Displasia renal multiquística bilateral (solo en el feto)	• Riñón glomeruloquístico
• Displasia obstructiva bilateral	• Síndromes
	• Quistes adquiridos

2. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS HEREDITARIAS

2.1. Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva es un trastorno debido a una mutación del gen *PKHD1* (*locus* 6p21.1-p12) que codifica la proteína fibroquística o poliductina, localizada en los cilios primarios de los túbulos colectores, hígado y páncreas. Es genotípicamente homogénea y fenotípicamente heterogénea. No hay diferencias por sexo y la incidencia es inconsistente (1:6000-1:40000 recién nacidos vivos). El número de túbulos afectados varía entre un 10% (forma juvenil) y un 90% (forma perinatal), lo que determina la heterogeneidad clínica. La forma de presentación más frecuente es la neonatal, caracterizada por nefromegalia grave, oligoamnios e hipoplasia pulmonar secundaria, que se manifiesta por insuficiencia respiratoria y secuencia Potter, con tasas de mortalidad de hasta el 30% en función de la gravedad de la afectación pulmonar. Es característica la aparición de hipertensión arterial precoz y de difícil control, que en los casos más graves puede asociar complicaciones cardíacas. Los individuos afectados pueden desarrollar un trastorno de concentración urinaria, que se manifiesta como poliuria, y de la capacidad de acidificación, lo que contribuye a la nefrocalcinosis que presentan algunos pacientes. Así mismo, pueden presentar infecciones urinarias recurrentes, astenia, anorexia y retraso del crecimiento desproporcionado para el grado de enfermedad renal crónica (ERC).

El filtrado glomerular suele incrementarse en los primeros años de vida y permanecer estable un número variable de años. Una vez superada esta fase, la supervivencia de los pacientes a los 10

años es >80%, si bien la insuficiencia renal terminal (IRT) alcanza el 50% entre los 5 y los 15 años.

La fibrosis congénita hepática se produce en todos los casos, aunque pueda haber normalidad ecográfica y analítica. Se produce dilatación de los conductos biliares no obstructiva (enfermedad de Caroli) y posterior fibrosis del espacio periportal, que habitualmente no afecta a la función hepatocelular, aunque a veces puede deteriorarse debido a cuadros de colangitis de repetición. La incidencia de hipertensión portal es variable y aumenta con la edad.

El diagnóstico se apoya en los datos clínicos, además de en los hallazgos de imagen compatibles. En la ecografía prenatal pueden constatar unos riñones hiperecogénicos y muy aumentados de tamaño. En el neonato, en la ecografía renal, se aprecia un aumento de tamaño bilateral con hiperecogenicidad difusa y ausencia de diferenciación corticomedular, generalmente sin quistes, que aparecen durante la evolución. Se puede complementar con la RMN (o TAC), que permite evidenciar quistes pequeños a la vez que valora el hígado y la circulación portal. El estudio anatomopatológico de riñón e hígado se realiza en contadas ocasiones.

El tratamiento depende de la afectación y la edad. En función de la afectación pulmonar en periodo neonatal, la mortalidad llega al 40%. El soporte ventilatorio es básico y los que sobreviven requieren frecuentemente técnicas de diálisis y trasplante. No hay evidencia sobre el beneficio de la nefrectomía en estas situaciones.

El manejo nutricional puede requerir de dispositivos como la sonda nasogástrica o la gastrostomía en los primeros años de vida. El

tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es a base de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Otros aspectos son el tratamiento de la enfermedad renal crónica progresiva y evitar el retraso del crecimiento con inicio precoz de hormona de crecimiento. A largo plazo, la mayoría precisarán trasplante renal o hepático, o combinado de ambos.

2.2. Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Es la enfermedad renal crónica hereditaria más frecuente con una incidencia muy alta, 1 de cada 400-1000 recién nacidos vivos. Se conocen dos genes alterados: el *PKD1* (cromosoma 16p13.3), responsable del 85% de los casos, sintetiza la proteína poliquistina 1, y *PKD2* (cromosoma 4q21-q23), responsable del 15%, produce la poliquistina 2. El 90% de los pacientes tienen antecedentes familiares, pero el 10% presentan una mutación *de novo*.

Las poliquistinas intervienen en la homeostasis del túbulo renal, por lo que se desarrollan quistes que ocupan el parénquima renal, con inflamación y fibrosis más grave en los pacientes con mutación en *PKD1*, que llegan a la IRT a una edad media inferior a los pacientes con *PKD2* (54 versus 74 años). Un factor predictivo del declive de la función renal es el aumento del volumen renal y de los quistes.

Aunque la mayor parte de los niños tiene pocos o ningún síntoma en la infancia, en los casos de aparición prenatal el pronóstico es peor.

Los hallazgos prenatales incluyen nefromegalia, hiperecogenicidad simétrica y bilateral,

pérdida de diferenciación corticomedular y quistes en la corteza y la médula. Para hacer el diagnóstico diferencial con la PQRAR se busca la presencia de quistes en los progenitores. Al nacimiento la clínica es variable: desde un fenotipo Potter hasta la normalidad. En cuanto al pronóstico a largo plazo, son determinantes la insuficiencia renal crónica (en el 7,6% de niños) y la HTA en un 19%.

Como manifestaciones o formas de PQRAD de inicio en la infancia/pubertad podemos encontrar:

- **Renales:** destaca la HTA como complicación tratable más frecuente y la proteinuria como factor de progresión de la ERC, por aumento de concentración de renina en el interior de los quistes, que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. Los niños con *PKD1* tienen más quistes y en mayor número que los *PKD2*, con una peor evolución.
- **Extrarrenales:** Se considera una enfermedad sistémica por la frecuencia en la que hay manifestaciones a otros niveles: quistes hepáticos, pancreáticos, aracnoideos (8%), esplénicos u ováricos, y alteraciones del tejido conectivo. Son poco sintomáticas en la infancia y no se recomienda hacer un despistaje de estas.

El diagnóstico de la PQRAD se basa en los hallazgos ecográficos, que se recomienda realizar también a los padres, y en casos seleccionados se indicará una RNM, que puede detectar los quistes de manera más precoz y descartar los aneurismas cerebrales en los casos con antecedentes familiares. En la práctica, se puede descartar la enfermedad con una fiabilidad >90% para las mutaciones en

PKD1 cuando a los 30-35 años la ecografía renal es normal.

El tratamiento es de sostén, enfocado al control de la HTA (con IECA o ARA-II), de la insuficiencia renal y de posibles complicaciones: infección urinaria, dolor o hematuria por rotura de un quiste y presencia de litiasis.

Hay tratamientos específicos como el tolvaptán (antagonista de receptores V2 de la vasopresina), los inhibidores mTOR o los análogos de la somatostatina, enfocados en frenar la progresión de la enfermedad en adultos y de los que no hay evidencia suficiente para la edad pediátrica.

2.2.1. ¿Cuándo realizar estudio genético en las poliquistosis renales?

El estudio genético molecular en PQRAR no es necesario para confirmar el diagnóstico de pacientes que cumplen los criterios clínicos. Sin embargo, puede ser útil en las siguientes indicaciones: diagnóstico incierto, diagnóstico prenatal (con precaución por la difícil correlación fenotipo-genotipo) y consejo genético en portadores de mutaciones en el gen *PKHD1*.

Debido a la similitud de presentación entre varias entidades renales quísticas similares a PQRAR, el consenso es no recomendar el análisis de un único gen, sino realizar estudios como secuenciación de exoma, ya que es rápida, precisa y costoefectiva, o paneles genéticos de mutaciones específicas dirigidos a determinadas poblaciones.

Los estudios genéticos mediante amplificación de *locus* específicos del gen *PKD1* han sido capaces de detectar muchas mutaciones en pacientes afectados de PQRAD. Los avances en

la secuenciación de nueva generación han descrito mutaciones nuevas, ofreciendo resultados prometedores, por lo que en el futuro podrá facilitar el *screening* de mutaciones de PQRAD a costes reducidos.

Existen claras diferencias en cuanto a la herencia, peculiaridades de los quistes, edad de comienzo de la enfermedad renal terminal y las manifestaciones extrarrenales.

En la **Tabla 4** se muestran las diferencias entre las PQRAD y la PQRAR.

2.3. Nefronoptisis. Otras ciliopatías con manifestaciones renales

En el amplio espectro de las ciliopatías se incluyen enfermedades que abarcan numerosas patologías como son la displasia renal, malformaciones del sistema nervioso central, retinopatías, defectos óseos y sordera, entre otros. Se trata de entidades altamente heterogéneas desde el punto de vista genético e incluyen la nefronoptitis (NPH), los síndromes de Joubert (JBS), Meckel-Gruber (MKS), Bardet-Biedl (BBS), orofaciocigital (OFD) y diferentes condrodisplasias.

Recientemente, utilizando la secuenciación completa del exoma, se han descubierto nuevos genes causales, como ha sucedido en diferentes variantes del BBS y del OFD.

2.3.1. Complejo Nefronoptisis (NPHP)

Es la causa monogénica más frecuente de IRT en las tres primeras décadas de la vida. Comprende un grupo heterogéneo de alteraciones quísticas renales con herencia autosómica recesiva, causadas por alteraciones en varios genes que afectan a la función de los cilios tanto

Tabla 4. Resumen de las características diferenciales entre la PQRAD y la PQRAR

Características	PQRAD	PQRAR
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Gen	<i>PKD1</i> (cromosoma 16) 85% <i>PKD2</i> (cromosoma 4) 15%	<i>PKHD1</i> (cromosoma 6)
Edad comienzo ERT	53 años (<i>PKD1</i>) 69 años (<i>PKD2</i>)	Infancia/juventud
Localización de los quistes	Todos los segmentos de la nefrona	Túbulos colectores
Desarrollo de los quistes	Quistes macroscópicos bilaterales	Quistes microscópicos fusiformes
Manifestaciones extrarrenales	Quistes hepáticos o pancreáticos Disgenesia biliar, aneurismas cerebrales o aórticos, anomalías valvulares, HTA, falta de motilidad espermática, hernias de pared abdominal, etc.	Disgenesia biliar Fibrosis hepática congénita Hipertensión portal HTA
Distribución tisular	Poliquistina 1 y 2: generalizada	Riñón, páncreas, hígado

en las células del túbulo renal como en otros órganos, encontrándose alteraciones extrarrenales hasta en el 10-20% de los casos, caracterizando diferentes síndromes. Su incidencia es 1/50 000 y representan un 5% de los casos de IRT en la edad pediátrica.

Además, la NPHP es la alteración renal más frecuente en diversos síndromes como el Senior-Locken, Joubert, Meckel-Gruber, Cogan y Jeune.

Desde el punto de vista clínico se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración de la orina, nefritis tubulointersticial e IRT antes de los 30 años de edad.

Hay tres formas de presentación propiamente nefrológicas, basadas en la edad de comienzo:

- **Infantil**, con quistes intraútero, llevan a la IRT antes de los 5 años.
- Forma clásica **juvenil**, la más prevalente con afectación en el gen *NPHP1*: supone un 27-

62% de los casos. La alteración de la síntesis de nefroquistina (2q12-q13) condiciona la motilidad de los cilios respiratorios y renales. Tienen poliuria, polidipsia y pérdida salina, con edad media de IRT a los 13 años.

- Tipo **adolescente**, clínica similar a la juvenil, IRT media a los 19 años (mutación *NPHP3*).

En etapas tempranas los riñones tienen un tamaño normal, con hiperecogenicidad del parénquima y pérdida de la diferenciación corticomedular en las ecografías, apareciendo posteriormente pequeños quistes en la unión corticomedular.

Desde el punto de vista anatomopatológico: desintegración de la membrana basal tubular, atrofia tubular y formación más tardía de quistes, finalizando en una esclerosis tubulointersticial.

En la actualidad no hay tratamiento específico para la NPHP, este es de soporte, dirigido a frenar la progresión de la ERC. La NPHP no recidiva en pacientes trasplantados.

2.3.2. Síndrome de Senior-Loken (SLSN)

SLSN (#266900). Se denominan así a los casos de nefronoptisis con afectación de la retina (amaurosis congénita de Leber) que suponen aproximadamente el 10% de los casos de nefronoptisis. Se hereda de manera autosómica recesiva y con heterogeneidad genética.

2.3.3. Síndrome de Joubert (JBTS)

Es un conjunto de entidades genética y clínicamente heterogéneas que tienen en común la hipoplasia del vermis cerebeloso, retraso mental grave y alteraciones en el patrón respiratorio. Pueden presentar anomalías renales y distrofia de retina.

2.3.4. Síndrome de Meckel-Gruber (MKS)

El síndrome de Meckel-Gruber es una entidad autosómica recesiva letal, que se caracteriza por displasia quística renal, encefalocele occipital, polidactilia posaxial, fibrosis hepática y disgenesia biliar. El diagnóstico suele ser antenatal y en el primer trimestre del embarazo hasta en el 90% de los casos, debido al encefalocele y a la microcefalia.

2.3.5. Síndrome de Bardet-Biedl (BBS)

El síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900) es una enfermedad genética con afectación multiorgánica grave que asocia degeneración de los fotorreceptores, obesidad, hipogenitalismo, alteraciones digitales y retraso mental. La herencia es autosómica recesiva (se han descrito casos con herencia trialélica). Hasta el momento se han encontrado mutaciones en 21 genes (*BBS 1 a 21*), que codifican todos ellos proteínas

relacionadas con el funcionamiento del cilio primario. Su prevalencia se estima en 1/160 000 en el norte de Europa y Estados Unidos, y es mucho mayor en determinadas etnias o zonas geográficas, como en la población árabe (1/13 500).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van apareciendo en la primera década de la vida, y la polidactilia posaxial es, en ocasiones, la única alteración presente al nacimiento. El hallazgo más común es la distrofia de los conos y bastones, que produce una afectación macular temprana como en la retinitis pigmentosa. La afectación renal (hasta 80%) de tipo tubulointerstitial, presente en hasta un 10% de niños que padecen BBS, pueden llegar al fallo renal terminal.

2.3.6. Síndrome de Alström

Se trata de una ciliopatía autosómica recesiva que comparte con el BBS la obesidad importante, la retinitis pigmentaria, la sordera y la diabetes *mellitus* tipo 2, pero no hay alteraciones genitales o digitales ni retraso mental. Se debe a una mutación en el gen *ALMS1* del cromosoma 2p13. Sus pacientes desarrollan disfunciones renales, pulmonares y hepáticas y hasta el 70% pueden tener miocardiopatía dilatada a la edad de 35 años.

2.3.7. Síndrome de McKusick-Kaufman (MKKS)

MKKS (#236700) es un trastorno autosómico recesivo en el que predominan las alteraciones genitourinarias (sobre todo el hidrometrocolpos), polidactilia axial y malformaciones gastrointestinales.

2.3.8. Síndrome de Jeune (JS) o distrofia torácica asfixiante

Se trata de una ciliopatía autosómica recesiva que se caracteriza por tener anomalías esqueléticas con un tórax alargado, costillas y extremidades cortas, talla baja y polidactilia, sobre todo en los pies. La afectación renal sucede en un 30% de los pacientes. Es fácil que fallezcan en los primeros años de vida, debido a una insuficiencia respiratoria.

2.3.9. El síndrome orofaciocigital (OFD)

Asocia alteraciones faciales orales y digitales, enfermedad quística renal y malformaciones del sistema nervioso central entre otras.

En la **Tabla 5** se recogen las características fenotípicas de estas ciliopatías.

2.4. Enfermedad medular quística renal / enfermedad intersticial renal autosómica dominante (EIRAD)

Se sugiere utilizar la expresión enfermedad intersticial renal autosómica dominante, por las alteraciones halladas en la biopsia renal y porque

los quistes renales no siempre están presentes. Es una entidad poco frecuente, de herencia autosómica dominante, que produce una insuficiencia renal crónica de instauración progresiva. Suele diagnosticarse en la segunda o tercera década de la vida, con evolución a IRT a una edad variable.

La clasificación de las EIRAD se realiza en función de la alteración genética subyacente, y existen al menos tres subtipos:

2.4.1. Mutaciones en el gen UMOD

Las mutaciones en el gen *UMOD* (cromosoma 16p12), que codifica la uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall, son las más frecuentes y producen las llamadas enfermedades renales asociadas a uromodulina, las más frecuentes, dentro de las que se incluyen las previamente conocidas como enfermedad medular quística renal tipo 2 (MCKD2), nefropatía hiperuricémica familiar juvenil, nefropatía asociada a hiperuricemia y gota y enfermedad glomeruloquística renal.

La uromodulina alterada se deposita en las células del túbulo produciendo necrosis y dando

Tabla 5. Otras ciliopatías. Características fenotípicas

	Quistes renales	Degeneración retiniana	Hipoplasia vermis cerebelo	Encefalocele	Polidactilia	Obesidad	Alteraciones genitourinarias	Enfermedad hepatobiliar
Bardet-Biedl	X	X			X	X	X	X
Alström	X	X				X		X
Joubert	X	X	X	X	X			X
Senior-Locker	X	X						
McKusick-Kaufman	X				X		X	
Meckel-Gubler	X	X		X	X	X		
Jeune	X	X	X		X			X
Orofaciocigital	X	X	X		X	X		X

lugar a la enfermedad tubulointersticial que se aprecia en la biopsia renal. La mayoría no tiene quistes medulares.

La clínica es de **gota** e **hiperuricemia**, siendo más llamativa en varones adolescentes. Se aprecia elevación leve de la creatinina sérica y una orina sin apenas proteinuria con concentración urinaria disminuida y es raro que tengan hipertensión en esta fase. La insuficiencia renal terminal aparece a una edad media de 50 años.

2.4.2. Mutaciones en el gen REN

Las mutaciones en el gen *REN* que codifica la renina se produce en un depósito de preprorenina en células del túbulo renal, conduciendo a la apoptosis y a daño estructural secundario. Clínicamente cursan con **gota** e **insuficiencia renal** siendo las manifestaciones más tardías y de progresión más lenta que en las asociadas a uromodulina. Tienen niveles bajos de renina y angiotensina, por lo que las cifras de presión arterial son normales o bajas, la hipercaliemia leve y la anemia mejora en la adolescencia.

2.4.3. Mutaciones en el gen MUC1

Las mutaciones en el gen *MUC1*, que codifica la mucina1 (1q21) se han descrito en unas pocas familias. Antes se conocía como enfermedad medular quística tipo 1. Se produce una proteína mucina aberrante que se localiza en las células del asa de Henle, túbulo distal y túbulo colector. A diferencia de las entidades anteriores, los pacientes no tienen gota ni hiperuricemia y evolucionan lentamente a insuficiencia renal. Es frecuente que tengan **quistes cortico-**

medulares o medulares, bilaterales en el 60% de los casos.

La EIRAD debe sospecharse en pacientes jóvenes con gota o insuficiencia renal, antecedentes familiares sugestivos y analítica de orina sin hematuria ni proteinuria, lo que ayuda al diagnóstico diferencial con otras entidades.

El tratamiento está orientado al manejo de la hiperuricemia y la gota, con inhibición de la xantina oxidasa (alopurinol) y el manejo sintomático de la ERC.

2.5. Síndrome de quistes renales y diabetes

Las mutaciones del gen *TCF2* que codifica para el factor hepatocito nuclear HNF-1 β (17q12) son las responsables de un síndrome que incluye quistes renales, así como diabetes de tipo juvenil de inicio en la edad adulta (MODY tipo 5). Es una entidad autosómica dominante (OMIM#137920) en la que además de la diabetes y los quistes renales puede haber un aumento de las enzimas hepáticas, hiperuricemia y malformaciones genitales, pancreáticas y del tubo neural. La mayoría de portadores de mutaciones HNF-1 β presentan quistes renales pero hay una penetrancia variable con fenotipos muy diversos. Las malformaciones renales más frecuentes son la displasia quística renal con quistes a nivel cortical, aunque la presencia de riñón único o riñón en herradura son también comunes. De las anomalías genitales, prevalece el útero bicorne en las mujeres. El grado de afectación de la función renal varía desde insuficiencia renal prenatal o en la infancia hasta adultos que conservan su función renal. El tratamiento depende de la afectación de la función renal y de la presencia de otras alteraciones, como diabetes.

2.6. Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Enfermedad autosómica dominante, donde existe afectación del gen *VHL* (3p25.3) que favorece la aparición de numerosos tumores, tanto benignos como malignos: carcinoma renal de células claras, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas, angiomas retinianos, sacos endolinfáticos en oído medio, cistoadenomas del epidídimo, tumores pancreáticos, etc. Su incidencia es de 1/36 000 y la aparición de la sintomatología es variable, pudiendo iniciarse en la infancia.

Dos tercios de los pacientes con alteración en el gen *VHL* presentan quistes renales múltiples, generalmente corticales, y carcinoma renal de células claras, aunque es raro que este último aparezca antes de los 20 años. Se recomienda estudio en la adolescencia. Los tumores suelen ser bilaterales y pueden desarrollarse a partir de un quiste renal o en zona parenquimatosa no quística. Dado que los quistes se consideran premalignos, el manejo de estos pacientes obliga a un estrecho seguimiento de las lesiones renales con eliminación de las que son sugestivas de malignización, procurando preservar el máximo parénquima renal.

2.7. Complejo esclerosis tuberosa

Consiste en un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1/20 000 individuos, causado por mutaciones tanto en el gen *TSC1* del cromosoma 9, que codifica la hamartina, como del gen *TSC2* del cromosoma 16, cuyo producto es la tuberina, siendo la expresión fenotípica más grave en estos, puesto que presentan más angiomiolipomas y quistes renales y tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma renal.

Los quistes renales siguen en frecuencia a los angiomiolipomas y pueden ser de tres tipos:

- **Quistes renales simples o múltiples.** Suelen ser de pequeño tamaño, más frecuentes en varones y generalmente asintomáticos. El 10% de los niños los tienen a los 6 años.
- Las mutaciones del *TSC2* se pueden asociar también a la **enfermedad poliquística autosómica dominante**, ya que el *PKD1* es contiguo al *TSC2*. Se sabe que deleciones que inactivan ambos genes se asocian a enfermedad poliquística más grave, con aparición en el primer año de vida o en la infancia temprana, y se conoce como **síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1***.
- **Enfermedad renal glomeruloquística**, como entidad poco habitual que se diagnostica en el periodo neonatal, normalmente unilateral.

Aunque la afectación renal sea frecuente y aumenta con la edad, la mayoría de los pacientes apenas refiere síntomas. Las manifestaciones más comunes son hematuria, dolor abdominal o lumbar derivados de hemorragia de los angiomiolipomas (suelen ser grandes, >4 cm). En algunos casos, cuando hay numerosos quistes o angiomiolipomas, se puede llegar a la IRT por destrucción de parénquima renal. Se aconseja el seguimiento clínico con control ecográfico anual y de creatinina sérica en los pacientes que tienen afectación renal. Si los angiomiolipomas son grandes o tienen características de malignización se debe ampliar estudio con tomografía o con RNM y se valorará tratamiento con inhibidores mTOR, o embolización arterial, procurando preservar el máximo de parénquima renal en el caso de cirugía.

3. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS NO HEREDITARIAS

3.1. Displasia renal multiquística

La displasia multiquística renal (DMR) es la forma más grave de la displasia renal quística, la enfermedad quística más frecuente en la infancia y la segunda causa más frecuente de masa abdominal en el periodo neonatal, tras la hidronefrosis. La incidencia es de 1/4300 recién nacidos vivos y predomina en varones. La DMR puede afectar a los dos riñones, en cuyo caso es incompatible con la vida, pero la mayoría son unilaterales.

La ecografía muestra una masa de quistes de diverso tamaño (en racimo de uvas), no comunicantes entre sí. Entre los quistes puede observarse un escaso estroma fibroso. Si el riñón contralateral es normal, suele presentar una hipertrofia compensadora que comienza en el periodo fetal. Si la hipertrofia compensadora no ocurre, sugiere alguna anomalía renal.

Anomalías asociadas:

- Renales:
 - Reflujo vesicoureteral (4-14%, la mayoría de bajo grado).
 - Obstrucción pieloureteral (3%).
 - Anomalías de posición o rotación.
 - Ureterocele.
- Anomalías extrarrenales: cardíacas, atresia esofágica o intestinal.

La incidencia de complicaciones (hipertensión arterial o nefroblastoma) es muy baja, similar a la de la población general. La involución se al-

canza hasta en el 60% de los casos en los primeros 5 años, especialmente en los que el tamaño renal es <3 cm. Debemos tener en cuenta que la dotación de nefronas del riñón solitario puede comenzar un círculo vicioso de hiperfiltración, hipertensión, afectación glomerular con proteinuria y desembocar en insuficiencia renal. Por ello, el seguimiento debe ser prolongado y se recomiendan los siguientes controles:

- Ecografías periódicas: al nacimiento, al mes, cada 6 meses hasta los 2 años, a los 5 años, a los 10 y en la pubertad.
- Análisis de orina para valorar hematuria/proteinuria anualmente.
- Control de la presión arterial, anualmente desde el nacimiento.
- Filtrado glomerular estimado (mediante creatinina sérica) a los 2, 5 y 10 años, salvo cuando el riñón no sea compensador, que se individualizará el seguimiento.

3.2. Quistes renales simples

Son raros en la edad pediátrica y habitualmente son detectados de forma casual. Ocasionalmente un quiste puede infectarse o presentar hemorragia. Si está cerca a la pelvis y es de gran tamaño, puede producir obstrucción.

En una serie retrospectiva de las ecografías abdominales de 16 102 niños la incidencia fue del 0,22%. En adultos, pueden encontrarse en el 50% de la población a partir de la sexta década de la vida.

El manejo debe ser conservador con controles ecográficos periódicos. Únicamente en los quis-

tes muy grandes debe realizarse drenaje percutáneo junto con escleroterapia, para evitar la reacumulación de líquido debido al posible compromiso sobre el crecimiento renal.

3.3. Quistes renales multiloculares

Es una patología rara, generalmente benigna, congénita, no hereditaria, de causa desconocida y de preferencia unilateral, con múltiples denominaciones: tumor quístico multilocular del riñón, nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, cistadenoma renal y riñón poli-quístico parcial.

La ecografía muestra una masa quística anecoica de diverso tamaño, con múltiples septos hiperecóticos de tejido conjuntivo. El nefroma quístico multilocular es una lesión quística compleja, no funcionante en la exploración con isótopos, que en los estudios de imagen se ajustaría al grado II (benigna) o IIF (requiere vigilancia) de la clasificación de Bosniak. En ocasiones es preciso ampliar el estudio con tomografía o RNM, para descartar lesiones malignas que requieren cirugía.

3.4. Enfermedad quística renal adquirida (EQRA)

Los quistes adquiridos son muy infrecuentes en edad pediátrica. Los podemos encontrar en las siguientes circunstancias:

Enfermedad renal terminal. Se caracteriza por el desarrollo de quistes bilaterales, generalmente <0,5 cm, en los riñones nativos de pacientes con enfermedad renal crónica, sin antecedentes de enfermedad quística hereditaria. Se presenta generalmente en pacientes en hemodiálisis, pero también en diálisis peritoneal. Después de 3 años en hemodiálisis, la EQRA

puede desarrollarse en el 50% de los pacientes, y en el 90% tras 10 años de tratamiento. Generalmente son asintomáticos, aunque a veces pueden presentar dolor, hematuria y fiebre, y los quistes pueden malignizarse en el 0,2-0,9% de los casos. Los quistes pueden disminuir de tamaño tras el trasplante renal.

Trasplante hepático. En diferentes series de pacientes pediátricos que han recibido un trasplante hepático se ha comprobado que desarrollan quistes renales (11-30%). Los factores de riesgo valorados en su patogenia no son concluyentes.

3.5. Quistes renales asociados a hipopotasemia

La hipopotasemia, cuando es crónica y no tratada, puede producir una lesión histológica tubulointersticial consistente en una vacuolización de los túbulos renales, aparición de quistes renales y finalmente fibrosis intersticial. Es la denominada **nefropatía hipopotasémica**. Tanto la vacuolización como los quistes son reversibles si se corrige la hipopotasemia; sin embargo, la fibrosis intersticial es irreversible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1123-1131.
2. Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:863-874.
3. Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198:1004-1013.

4. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatr Radiol.* 2010;40:939-946.
5. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, Biebuick N Charbit M, Salomon R. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney diseases diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):380-388.
6. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, *et al.* Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(4):270-276.
7. Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. PEX1 mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat.* 2005;26:167-175.
8. Decramer S, Parant O, Beaufrils S, Clauin S, Guillou C, Kessler S. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:923-933.
9. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, *et al.* Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med.* 2006;23:1301-1306.
10. Fencil F, Janda J, Blahova K, Hribal Z, Stekrova J, Puchmajerova A. Genotype-phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(5): 983-989.
11. Ferro F, Vezzali N, Comploj E, Pedron E, Di Serafino M, Esposito F. Pediatric cystic diseases of the kidney. *J Ultrasound.* 2019;22:381-393.
12. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:8-13.
13. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2049-2056.
14. Herdman RC, Langer LO. The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease. *Am J Dis Child.* 1968;116(2):192-201.
15. Loftus H, Ong ACM. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:33-49.
16. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, *et al.* "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol.* 1997;12(7):423-430.
17. Niaudet P. Renal cystic diseases in children. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/renal-cystic-diseases-in-children>
18. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70(10):1777-1782.
19. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, Hashem M, Alkuraya H, Alamr M, *et al.* In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(4):420-427.
20. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2333-2344.
21. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet.* 2009;7:1267-1275.
22. Sterns, RH. Hypokalemia-induced renal dysfunction. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-patient-with-hypokalemia>
23. Suspitsin E, Imyanitev E. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol.* 2016;7:62-71.
24. Sweeney Jr WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:675-692.

Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal

Marta Melgosa Hijosa⁽¹⁾, Jesús Lucas García⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁽²⁾Hospital General Universitario de Castellón

Melgosa Hijosa M, Lucas García J. Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal.

Protoc diagn ter pediatri. 2022;1:233-52.



RESUMEN

El daño renal agudo es más frecuente de lo que se piensa en el periodo neonatal, sobre todo entre los niños más pequeños y más enfermos. Prevenirlo y tratarlo precozmente es fundamental.

Siempre que sea posible se deben evitar los fármacos, las asociaciones y los procedimientos (catéter en arteria renal) que puedan ocasionar daño renal, especialmente en los RN de más riesgo (retraso crecimiento intrauterino, riñón único, uropatías, deshidrataciones, hipotensión arterial).

El diagnóstico de la HTA en los RN debe hacerse recurriendo a tablas de referencia apropiadas para la edad posconcepcional.

El diagnóstico de las enfermedades renales quísticas en el periodo neonatal es extremadamente complejo, ya que distintas patologías pueden compartir un mismo fenotipo. Los hallazgos renales y extrarrenales en la ecografía prenatal, los antecedentes familiares, así como la secuenciación de genes, nos permite el diagnóstico.

Las tubulopatías son patologías infrecuentes en el periodo neonatal; no obstante, la presencia de polihidramnios y prematuridad, así como trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base de difícil manejo nos obliga a pensar en su presencia.

Ante un síndrome nefrótico congénito es fundamental el diagnóstico diferencial, incluyendo tanto infecciones congénitas como enfermedades sindrómicas.

Los RN que han padecido problemas renales graves, aunque hayan tenido aparente buena recuperación, deben ser controlados al menos hasta el final de la adolescencia, vigilando especialmente TA, crecimiento renal, proteinuria y que no exista un incremento excesivo de peso.

Most frequent kidney diseases in the neonatal period

ABSTRACT

Acute kidney damage is common in the neonatal period, especially among the smallest and sickest neonates. Preventing and treating it early is essential.

Whenever possible, drugs, associations, and procedures (renal artery catheter) that may cause kidney damage should be avoided, especially in neonates with associated risks (intrauterine growth retardation, single kidney, uropathies, dehydration, arterial hypotension).

The diagnosis of arterial hypertension in neonates should be made using reference tables appropriate for postconceptional age.

The diagnosis of cystic kidney diseases in the neonatal period is extremely difficult, since different pathologies can share the same phenotype. Renal and extrarenal findings on prenatal ultrasound, family history, as well as gene sequencing help us to diagnose.

Tubulopathies are rare pathologies in the neonatal period. However, the presence of polyhydramnios and prematurity, as well as hydroelectrolytic and acid-base disorders make us to think about their presence.

In congenital nephrotic syndrome, differential diagnosis is essential, including congenital infections and syndromic diseases.

Neonates who have suffered from serious kidney problems, although they have had an apparent good recovery, should be monitored at least until the end of adolescence, especially with checking blood pressure, renal growth, proteinuria, and excessive gain of weight.

1. DAÑO RENAL AGUDO

1.1. Definición

No existe un consenso acerca de la definición de daño renal agudo (DRA) en el neonato. Hay que recordar que los valores de creatinina iniciales serán los maternos y que posteriormente variarán en función de la edad gestacional y cronológica, por lo que será imprescindible un estudio secuencial. Hasta hace poco se aceptaba que en el recién nacido a término (RNT), unas cifras de creatinina $>1,5$ mg/dl, mantenidas más de 2 días o incrementos diarios $>0,2$ mg/dl eran indicativos de fallo renal agudo; en los recién nacidos pretérmino (RNPT), las cifras podían ser más altas. La oliguria mantenida (<1 ml/kg/h), cuando existe, ayuda al diagnóstico, pero hay que recordar que más del 50% de los casos no la presentan.

En los últimos años ha habido un aumento de concienciación acerca de la importancia del DRA en el periodo neonatal, y se han constituido diversos grupos de trabajo que proponen usar un sistema de clasificación similar al AKIN (Acute Kidney Injury Network) o al RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease), utilizados en niños mayores y en adultos, a fin de poder unificar de-

finiciones y establecer pronósticos. La **Tabla 1** muestra la clasificación de DRA neonatal elaborada a partir del estadiaje de las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), que son las más usada en los estudios más recientes.

1.2. Incidencia

Es difícil de establecer, ya que no existe una definición unánime y hay una tendencia a realizar el menor número posible de extracciones sanguíneas en el recién nacido (RN). Además, los datos de incidencia aumentan cuando existe sensibilidad ante el problema y en estudios prospectivos. Clásicamente se hablaba de cifras alrededor del 8-10%, con $<1\%$ que precisaran terapia sustitutiva, pero los estudios más recientes muestran incidencias mayores. Así, el estudio AWAKEN (Assesment of Worlwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates), que recoge datos de más de 2000 niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales (UCIN), encuentra una incidencia global de un 29,9%, con diferencias claras según la edad gestacional: en <26 semanas la incidencia sube casi al 50% (47,9%). De especial riesgo es la poscirugía cardiaca o la asfixia grave, en las que el DRA puede aparecer en más de la mitad de los niños; en pacientes en

Tabla 1. Estadios daño renal agudo en periodo neonatal (adaptación KDIGO)

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
0	Sin cambio o incremento $<0,3$ mg/dl	$\geq 0,5$ ml/kg/h
1	Incremento $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas o aumento sobre creatinina basal $>1,5-1,9$ veces en 1 semana	$<0,5$ ml/kg/h durante 6-12 h
2	Aumento sobre creatinina basal $>2-2,9$ veces	$<0,5$ ml/kg/h ≥ 12 h
3	Aumento sobre creatinina basal >3 veces o creatinina $>2,5$ mg/dl o necesidad de diálisis	$<0,5$ ml/kg/h ≥ 24 h o anuria ≥ 12 h

ECMO la incidencia es aún mayor. Se postula además que ciertos factores genéticos pueden favorecer el desarrollo de DRA en situaciones de riesgo.

Existe una clara correlación entre la presencia de DRA y el riesgo de muerte, riesgo que aumenta con la gravedad del fallo renal.

1.3. Etiología

En el RN, la mayoría de los DRA son prerrenales (70-85%), un 8-11% se deben a patología renal intrínseca y un 3% a patología obstructiva.

La asfisia perinatal es la causa más frecuente, al condicionar una disminución de la perfusión renal y, consecuentemente, del filtrado glomerular (FG). Inicialmente es reversible, pero en muchas ocasiones se asocia a una necrosis tubular aguda, que es la forma de DRA más frecuente en el periodo neonatal. Si la hipoxia se mantiene en el tiempo o es muy grave, puede producirse una necrosis cortical.

Otras alteraciones renales intrínsecas que pueden condicionar DRA en esta edad son raras: los procesos vasculares agudos serían los mejores representantes de este grupo y se revisarán más tarde. Una causa importante es la toxicidad, que se tendrá siempre en cuenta, ya que puede evitarse en muchos casos con un ajuste cuidadoso de los fármacos según peso, edad gestacional y grado de insuficiencia renal. Una situación especial es la toxicidad intraútero por exposición a agentes que interfieren con la nefrogénesis como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o los inhibidores de la ciclooxigenasa.

En cuanto a la patología obstructiva, el diagnóstico suele ser prenatal. Destacan como causas las válvulas de uretra posterior, las uropatías obstructivas en riñón único, la vejiga neurógena o las masas pélvicas o sacras que comprimen. Su manejo se analiza en otro capítulo.

1.4. Diagnóstico

A pesar de sus limitaciones, el diagnóstico se sigue haciendo a partir de la determinación de creatinina. Es fundamental por ello identificar las situaciones de riesgo para monitorizar la función renal. De todos modos, no debemos olvidar que cuando la creatinina sube, el daño ya está establecido y sería importante encontrar biomarcadores que permitieran detectar precozmente el proceso para poder intervenir y mejorar el pronóstico. Entre las moléculas actualmente en estudio destacan NGAL, osteopontina o *kidney injury molecule-1* (KIM-1) y, sobre todo, cistatina C. Aunque hay muchos estudios en niños mayores que confirman su utilidad como marcador de DRA más precoz que la creatinina, la variabilidad de esta molécula en los primeros días de vida y en función de la edad gestacional y la situación clínica, así como la falta de estandarización, limitan su utilidad en el periodo neonatal.

La mayor parte de los DRA serán prerrenales: distinguir si aún son reversibles o no será fundamental a la hora del manejo. En el neonato, y aún más en el prematuro, la utilidad de los índices urinarios es más limitada, pero en general un índice de fallo renal o una fracción de excreción de sodio >3% en un niño >30 semanas sugiere ya un fallo parenquimatoso.

Los estudios ecográficos, convencionales y eco-Doppler, incluyendo aorta, cava inferior y vas-

cularización renal, pueden ser útiles. El resto de las pruebas de imagen se valorarán en función de la sospecha diagnóstica.

1.5. Tratamiento

Dado que la mayoría de los DRA son prerrenales, si la situación clínica del niño lo permite, se puede valorar realizar inicialmente una prueba de expansión de volumen con SSF a 10 ml/kg, tanto para ver la respuesta como para normalizar la volemia e impedir que el proceso continúe. Si la respuesta es negativa, el manejo será conservador con un balance estricto y cuidadoso que evite la sobrecarga de volumen.

El uso de dopamina no parece mejorar el pronóstico; tampoco lo hace el uso de furosemida, si bien conseguir transformar un DRA oligúrico en normo- o poliúrico facilita mucho el manejo. En cuanto a tratamientos específicos, hay pocos estudios al respecto. Hay datos que apoyan el efecto positivo de la teofilina precoz en la evolución de la función renal de los RN asfícticos. También hay estudios que analizan el efecto positivo del fenoldopam en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) y cirugía cardíaca, o el efecto de la rasburicasa en pacientes con IRA e hiperuricemia; ninguno es concluyente.

Dado que en general se conserva la diuresis, la mayor parte de los casos podrán ser manejados conservadoramente. Si se precisa terapia sustitutiva, la de elección suele ser la diálisis peritoneal, ya que es la más sencilla, no precisa una unidad de hemodiálisis y suele tener menos complicaciones. Técnicamente también se puede realizar tanto hemofiltración como hemodiafiltración o hemodiálisis en el periodo neonatal, si bien los riesgos hemodinámicos son mayores y se precisan unidades con experiencia.

2. TROMBOSIS VASCULARES

2.1. Trombosis venosa renal (TVR)

La TVR es la más frecuente de las trombosis venosas espontáneas (no asociadas a catéter) en el RN. Un 25% de ellas son bilaterales y hasta un 60% pueden extenderse a la vena cava inferior.

En su patogenia se han implicado distintos mecanismos: flujo sanguíneo renal reducido, hiperosmolaridad, hipercoagulabilidad, etc. Además, se han implicado diversos factores de riesgo entre los que destacan: prematuridad, asfixia perinatal, deshidratación, hijo de madre diabética, gemelo muerto intraútero, sepsis, policitemia, enfermedad cardíaca cianógena, etc. Hay una alta proporción de niños que tienen condiciones protrombóticas como mutaciones en factor V de Leyden, déficit de proteínas C o S o mutaciones de la MTHFR. En aquellos casos en los que la trombosis es clínicamente significativa o recurrente, sobre todo cuando no hay un claro factor de riesgo, será obligado realizar un estudio de estos factores, aunque se recomienda diferirlo por la dificultad para interpretar los valores del RN. El estudio de los padres puede identificar defectos heredados.

La tríada clásica de hematuria, masa abdominal palpable y trombopenia aparece solo en un 20-25% niños; es más frecuente encontrar alguno de estos síntomas aislados y puede ser también asintomática. Afecta más a varones y la mayoría ocurren en los primeros 3 días de vida, aunque hay casos de debut intraútero. El método diagnóstico de elección será la eco-Doppler renal.

El tratamiento no está claramente establecido, sobre todo en los casos de TVR unilaterales, ya

que los estudios publicados no han demostrado de un modo significativo que el uso de heparina reduzca la incidencia de atrofia renal. El American College of Chest Physicians, en sus guías del año 2012, establece que, en los casos de TVR unilateral sin extensión a vena cava inferior, sería igual de efectivo un tratamiento de soporte con monitorización gráfica para detectar precozmente extensión que el tratamiento con heparina / heparina de bajo peso molecular (HBPM). Si se detecta extensión de la trombosis, estaría indicada la heparinización con una duración total que oscilaría entre 6 semanas y 3 meses. En los casos de TVR bilateral, se sugiere anticoagulación con heparina/HBPM o tratamiento inicial trombolítico con rtPA (activador tisular de plasminógeno recombinante) seguido de heparinización el mismo periodo de tiempo. En todo caso, cada paciente ha de ser evaluado individualmente, sopesando bien el potencial beneficio de la anticoagulación frente al riesgo de sangrado.

2.2. Trombosis arterial renal

Es mucho más rara que la TVR y en un 90% de los casos tendremos el antecedente de una cateterización por arterial umbilical. Otros factores implicados son la hiperviscosidad sanguínea y las alteraciones congénitas de la coagulación, aunque normalmente asociadas al antecedente del cateterismo.

Los controles ecográficos tras la cateterización han mostrado que un alto porcentaje de neonatos (hasta un 85%) tienen trombos arteriales, pero tan solo un 3-30% de ellos serán clínicamente significativos. La afectación renal aparecerá cuando los trombos sean grandes y afecten a la aorta abdominal, a la salida de una o de las dos arterias renales; en estos casos pueden aparecer oligoanuria, hematuria

e HTA (hipertensión arterial). El diagnóstico puede sospecharse con una eco-Doppler renal, aunque a veces se precisa una angiografía para confirmarlo. Esta prueba es más agresiva y suele reservarse para aquellos casos en los que se plantea un tratamiento trombolítico local si se confirma el diagnóstico.

No hay un claro consenso en el tratamiento y dependerá de la extensión de la trombosis, de la situación clínica del RN, así como de la disponibilidad técnica y la experiencia del equipo médico. En general se planteará tratamiento quirúrgico urgente en las formas graves que afectan la viabilidad del órgano o la de un miembro. En las formas moderadas, si no hay contraindicación, se suele usar trombolisis seguida de heparinización durante un periodo similar a las TVR; la heparinización aislada se usará cuando no sea posible la trombolisis. Las formas leves y asintomáticas suelen resolverse solas y en general no precisan tratamiento.

Las trombosis vasculares en el periodo neonatal se asocian a baja mortalidad, pero dejan en un alto porcentaje de secuelas renales, como atrofia renal (70%), HTA (20-25%) e insuficiencia renal en los casos bilaterales o unilaterales en riñón único.

3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

3.1. Definición

La hipertensión arterial (HTA) se define en la infancia como la presencia de presiones arteriales (PA) sistólicas o diastólicas persistentemente por encima del percentil 95 (p95) para edad, sexo y talla. En el RN no hay una definición clara, ya que la PA varía mucho en

los primeros días de vida y según peso y edad gestacional. La **Tabla 2** recoge datos de PA ajustados a la edad posconcepcional.

3.2. Incidencia

Dado que los criterios no son claros, es difícil establecer la incidencia. La mayoría de los datos se refieren a niños ingresados en UCIN con valores que oscilan entre 0,2 y 3,8%, pero son cifras globales; si separamos por poblaciones, la incidencia es mayor en RNPT que en RNT. Además, hay situaciones, como la HTA ligada a la displasia broncopulmonar, que aparece después de que el niño abandona la UCI, con lo que la incidencia puede estar infravalorada.

3.3. Etiología

Las causas de HTA en el niño son muy variadas. Además de las clásicas en la infancia, los RN presentan factores de riesgo específicos como la cateterización umbilical, el *ductus* arterioso persistente, la ECMO, el uso de medicaciones como corticoides o indometacina o la displasia broncopulmonar.

3.4. Enfoque diagnóstico y manejo

La historia clínica es fundamental para orientar la posible causa, a fin de ir escalonando estudios. La exploración física cuidadosa, sin olvidar la palpación de pulsos en cuatro miembros, puede orientar hacia patologías subyacentes. Debemos revisar también los fármacos que recibe el niño y la situación de analgesia, ya que el dolor será una de las causas más frecuentes.

Si la causa no está clara, como pruebas de primer nivel deben valorarse los iones y la creatinina en sangre y en orina, el calcio iónico y el

Tabla 2. Evolución de la PA en función a la edad posconcepcional

Edad posconcepcional	p50	p95	p99
44 semanas			
PAS	88	105	110
PAD	50	68	73
PAM	63	80	85
42 semanas			
PAS	85	98	102
PAD	50	65	70
PAM	62	76	81
40 semanas			
PAS	80	95	100
PAD	50	65	70
PAM	60	75	80
38 semanas			
PAS	77	92	97
PAD	50	65	70
PAM	59	74	79
36 semanas			
PAS	72	87	92
PAD	50	65	70
PAM	57	72	77
34 semanas			
PAS	70	85	90
PAD	40	55	60
PAM	50	65	70
32 semanas			
PAS	68	83	88
PAD	40	55	60
PAM	49	64	69
30 semanas			
PAS	65	80	85
PAD	40	55	60
PAM	48	63	68
28 semanas			
PAS	60	75	80
PAD	38	50	54
PAM	45	58	63
26 semanas			
PAS	55	72	77
PAD	30	50	56
PAM	38	57	63

Fuente: Flynn JT. Neonatal Hypertension: diagnosis and management. En: Polin R (ed.). Nephrology and Fluid/Electrolyte physiology. 2.^a edición. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2010.

sedimento urinario, para descartar enfermedades renales, hipercalcemia y alteraciones en el eje suprarrenal. Así mismo se realizará una eco-Doppler para descartar patología estructural renal e HTA renovascular, y una ecocardiografía para estimar la repercusión de la HTA (especialmente ante sospecha de coartación de aorta).

La determinación inicial de hormonas es controvertida ya que contamos con el *screening* tiroideo y el patrón de iones en sangre y orina nos orientará hacia un problema suprarrenal. La determinación de renina y aldosterona es técnicamente compleja y difícil de interpretar ya que en el RN, y más aún en el prematuro, fisiológicamente están muy elevadas, así que no se recomienda como *screening*, aunque sí conviene realizarlas antes de iniciar tratamiento hipotensor.

Las pruebas de segundo nivel se indicarán en función de la sospecha diagnóstica.

3.5. Tratamiento

Cuando se identifica la causa, esta debe ser tratada y las situaciones iatrogénicas corregidas: soporte inotrópico excesivo, corticoides, hipercalcemia, sobrecarga de volumen, dolor...

Existe controversia sobre si iniciar o no tratamiento de la HTA aislada en el RN, ante la poca experiencia con el uso de fármacos antihipertensivos en RN (y menos en RNPT) y sus efectos adversos a largo plazo. En general, se debe avanzar lo máximo posible en el diagnóstico y solo se iniciará tratamiento si el niño tiene síntomas, repercusión ecocardiográfica o se mantiene muy por encima del p99.

Tampoco hay criterios sobre qué fármaco usar. Se deberá individualizar el tratamiento según

la sospecha etiológica y los efectos adversos ligados a las distintas medicaciones. En el caso de HTA muy grave o con síntomas, se comenzará con una perfusión IV para evitar descensos bruscos, al tiempo que se inicia el tratamiento oral, y suspendiendo la perfusión cuando el paciente esté controlado. Entre los fármacos que pueden usarse en perfusión en el RN están la nicardipina, el urapidilo, el labetalol y el nitroprusiato.

El tratamiento oral se iniciará por la dosis mínima, esperando unos días antes de aumentar dosis. Se valorará asociar otro fármaco si no se consigue respuesta tras aumentar dosis o si se producen efectos secundarios. El descenso también debe ser progresivo. El uso de IECA en RN debe ser muy cuidadoso, ante el riesgo de hipoperfusión renal, y en general no se recomiendan hasta una edad posconcepcional >44 semanas. Una buena opción puede ser el amlodipino en jarabe o la hidralacina. Los betabloqueantes deben usarse con cuidado por el riesgo de broncoespasmo.

4. NEFROCALCINOSIS

La nefrocalcinosis (NC) se define como el depósito de calcio en el riñón. En el niño mayor se asocia a distintas patologías. En los últimos años, la ecografía ha evidenciado una elevada frecuencia en el RNPT sin que estén claras ni sus causas ni sus consecuencias.

4.1. Patogenia

El mecanismo subyacente a la NC del prematuro no es conocido. Estudios recientes sugieren que es necesario que el epitelio tubular exprese ciertas moléculas para que los cristales se adhieran e inicien el proceso de cristalización. Estas molé-

culas no se expresan en un epitelio sano, pero sí lo hacen en uno dañado o en uno en desarrollo como el del RNPT. Eso, unido a un mayor desarrollo de las nefronas más profundas, con asas de Henle más largas, a un flujo urinario más lento y a una mayor eliminación de ciertos factores litogénicos podría explicar esta alta incidencia.

En cuanto a los factores predisponentes, ningún estudio ha sido concluyente. El riesgo parece mayor a menor peso y edad gestacional. Se ha relacionado también con ciertos factores perinatales, como la necesidad o duración de ventilación mecánica u oxigenoterapia o la duración de la nutrición parenteral. La influencia del tratamiento con furosemida aparece en algunos trabajos, pero no es constante. Ni el uso de corticoides posnatales, de metilxantinas o de algunos antibióticos nefrotóxicos, ni la presencia de hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria o hipocitraturia se han demostrado como factores determinantes. Lo único que sí parece claro es que tienen más riesgo los niños más pequeños, de menor edad gestacional y con mayor morbilidad perinatal.

4.2. Incidencia

La incidencia real no se conoce, con datos publicados muy dispares. Esto se debe a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la falta de consenso en los criterios diagnósticos. Hay series que reportan incidencias de hasta un 64% en población <1500 gramos.

4.3. Diagnóstico

Aunque el único método diagnóstico seguro es la demostración histológica del depósito renal de calcio, la ecografía, que muestra un aumento de ecogenicidad medular a nivel de

pirámides renales, es la técnica de elección tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Los datos ecográficos iniciales pueden ser difíciles de interpretar, ya que esta misma imagen puede verse en situaciones agudas de hipoperfusión renal, en displasias quísticas en estadios iniciales e incluso de manera transitoria en una entidad caracterizada por oligoanuria, disfunción renal transitoria, sedimento patológico y resolución en 7-10 días en la que la imagen ecográfica se supone secundaria al depósito de proteínas tubulares endógenas, concretamente proteína de Tamm-Horsfall. Es un cuadro más típico de RNT que de prematuros; la resolución espontánea nos dará el diagnóstico diferencial.

Una vez detectada la nefrocalcinosis, es fundamental descartar la existencia de alguna patología que la explique. No son muchas las entidades que cursan con NC ya en el periodo neonatal, pero habría que descartar la acidosis renal tubular distal, el síndrome de Bartter neonatal, las situaciones de malabsorción, el hiperparatiroidismo primario neonatal y el síndrome de Williams.

4.4. Evolución natural y pronóstico

Los estudios realizados hasta ahora han encontrado una tendencia constante a la desaparición, con tasas que oscilan entre el 50 y el 75% a 5-6 años. Estos estudios tienen seguimientos aún cortos, de modo que no está clara la repercusión a largo plazo.

No parece existir un mayor riesgo de infecciones de orina o de litiasis. Aunque algunos de estos niños pueden tener cifras de tensión arterial más elevadas y riñones más pequeños en la edad adulta, el riesgo parece más ligado a la prema-

turidad que a la NC. En cuanto al FG los estudios son contradictorios con trabajos que muestran filtrados más bajos y otros que no lo confirman. Tampoco hay datos concluyentes sobre una posible repercusión en la capacidad de concentración o en la función tubular, proximal o distal.

4.5. Necesidad de tratamiento

No hay ningún estudio que analice el efecto de las tiazidas y no está clara la eficacia del suplemento de citrato. En el momento actual, si no se identifica ninguna anomalía metabólica, tan solo se realiza seguimiento ecográfico y no se recomienda ningún tratamiento.

5. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL PERIODO NEONATAL

La infección del tracto urinario (ITU) tiene una prevalencia complicada de establecer por la dificultad para obtener cultivos fiables; en el RNT se estima en 0,1-1%, mientras que en los RNPT se refiere hasta un 2,8%, cifras que, en ausencia de procedimientos invasivos, realmente no se observan.

Es mucho más frecuente en varones, lo que se ha atribuido a la mayor incidencia en ellos de malformaciones nefrourológicas. La ITU materna al final del embarazo incrementa el riesgo de infección urinaria en el neonato, que, no obstante, es muy improbable en los tres primeros días de vida.

5.1. Etiología

Los gérmenes más frecuentemente aislados son el *E. coli* (80% en algunas series) y la *Klebsiella*, especialmente en el RNPT y en ITU no-

socomial. El resto son bacilos gramnegativos (*Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Morganella* y *Salmonella* sp.) y cocos grampositivos (*Enterococcus*, *Streptococcus B* y *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo). La mayor incidencia en las UCIN de infecciones por *Candida* tiene también su reflejo en las ITU nosocomiales, especialmente en los RNPT de menor edad.

5.2. Patogenia

La mayoría de infecciones se localizan en el tracto urinario superior y la cistitis es poco frecuente. La coexistencia de bacteriemia hasta en un tercio de los casos apoya la hipótesis de que la infección por vía hemática es relativamente frecuente en el neonato y más frecuente en el RNPT. La presencia de candiduria refleja una enfermedad fúngica sistémica con diseminación. Por otra parte, la mayor prevalencia cuando existen anomalías de la vía urinaria refuerza la importancia de la vía ascendente. De hecho, en el 30-50% de los RNT se detectan alteraciones de la vía urinaria, siendo el reflujo vesicoureteral la más frecuente.

5.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones son muy variadas, desde sepsis grave acompañada de meningitis, hasta asintomáticas. Generalmente se muestra por fiebre (en el prematuro distermia), irritabilidad, rechazo de la alimentación, vómitos, escasa ganancia ponderal, ictericia y, con menor frecuencia, letargia; en los RNPT, apneas e hipoxia. La ictericia, generalmente tardía, se atribuye a la hemólisis y la colestasis causadas por *E. coli*. En las pielonefritis bilaterales asociadas a hidronefrosis pueden existir poliuria y acidosis metabólica, ocasionalmente hipercaliémica,

como expresión de una acidosis tubular renal tipo IV. La exploración clínica debe incluir la palpación de riñones y vejiga (puede percibirse la nefromegalia que acompaña a la pielonefritis) y la valoración de la zona lumbosacra y de los genitales.

5.4. Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el urinocultivo, recogido principalmente mediante una técnica estéril como la punción suprapúbica guiada por ecografía o sondaje vesical por personal entrenado. El examen en fresco y la tinción de Gram es fundamental para indicar el tratamiento empírico. Se considera cultivo positivo cualquier recuento de bacterias $>10^4$ UFC/ml por sondaje vesical si la orina se obtiene por punción suprapúbica, o $>5 \times 10^4$ UFC/ml si es porción media del chorro miccional.

En niños de bajo riesgo, en los que se pretende descartar una ITU, la muestra obtenida mediante bolsa, si se realiza con la técnica correcta, es útil como aproximación inicial. Un resultado negativo la descarta, mientras que la positividad del cultivo ($>5 \times 10^4$ UFC/ml) requiere confirmación mediante técnica estéril.

El uroanálisis tiene menos valor orientativo que en otras edades, ya que una ligera leucocituria es frecuente durante los primeros días de vida, especialmente en las niñas, y la valoración de los nitritos es menos sensible y específica. Asimismo, la coexistencia de ITU y uroanálisis normal es mayor a esta edad.

La evaluación diagnóstica incluye hemograma, análisis bioquímico básico de sangre con parámetros de infección bacteriana (PCR y procalcitonina) y hemocultivo, y en RN con signos de infección sistémica, estudio del LCR.

Los hallazgos ecográficos renales prenatales deben tenerse en cuenta para una correcta evaluación del paciente; no obstante, el estudio ecográfico debe hacerse siempre y de forma precoz, ya que permitirá detectar anomalías renales y del tracto urológico predisponentes de infección del tracto urinario. Sin embargo, la sensibilidad de esta prueba, en este periodo, es menor, sobre todo cuando la vejiga no está replecionada. En las infecciones no complicadas, la ecografía suele ser normal y mostrar solo la nefromegalia inflamatoria. En la candidiasis urinaria puede encontrarse obstrucción del tracto urinario o hiperecogenicidad cortical por trombos fúngicos vasculares.

En el neonato, la pielonefritis tiene un carácter más difuso y las variaciones parenquimatosas son menos evidentes en los estudios mediante eco-Doppler e incluso en la gammagrafía-DMSA (en cuyo menor rendimiento también influye la inmadurez del túbulo proximal); por ello, esta última tiende a realizarse solo en ITU moderadas o graves. Hasta ahora, la cistouretrografía ha sido recomendada tras toda ITU neonatal para detectar reflujo vesicoureteral, presente en un 30-51% de casos. La postura más conservadora con respecto al reflujo hace que la tendencia actual sea realizar cistografía solo en el caso de imágenes ecográficas sugestivas o de manifiestas alteraciones gammagráficas. Si la ecografía sugiere obstrucción, debe ser valorada por un urólogo pediátrico.

5.5. Tratamiento

Debe ser precoz, tras la obtención de muestras urinarias fiables. La elección del antibiótico dependerá del patrón de resistencia local. Generalmente se recurre a la combinación de ampicilina

± gentamicina o cefotaxima, en función del resultado de la tinción de Gram, del estado clínico y de la función renal. La duración de la antibioterapia parenteral dependerá de la edad gestacional, la presencia de bacteriemia o meningitis y la gravedad del proceso. Actualmente se postula, para RNT, mantener tratamiento IV durante 4 días y posterior transición a vía oral hasta completar 10-14 días; en cambio, en RNPT se recomienda el tratamiento parenteral. En la candidiasis urinaria están indicados los antifúngicos sistémicos (fluorocitosina o fluconazol).

Tras ITU importantes se recomienda profilaxis hasta completar los estudios de imagen, manteniéndola en caso de patología obstructiva o reflujo vesicoureteral grave (grados IV y V). Hasta las 6 semanas de vida debe emplearse amoxicilina o cefalosporina de primera generación (cefadroxilo o cefalexina). No se debe emplear trimetropim por riesgo de kernicterus.

6. ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA NEONATAL

Las enfermedades renales quísticas neonatales son detectadas en las ecografías prenatales, principalmente, como quistes renales o hiperecogenicidad renal. Pueden tener una afectación renal unilateral o bilateral, así como presentarse de forma aislada o formando parte de un trastorno sindrómico.

6.1. Afectación unilateral

Por su relativa frecuencia, es importante mencionar que la displasia renal multiquística es una patología no hereditaria que se caracteriza por la presencia de un riñón con múltiples quistes no comunicantes con tejido renal displásico entre ellos y que presenta una anulación

funcional en la gammagrafía renal. Es fundamental establecer el diagnóstico diferencial con la hidronefrosis masiva que, en ocasiones, durante el periodo prenatal, presenta hallazgos ecográficos similares, pero con la distinción de quistes renales comunicantes. Otras patologías, menos frecuentes, que pueden dar lugar a la presencia de quistes renales unilaterales, son la enfermedad renal quística unilateral, divertículos caliciales, nefroma mesoblástico congénito variante multiquística y el nefroblastoma o tumor de Wilms, entre otros.

6.2. Afectación bilateral

La presencia en la ecografía prenatal de riñones hiperecogénicos, con o sin quistes, abarca un amplio abanico de posibilidades diagnósticas. No obstante, desde un punto de vista práctico, podemos clasificar las distintas entidades en función del tamaño renal.

6.2.1. Riñones de tamaño normal

La **mutación del gen del factor hepatocitario nuclear 1β (HNF1β)** es la causa más frecuente de hiperecogenicidad renal fetal. Se trata de un factor de transcripción involucrado en la organogénesis de riñón, hígado, intestino, pulmón, gónadas y páncreas. Su transmisión es autosómica dominante y generalmente se presenta en el periodo neonatal como riñones hiperecogénicos y de tamaño normal o ligeramente aumentado, con o sin quistes. No obstante, la mutación de *HNF1β* puede presentarse también con otro tipo de malformaciones renales como agenesia renal, displasia renal multiquística, hidronefrosis, etc., así como malformaciones extrarrenales (malformaciones genitales, atrofia de páncreas, etc.). Otros trastornos menos frecuentes están descritos en la **Tabla 3**.

6.2.2. Riñones aumentados de tamaño

La **poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)** es la principal causa de hallazgos, en la ecografía prenatal del segundo trimestre, de riñones, aumentados de tamaño, hiperecogénicos con o sin quistes y mala diferenciación corticomedular. La asociación con oligo- o anhidramnios e hipoplasia pulmonar le confiere un mal pronóstico. El reconocimiento de esta patología en el periodo prenatal es fundamental para un adecuado asesoramiento a los padres por parte de obstetras, neonatólogos y nefrólogos infantiles, dada la repercusión que tiene esta enfermedad en la supervivencia.

En el diagnóstico diferencial de la poliquistosis renal autosómica recesiva hemos de incluir la **poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)** con mutación de *PKD1* que, aunque normalmente se presenta como **riñones de tamaño normal o moderadamente aumentados, con una diferenciación cortico-medular aumentada y quistes de localización principalmente cortical**, en otras ocasiones pueden presentar un fenotipo indistinguible de la poliquistosis autosómica recesiva. Puede presentar, también, quistes en otras localizaciones como hígado, páncreas y ovarios.

Otras patologías que se incluyen en el diagnóstico diferencial de la hiperecogenicidad renal son infección congénita de CMV, síndrome de Turner, trisomía 8, 13 y 18, trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos (aciduria glutárica tipo II y deficiencia carnitina palmito-transferasa tipo II) y otros trastornos fibroquísticos hepatorenales (**Tabla 3**). La presencia de quistes renales también puede estar presentar en trastornos hereditarios como la esclerosis

tuberosa, el síndrome de Von Hippel-Lindau y el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

El diagnóstico de las enfermedades renales quísticas en el periodo neonatal es extremadamente complejo, ya que distintas patologías pueden compartir un mismo fenotipo. Por este motivo, los hallazgos renales y extrarrenales en ecografía prenatal, el árbol genealógico familiar, así como la ecografía de los progenitores pueden contribuir a una aproximación diagnóstica; no obstante, en algunas ocasiones, solo el estudio de secuenciación masiva de genes de enfermedades renales quísticas nos permitirá el diagnóstico definitivo.

7. TUBULOPATÍAS EN EL PERIODO NEONATAL

Las tubulopatías son enfermedades monogénicas en las que existe una disfunción tubular específica, y habitualmente no suelen presentarse en el periodo neonatal. No obstante, existen una serie de síntomas y signos de alarma que nos deben hacer pensar en su presencia, sobre todo cuando son de difícil manejo y no están justificados por otras causas (**Tabla 4**).

La prematuridad con antecedentes de polihipodramnios con incremento del cloro en el líquido amniótico nos debe hacer pensar en un **síndrome de Bartter antenatal**. El síndrome de Bartter antenatal se debe principalmente a mutaciones en genes que codifican el cotransportador sensible a bumetanida Na-K-2Cl (tipo 1), canal de potasio ATP-sensible ROMK (tipo 2) y los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb (tipo 4). El cuadro clínico viene configurado principalmente por fallo de medro con la presencia de una poliuria intensa y de muy difícil control, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Desde el punto de vista analítico

Tabla 3. Trastornos fibroquísticos hepatorenales

Enfermedad	Genes implicados	Enfermedad renal	Tamaño renal	Enfermedad hepática
PRAR	PKHD1	Dilatación de los conductos colectores	Aumentados	Fibrosis hepática congénita Enfermedad de Caroli
PRAD	PKD1, PKD2	Quistes a lo largo nefrona	Normal o moderadamente aumentados	Quistes biliares Fibrosis hepática congénita (rara)
Nefronoptosis	NPHP1-NPHP16	Quistes en la unión corticomedular	Normal o disminuidos	Fibrosis hepática congénita
Síndrome de Joubert	JBTS1-JBTS20	Displasia renal quística	Normal o disminuidos	Fibrosis hepática congénita
Síndrome de Bardet-Biedel	BBS1-BBS19	Displasia renal quística	Normal o aumentados	Fibrosis hepática congénita
Síndrome de Meckel-Gruber	MKS1-MKS10	Displasia renal quística	Normal	Fibrosis hepática congénita
Síndrome oral-facial-digital tipo I	OFD1	Quiste glomerular	Normal o discretamente aumentados	Fibrosis hepática congénita (rara)
Enfermedad glomeruloquística	<i>PKD1, HNF1B, UMOD</i>	Dilataciones del espacio glomerular	Normales, aumentados o disminuidos	Fibrosis hepática congénita (mutación <i>PKD1</i>)
Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)	<i>IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B</i>	Displasia renal quística	Normal o disminuidos	Fibrosis hepática congénita Enfermedad de Caroli
Displasia renal-hepática-pancreática (Ivemark II)	<i>NPHP3, NEK8</i>	Displasia renal quística	Normal o disminuidos	Disgenesia biliar intrahepática
Síndrome de Zellweger	PEX	Microquistes renales corticales	Normal o disminuidos	Disgenesia biliar intrahepática

Fuente: Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, *et al.* Consensus expert recommendations for diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr.* 2014;165(3):611-617.

co se caracteriza por una alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasémica; la natremia puede hallarse normal o moderadamente baja. El incremento de las prostaglandinas E_2 es el elemento primordial en su patogenia, y es el responsable de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la inhibición

de la hormona antidiurética (ADH). El síndrome de Bartter tipo 2 presenta transitoriamente una acidosis metabólica con hiperpotasemia e hiponatremia. El tipo 4 se acompaña de sordera neurosensorial, pero no de nefrocalcinosis. Debe diferenciarse del **seudo-Bartter** ocasionado por diuréticos del asa, fórmulas lácteas con

Tabla 4. Síntomas y signos de alarma de tubulopatía en el periodo neonatal

Síntomas de alarma	Signos de alarma
Polihidramnios con prematuridad	Alcalosis metabólica hipoclorémica
Poliuria intensa con deshidratación	Acidosis metabólica hiperclorémica
Fallo de medro	Trastornos hidroelectrolíticos de difícil manejo (hiponatremia, hipopotasemia)
Raquitismo hipofosfatémico	Glucosuria, proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria

déficit de cloro, o por situaciones de pérdida extrarrenal de cloro, como las que ocurren en la fibrosis quística o en algunas alteraciones digestivas, en las cuales la cloruria es <10 mEq/l.

El tratamiento del síndrome de Bartter requiere mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico con la reposición de líquidos y la administración de suplementos de sodio y potasio. La administración de inhibidores de la ciclooxigenasa como la indometacina debe diferirse hasta que el niño tenga una edad posconcepcional a término para intentar disminuir los efectos secundarios gastrointestinales y renales; es poco efectiva en el tipo 4, mientras que en el tipo 2 se aconsejan dosis bajas.

El fallo de medro con deshidratación, poliuria con pérdida hidrosalina, acidosis metabólica hiperpotasémica e hiponatremia es un signo de alarma de hiperplasia suprarrenal congénita. No obstante, una vez descartada, debemos pensar en el **seudohipoaldosteronismo primario tipo 1** con acidosis tubular renal tipo IV. La pérdida salina y la poliuria pueden ya manifestarse en la vida fetal en forma de polihidram-

nios. El pseudohipoaldosteronismo tipo 1 se caracteriza, a diferencia del hipoadosteronismo, por niveles elevados de aldosterona. El pseudohipoaldosteronismo de herencia autosómica dominante presenta un cuadro clínico variable. Sin embargo, existe una forma especialmente grave, de herencia autosómica recesiva, en la que existe una resistencia generalizada a la aldosterona, y en la que la sintomatología suele debutar al nacimiento con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte por colapso cardiovascular. No obstante, frecuentemente se trata de formas transitorias, asociadas a la prematuridad y también a malformaciones o infecciones del tracto urinario. El tratamiento requiere elevadas dosis de sodio, hasta 50 mEq/kg/día en las formas generalizadas, en forma de cloruro y bicarbonato, junto con resinas de intercambio iónico para normalizar el potasio. La administración de glucosa junto al sodio en proporción mol a mol permite una mejor absorción digestiva cuando la dosis necesaria es muy alta.

Las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hipopotasemia) y del equilibrio ácido-base (acidosis metabólica hiperclorémica) asociadas a pérdidas de solutos (glucosa, aminoácidos, proteinuria tubular, fósforo) son manifestación de trastornos complejos del túbulo proximal englobadas bajo en nombre de **síndrome de Fanconi**; no obstante, en el periodo neonatal se manifiesta habitualmente de forma parcial. El espectro de enfermedades en el periodo neonatal que pueden ocasionar un síndrome de Fanconi es amplio y difieren en su patogenia así como en la sintomatología asociada:

- **Acumulación de metabolitos tóxicos: trastornos congénitos del metabolismo. Galac-**

tosemia, que se caracteriza por la presencia de una hepatitis colestásica, hepatomegalia, cataratas, fallo de medro y un síndrome de Fanconi con cuerpos reductores (galactosuria); la **tirosinemia tipo 1**, que asocia principalmente un fallo hepático, y el **síndrome de Fanconi-Bickel**, que se caracteriza por la asociación de una glucogenosis hepatorenal, con hipergalactosemia, hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial, con intensa glucosuria. La **cistinosis** no suele presentarse en el periodo neonatal, aunque la acumulación de cistina ya se produce en periodo prenatal.

- **Disrupción del aporte energético a las células del túbulo proximal: enfermedades mitocondriales.** Las manifestaciones renales de las enfermedades mitocondriales son muy heterogéneas, aunque el síndrome de Fanconi se ha descrito principalmente en el síndrome de Kearns-Sayre y el síndrome de GRACILE (retraso en el crecimiento, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, lactacidosis y muerte prematura). Otras manifestaciones de enfermedades mitocondriales en el periodo neonatal son acidosis tubular renal, síndrome *Bartter-like*, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico y nefrocalcinosis.
- **Alteraciones en el sistema de transporte endolisosomal e intracelular: síndrome de Lowe.** El síndrome de Lowe se caracteriza en el periodo prenatal por la presencia de cataratas y elevación de la α -fetoproteína y en el periodo neonatal por una hipotonía muscular con abolición de los reflejos de los tendones profundos, una elevación de la CPK y la LDH y una proteinuria de bajo peso molecular. El síndrome de Fanconi se

desarrolla habitualmente entre el mes y los 3 meses. Un trastorno infrecuente es la **artrogriposis-disfunción renal-colestasis (ARC)**, un trastorno multisistémico caracterizado por artrogriposis neurógena múltiple congénita, disfunción tubular renal y colestasis neonatal con una actividad baja de gamma glutamil transpeptidasa en suero.

- La presencia de fallo de medro con poliuria intensa, deshidratación, hiperelectrolitemia (cloro, sodio y urea) e hipostenuria (densidad urinaria: 1001-1005) en un neonato nos obliga a descartar una **diabetes insípida nefrogénica**. La forma más frecuente (90% de los casos) es recesiva ligada a X (mutaciones en el gen del receptor V2R) y por tanto de presentación en varones, pero existe una forma por afectación en el gen de la acuoporina 2, de herencia autosómica recesiva y, por tanto, con posible aparición en niñas. Sus manifestaciones son infrecuentes en el periodo neonatal por la escasa carga renal de solutos de la lactancia materna. La poliuria en ocasiones pasa inadvertida y el recién nacido manifiesta síntomas de irritabilidad con vómitos, anorexia, estreñimiento y fiebres de causa inexplicable. Pueden asociar un leve retraso psicomotor y excepcionalmente se detectan calcificaciones cerebrales. La administración de vasopresina no afecta al volumen ni a la concentración urinaria. Para disminuir la poliuria debe hacerse una restricción relativa del aporte de sodio, teniendo en cuenta que este es necesario para el crecimiento, así como la administración de diuréticos como la hidrocortiazida con amilorida (2-4 y 0,3 mg/kg/día, respectivamente). Se requiere ofrecer constantemente agua e incluso su administración continua con sonda nasogástrica.

8. GLOMERULOPATÍAS EN EL PERIODO NEONATAL

Las glomerulopatías en el periodo neonatal son extremadamente infrecuentes. No obstante, es importante mencionar el **síndrome nefrótico congénito** que se presenta en los primeros tres meses de vida con proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edemas. Prenatalmente se caracteriza por una elevación sérica de la α -fetoproteína materna, una placenta aumentada de tamaño (peso placenta/peso recién nacido >25%), oligohidramnios y prematuridad. El diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico congénito es amplio e incluye trastornos genéticos que afectan a las proteínas estructurales o de señalización de los podocitos (**Tabla 5**) así como infecciones congénitas como el citomegalovirus, toxoplasma, sífilis y rubeola. Otros trastornos menos frecuentes que lo pueden ocasionar son síndrome de Lowe, enfermedades mitocondriales, trastornos congénitos de la

glicosilación tipo 1 y enfermedad de depósito de ácido siálico.

El tratamiento inmunosupresor no es útil en el síndrome nefrótico congénito, exceptuando algunos pacientes con mutación en el gen *PLCE1*. El tratamiento inicial es de soporte con la infusión intravenosa de albúmina y diuréticos de asa hasta indicar el trasplante renal. Algunos pacientes pueden reducir la proteinuria con indometacina o captopril. La nefrectomía bilateral está indicada previa al trasplante o cuando no se puede manejar con tratamiento conservador.

El **síndrome nefrótico** se manifiesta en el periodo neonatal con hematuria, proteinuria, hipertensión, edema e insuficiencia renal. Las causas más frecuentes son enfermedades sistémicas (síndrome hemolítico urémico atípico), infecciones congénitas (sífilis y VHB) y transferencia transplacentaria pasiva de ciertos anticuerpos maternos (anticuerpos anti-Ro y anti-La maternos).

Tabla 5. Síndrome nefrótico congénito

Gen	Enfermedad	Manifestaciones/Histología
<i>NPHS1</i> (Nefrina)	Síndrome nefrótico tipo finlandés	Cambios mínimos con dilatación radial tubuloproximal
<i>NPHS2</i> (Podocina)	Síndrome nefrótico congénito	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
<i>WT1</i> (gen supresor del tumor Wilms 1)	Síndrome de Denys-Drash	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudohermafroditismo masculino o genitales ambiguos • Tumor de Wilms • Esclerosis mesangial difusa
<i>LAMB2</i> (laminin β 2)	Síndrome de Pierson	<ul style="list-style-type: none"> • Microcoria • Retraso psicomotor • Esclerosis mesangial difusa
<i>PLCE1</i> (<i>NPHS3</i>)	Síndrome nefrótico congénito no sindrómico	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis mesangial difusa • Respuesta inmunosupresores

9. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE INICIO EN EL PERIODO NEONATAL

Las anomalías estructurales, asociadas o no a uropatías, son la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia. Muchos de estos niños van a encontrarse ya en situación de insuficiencia renal, más o menos grave, al nacimiento. El manejo de estos niños es distinto al de aquellos con DRA, ya que el objetivo no es revertir el proceso, sino evitar o corregir aquellas situaciones agudas que puedan acelerar la progresión de la enfermedad renal.

El diagnóstico suele ser prenatal. Si se sospecha una uropatía, será necesaria una valoración urológica precoz por si se precisa alguna actuación urgente (sondaje vesical, ureterostomía, pieloplastia...).

Desde el punto de vista nefrológico, los análisis iniciales muestran un ascenso de la creatinina similar a la que ocurre en el DRA, ya que los primeros valores serán los maternos y luego irán aumentando hasta estabilizarse en su valor real. Estos niños suelen ser muy poliúricos y tienen un alto riesgo de deshidratación que empeoraría su situación basal. Con frecuencia tienen acidosis y una pérdida salina que es importante corregir para conseguir un adecuado crecimiento. Asegurar una adecuada nutrición desde el primer momento es una prioridad; la lactancia materna es siempre el alimento de elección y debe intentar mantenerse. En los casos más graves en los que no es posible un aporte adecuado por vía oral, la nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía debe considerarse precozmente.

Dado que la mayoría son poliúricos, es raro que un RN no pueda ser manejado conservadoramente durante el periodo neonatal, aunque

tenga FG muy bajos. Si se precisa un tratamiento sustitutivo crónico este debe ser valorado e iniciado en un centro con experiencia.

Hasta hace poco tiempo, no se consideraba ética la posibilidad de iniciar una diálisis crónica en un neonato. En los últimos años, diversos estudios muestran que, aunque la mortalidad es hasta cuatro veces mayor que la de los niños que inician diálisis con más de 1 año de vida, no hay claras diferencias entre iniciarla con <1 mes o con >1 mes y <1 año, con resultados bastante buenos en lo que se refiere a crecimiento, desarrollo psicomotor y resultados posteriores del futuro trasplante. El factor de peor pronóstico en estos niños no parece ser la edad a la que inician diálisis, sino la comorbilidad asociada. A pesar de todo, la decisión es difícil y debe ser consensuada con la familia, valorando cuidadosamente cada situación y haciendo hincapié en las dificultades y en la dedicación familiar, tanto física como emocional, que va a precisar el niño, sobre todo durante los primeros años.

En cuanto a la técnica sustitutiva, la diálisis peritoneal (DP) es de elección; podrá ser automática, con volúmenes tan bajos como de 60 ml, y permitirá los intercambios rápidos y cortos que generalmente son necesarios. La hemodiálisis es técnicamente posible, pero como tratamiento crónico tiene muchos inconvenientes (mala tolerancia hemodinámica, alto porcentaje de infecciones y complicaciones vasculares, dependencia del hospital...), por lo que se reservará para periodos cortos en los que por alguna razón no pueda usarse la DP. El trasplante renal será la técnica de elección futura, pero habrá que esperar a que el niño alcance un peso y un desarrollo vascular adecuado y a que esté correctamente vacunado; en general, en la mayoría de los centros no se trasplanta hasta que el niño es >1 año y >10 kg.

10. SEGUIMIENTO NEFROLÓGICO EN RECIÉN NACIDOS DE RIESGO

Algunas situaciones, como el crecimiento intrauterino retardado, la prematuridad extrema, el daño renal agudo o la trombosis de vasos renales requieren un seguimiento a largo plazo, no solamente para valorar el desarrollo estructural y funcional de los riñones, sino para tratar de evitar situaciones de riesgo, como la derivada del excesivo incremento de peso, que puede favorecer la descompensación renal y el desarrollo del denominado síndrome metabólico. La reducción del número de nefronas junto a la disfunción de la autorregulación hace que exista una hiperfiltración y un ligero aumento de la TA, que puede incluso cursar con aumento del FG durante los primeros años, pero que puede seguirse de una tendencia a presentar HTA y disminución del FG por glomerulosclerosis cuando aumenta la masa corporal, especialmente durante la adolescencia. El incremento de los índices urinarios prot/Cr o MAO/Cr durante los primeros años de vida tiene importante valor predictivo.

Especial vigilancia se debe mantener en casos de ausencia o anulación funcional de un riñón (agenesia, riñón multiquístico...) dada la relativa frecuencia de anomalías urológicas o de alteración del otro riñón, sin olvidar la valoración de los genitales internos en las niñas (síndrome de Rokitsansky-Mayer). La observación de crecimiento y comportamiento funcional vicariantes serán tranquilizadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allegaert K, Mekahli D, Van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J*

- Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(15):1833-1838.
2. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):17-28,vii.
3. De Matteis MA, Staiano, L Emma F, Devuyt O. The 5-phosphatase OCRL in Lowe syndrome and Dent disease 2. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):455-470.
4. Finsterer J, Scorza F. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders (review). *Biomed Rep.* 2017:487-494.
5. Flynn JT. Neonatal Hypertension: diagnosis and management. En: Polin R (ed.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte physiology.* 2.ª edición. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2010.
6. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, *et al.* Consensus expert recommendations for diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr.* 2014;165(3):611-617.
7. Khare A, Krishnappa V, Kumar D, Raina R. Neonatal renal cystic diseases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(21):2923-2929.
8. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM; American College of Chest Physicians; *et al.* Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9.ª edición. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl): e737S-801S.
9. Rees L. Management of the neonate with chronic renal failure. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13:181-188.
10. Resontoc LPR, Yap HK. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:907-915.

11. Rheault, M. Nephrotic and Nephritic Syndrome in the Newborn. *Clin Perinatol.* 2014;41:605-608.
12. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):221-230.
13. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, *et al.* Neonatal Acute Injury. *Pediatrics.* 2015;136:e463-e473.
14. Starr MC, Flynn JT. Neonatal hypertension: cases, causes and clinical approach. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:787-799.
15. Zelikovic I. Hereditary tubulopathies. En: Oh W, Guignard JP, Baumgart S. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies.* 2.ª edición. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2012. p. 305-334.
16. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ; European Paediatric Dialysis Working Group. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1739-1748.

Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas

Leire Madariaga Domínguez⁽¹⁾, Flor Ángel Ordóñez Álvarez⁽²⁾

⁽¹⁾Nefrología Infantil. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao

⁽²⁾Nefrología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez F Á. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:253-70.



RESUMEN

Las malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) son una de las anomalías más frecuentemente identificadas en ecografía prenatal y la causa principal de enfermedad renal terminal en la infancia. Aunque en su génesis están implicados múltiples factores etiológicos, un pequeño porcentaje aparece como consecuencia directa de mutaciones en genes que controlan el desarrollo embrionario renal. Las dilataciones de la vía urinaria suponen el grupo más numeroso de estas anomalías y su gravedad es muy variable. Estas malformaciones suelen ser visualizadas ya en la ecografía prenatal, particularmente a partir del segundo trimestre de gestación. El estudio posnatal debe hacerse en todos los casos para confirmar los hallazgos, y es urgente en aquellos con historia antenatal de oligoamnios, sospecha de malignidad u obstrucción del tracto urinario bajo. En el resto de los pacientes puede realizarse de forma ambulatoria programada a partir de las 72 horas de vida. El pronóstico de las anomalías renales congénitas está condicionado fundamentalmente por el número de nefronas funcionantes presentes al nacimiento, que dictaminará el tiempo de supervivencia renal a largo plazo. El seguimiento clínico a largo plazo de estos pacientes debe incluir el despistaje de hipertensión arterial, proteinuria y, en casos seleccionados, deterioro primario de la función renal. El control evolutivo a largo plazo de los pacientes con un riñón único funcional debe contemplar el crecimiento compensador del riñón sano en relación con valores normales estandarizados.

Palabras clave: malformación renal, dilatación congénita de vía urinaria, CAKUT, ecografía renal.

Management of antenatally detected congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Obstructive uropathies

ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract or CAKUT are one of the most frequent abnormalities identified in prenatal ultrasound and the main cause of end-stage kidney disease in childhood. Although multiple etiological factors are involved in its genesis, a small percentage appears as a direct consequence of mutations in genes that control embryonic kidney development. Urinary tract dilations represent the largest group of these anomalies, and their severity is highly variable. These malformations are usually visualized already on prenatal ultrasound, particularly from the second trimester of pregnancy. The postnatal study should be done in all cases to confirm these findings, being urgent in those with an antenatal history of oligoamnios, suspicion of malignancy or obstruction of the lower urinary tract. In the rest of patients, it can be performed on a scheduled outpatient basis after 72 hours of life. The prognosis of congenital renal anomalies is especially conditioned by the number of functioning nephrons present at birth, which will dictate the long-term renal survival time. Long-term clinical follow-up of these patients should include screening for arterial hypertension, proteinuria, and, in selected cases, primary impairment of renal function. Long-term evolutionary control of those cases with a single functioning kidney should consider the compensatory growth of the healthy kidney in relation to standardized normal values.

Key words: kidney malformation, congenital urinary tract dilation, CAKUT, kidney ultrasound.

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN DE CAKUT

Las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario o CAKUT, del acrónimo inglés para *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, son un grupo heterogéneo de malformaciones secundarias a un proceso anormal en el desarrollo embrionario del sistema renal. Representan el 15-20% de las anomalías halladas en la ecografía prenatal, con una tasa global de 0,3-1,3 por cada 1000 recién nacidos. Existe un amplio espectro de gravedad entre las CAKUT, con un papel determinante en el 40-50% de los casos de enfermedad renal crónica (ERC) en la edad pediátrica, cercana al 60% en los registros

españoles (REPIR 2). Además, en un 30% de los casos se asocian a otras anomalías congénitas, que pueden agravar aún más el cuadro clínico.

Estas anomalías renales congénitas o CAKUT incluyen, fundamentalmente, anomalías en el desarrollo del sistema colector urinario, en la migración renal o en el desarrollo del parénquima renal, y frecuentemente coexisten en un mismo paciente. La mayor o menor gravedad de dichas malformaciones está condicionada por el número de nefronas funcionantes presentes al nacimiento, que dictaminará el tiempo de supervivencia de la funcionalidad renal. Según la teoría de la hiperfiltración de Brenner, desarro-

llada en la década de 1980 y probada en animales, cuando hay una disminución de la masa renal funcional se produce una hiperfiltración glomerular compensatoria. El aumento del tamaño glomerular deriva con el tiempo en una glomerulosclerosis y pérdida progresiva de nefronas, que no se regeneran. Este fenómeno de glomerulosclerosis progresiva se puede traducir clínicamente en la aparición a largo plazo de hipertensión arterial, proteinuria, disminución de la capacidad de concentración urinaria y deterioro progresivo de la función renal.

El gran desarrollo en las últimas décadas de la ecografía como herramienta diagnóstica de malformaciones en etapa prenatal ha permitido no solo la detección de la mayoría de las anomalías renales antes del nacimiento, sino también la posibilidad de valorar la función renal y ofrecer en algunos casos un tratamiento precoz que evita mayores complicaciones. En contrapartida, la capacidad de la ecografía prenatal para establecer un pronóstico certero de la función renal a medio y largo plazo es limitada y se basa en indicadores indirectos dependientes del observador o con una concordancia incompleta en los diversos estudios.

2. ETIOLOGÍA DE LAS CAKUT

El amplio espectro fenotípico de las CAKUT indica que se trata de un proceso complejo que depende de la interacción de numerosos factores, especialmente genéticos y ambientales. De forma global, se explica la aparición de estas malformaciones congénitas del sistema renal por tres factores que no se excluyen mutuamente, sino que probablemente concurren como causa de CAKUT: una obstrucción del tracto urinario temprana en la formación renal (estudios reali-

zados en ratas avalan esta teoría), una anomalía global en el desarrollo embrionario renal secundario a mutaciones en los genes que lo controlan y la presencia de alteraciones en el medio embrionario secundarias a sustancias teratógenas o anomalías en la alimentación materna. Como ejemplo de esto último, la diabetes *mellitus* mal controlada en la madre durante el embarazo es un factor conocido de desarrollo de anomalías congénitas, particularmente a nivel renal.

En cuanto a los factores genéticos, se ha demostrado una clara agregación familiar en la aparición de anomalías renales congénitas, lo que sugiere la presencia de alteraciones genéticas heredadas. Así, en diferentes estudios se demuestra un 10-20% de agregación familiar en las CAKUT. Apoyando también la etiología genética de las CAKUT, las malformaciones renales pueden formar parte de síndromes determinados secundarios a mutaciones de genes o a cromosopatías. Por ejemplo, el síndrome de Turner y el síndrome de Down se asocian con frecuencia a la aparición de malformaciones diversas a nivel renal.

En los últimos años se han descrito multitud de genes que controlan el desarrollo embrionario renal, cuyas mutaciones dan lugar a anomalías renales congénitas aisladas o forman parte de ciertos síndromes. Estos genes codifican factores de transcripción y otras proteínas reguladoras que se expresan en diferentes tejidos durante el desarrollo embrionario. La penetrancia de estas mutaciones suele ser incompleta y el fenotipo resultante muy variable, incluso dentro de la misma familia. La frecuencia de estas patologías no es desdeñable teniendo en cuenta la alta prevalencia de las anomalías renales congénitas y la gravedad de algunas de ellas. Como ejemplo de esto, en el estudio

ESCAPE publicado en 2006 por Weber *et al.*, con 100 niños con hipoplasia-displasia renal aislada, se evaluó la prevalencia de mutaciones en los genes de desarrollo renal *HNF1B*, *PAX2*, *EYA1* y *SALL1* y se hallaron mutaciones en 18 casos (18%). La mitad de ellos tenía una anomalía renal aislada y la otra mitad tenía otros síntomas asociados. Posteriormente, en el estudio de Hwang *et al.* (2014), con 749 individuos con CAKUT provenientes de 650 familias, el análisis de 17 genes de desarrollo renal conocidos detectó mutaciones en un 6% de las familias, que correspondían fundamentalmente a los genes *HNF1B*, *PAX2* y *SALL1*. Por otra parte, el 10-15% de pacientes con CAKUT presentan variaciones en el número de copias (CNV), que explicarían el desarrollo de anomalías renales asociadas a otras alteraciones congénitas.

3. VALOR DE LA ECOGRAFÍA PRENATAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS CAKUT Y EN EL PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL. SIGNOS ECOGRÁFICOS DE GRAVEDAD

La ecografía prenatal es una herramienta muy útil en el diagnóstico de las malformaciones fetales y en la valoración pronóstica de la función renal. Aunque se pueden visualizar ya los riñones y la vejiga en un feto normal en el primer trimestre, la ecografía prenatal es más informativa a partir del segundo trimestre de la gestación. Además de la valoración de la morfología de los riñones y el tracto urinario, la ecografía permite la evaluación de la cantidad de líquido amniótico, indicador importante de la funcionalidad renal. Algunas anomalías congénitas renales, sin embargo, no se aprecian ecográficamente hasta el tercer trimestre de gestación, por lo que la ecografía habitualmente realizada a las 30-32 semanas es fundamental en este contexto.

Los principales marcadores pronósticos de la funcionalidad renal en la ecografía prenatal son los siguientes:

- **Ecogenicidad renal.** En una ecografía renal normal el parénquima renal debe ser hipoeogénico respecto al parénquima hepático. En el contexto de las malformaciones renales, la hiperecogenicidad del parénquima renal es un signo de displasia renal, que puede incluir quistes a nivel microscópico.
- **Diferenciación cortico-medular.** La pérdida de la diferencia de la ecogenicidad entre la corteza y la médula renal es igualmente un signo de falta de diferenciación tisular o displasia renal.
- **Dilatación de vías urinarias.** La visualización de los uréteres y de la pelvis renal en la ecografía prenatal es un signo de dilatación de la vía urinaria. Es importante la clasificación de estas dilataciones, ya que, a mayor gravedad de estas, mayor es la probabilidad de que exista una obstrucción en algún nivel del tracto urinario, bien a nivel ureteral o bien a nivel uretral.
- **Unilateralidad o bilateralidad de la lesión.** Es uno de los marcadores más importantes del pronóstico de la función renal, ya que las anomalías congénitas que afectan únicamente a uno de los dos riñones no suelen afectar gravemente la función renal. Sin embargo, el pronóstico renal es mucho más peyorativo en aquellas patologías bilaterales graves.
- **Cantidad de líquido amniótico.** La cantidad de líquido amniótico en la ecografía prenatal es uno de los marcadores pronósticos de la función renal más utilizados. Ya a partir

del segundo trimestre, casi todo el líquido amniótico es orina fetal, por lo que su disminución o ausencia, descartada la pérdida de líquido, indica una disfunción renal. La ausencia de líquido amniótico o anamnios se produce en las patologías renales graves como displasias graves o agenesias bilaterales. El anamnios mantenido da lugar a lo que se conoce como el síndrome de Potter, con hipoplasia pulmonar, artrogriposis y facies peculiar, y produce generalmente la muerte fetal perinatal debido a la hipoplasia pulmonar. La disminución de la cantidad normal de líquido amniótico (oligoamnios) en este contexto es un indicador de disfunción renal variable, con una correlación no siempre lineal con el grado de afectación renal, pero la normalidad de volumen amniótico no garantiza una función renal normal.

Se han utilizado, además, algunos parámetros bioquímicos para valorar la función renal. Fisiológicamente, la función reabsortiva tubular fetal aumenta con la edad gestacional. Como resultado, los niveles urinarios fetales de sodio y cloro determinados en líquido amniótico disminuyen, mientras que se incrementa la osmolalidad. La displasia renal bilateral o las uropatías obstructivas bilaterales graves en fetos muestran una afectación característica de esta función tubular, de forma que los signos bioquímicos urinarios más destacables de deterioro de la función renal fetal son altas concentraciones de sodio y potasio (>90 mmol/l) y bajas osmolalidades (<210 mOsm/kg). Las determinaciones en sangre fetal no son habitualmente utilizadas en la práctica clínica como consecuencia del riesgo asociado a su obtención. En la **Tabla 1** se resumen los indicadores prenatales de mal pronóstico en las anomalías renales congénitas.

Tabla 1. Indicadores prenatales de mal pronóstico en las anomalías renales congénitas

Disminución grave o ausencia de líquido amniótico
Aumento de la $\beta 2$ microglobulina o cistatina C en sangre fetal
Niveles elevados de sodio y potasio y descenso de la osmolalidad en líquido amniótico
Pérdida de diferenciación cortico-medular renal
Hiperecogenicidad renal
Dilatación grave de vías urinarias
Afectación renal bilateral

4. CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SISTEMA RENAL

Las CAKUT tradicionalmente se han clasificado en anomalías del parénquima renal, anomalías de la migración embrionaria renal y anomalías del sistema colector renal (**Tabla 2**). Esta es una clasificación más bien teórica, ya que en la realidad estas patologías frecuentemente

Tabla 2. Clasificación de las principales anomalías congénitas del riñón y tracto urinario

Anomalías del parénquima renal
Displasia renal
Displasia renal multiquistica
Hipoplasia renal
Agenesia renal
Anomalías de la migración embrionaria renal
Ectopia renal
Riñón en herradura
Anomalías del sistema colector renal
Duplicación renal
Reflujo vesicoureteral
Estenosis ureteral
Extrofia vesical
Válvulas de uretra posterior

coexisten en un mismo paciente. Las anomalías renales congénitas más frecuentes de cada grupo son las siguientes:

4.1. Anomalías del parénquima renal

- **Displasia renal.** Es un término anatomopatológico que hace referencia al desarrollo aberrante del mesénquima metanefrogénico, con una profunda disrupción del patrón normal de tejido renal, y que puede ser de gravedad muy variable, con afectación mayor o menor de la función renal, dependiendo del número de nefronas funcionantes. La displasia renal más extrema es la **displasia multiquistica**, donde el parénquima renal está completamente sustituido por quistes de diverso tamaño, que le dan al riñón un aspecto macroscópico de racimo de uvas. Dichos quistes no son comunicantes entre sí, lo cual lo distingue del riñón hidronefrótico. Microscópicamente, está formado por tejido mesenquimal indiferenciado, túbulos inmaduros y tejido anormalmente diferenciado (por ejemplo, tejido cartilaginoso). Se trata de un riñón no funcional, que suele acompañarse de uréteres atrésicos o poco desarrollados y que tiende a involucionar en los primeros meses o años de la vida. Hasta en 1/3 de los casos, el riñón contralateral tiene algún grado de displasia o reflujo vesicoureteral (RVU), por lo que es importante su valoración evolutiva. La **displasia quística bilateral** a menudo aparece en el contexto de mutaciones de los mencionados genes de desarrollo renal y de otros genes. La causa más frecuente de aparición de quistes en ambos riñones es la enfermedad poliquística renal, que se estudiará en otro capítulo de estos protocolos. Aquella forma parte de las llamadas ciliopatías, enfermedades secundarias a anomalías en el cilio primario y que guardan estrecha relación etiopatogénica con las CAKUT. Aparte de la enfermedad poliquística renal, la displasia quística bilateral es, con frecuencia, secundaria a mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción *HNF1B*, implicado en el desarrollo renal embrionario. Dichas mutaciones producen el **síndrome quistes renales y diabetes**, en el que pueden aparecer, asociadas a las anomalías renales, diabetes de inicio en el adulto joven tipo MODY, malformaciones genitales y pancreáticas, elevación de enzimas hepáticas o colestasis, hipomagnesemia e hiperuricemia.
- **Hipoplasia renal.** Hace referencia a la presencia de un número disminuido de nefronas normales. Macroscópicamente, se trata de un riñón de tamaño menor que lo normal. En la práctica, a menudo aparecen ambos fenómenos de displasia e hipoplasia en un solo riñón, utilizándose con más frecuencia el término **hipodisplasia renal**. La hipoplasia renal aparece además con frecuencia en otros síndromes secundarios a mutaciones en genes de desarrollo renal. Así, en el **síndrome riñón-coloboma**, secundario a mutaciones en el gen *PAX2*, aparecen asociados una hipoplasia renal de grado variable y la presencia de colobomas oculares. En el **síndrome braquio-oto-renal** o BOR, secundario a mutaciones en los genes *EYA1* y *SIX1*, la hipoplasia renal asocia a menudo un RVU y aparecen además anomalías en los pabellones auditivos, sordera neurosensorial y fístulas branquiales.
- **Agenesia renal.** Supone la ausencia de riñón y de uréter debido a una anomalía en los

inicios del desarrollo embrionario renal. La forma unilateral es mucho más frecuente y asocia a menudo malformaciones genitales. La hipertrofia compensadora del riñón contralateral marcará la normalidad de la función renal. La forma bilateral es mucho más rara y cursa con un oligoamnios grave y muerte perinatal en la mayoría de los casos. Las mutaciones en genes de desarrollo renal implicados en las primeras fases de la interacción entre la yema ureteral y el mesénquima metanefrogénico, como son los genes *RET* o *GDNF*, pueden explicar la aparición esporádica de las agencias bilaterales, como se demuestra en los estudios con ratas.

4.2. Anomalías de la migración embrionaria renal

- **Ectopia renal.** Durante la embriogénesis, los riñones ascienden desde la pelvis hasta la fosa renal en la cavidad retroperitoneal. Cuando esta migración no se produce correctamente, el riñón queda alojado en la zona pélvica, dando lugar a una ectopia renal; raramente, puede aparecer alojado en el tórax. Se trata de riñones generalmente más pequeños, hipofuncionantes y que asocian con frecuencia otras complicaciones como RVU, obstrucciones ureterales o anomalías genitales. La ectopia puede ser simple o cruzada dependiendo de si el riñón ectópico está alojado en el mismo lado que su origen o en el lado contralateral, respectivamente.
- **Anomalías de fusión renal.** El **riñón en herradura** es la anomalía de fusión más frecuentemente hallada. Se trata de una ectopia renal bilateral con fusión de uno de los polos

de ambos riñones en la línea media, dando el aspecto macroscópico de herradura. Frecuentemente aparecen asociados a esta patología un RVU, anomalías vasculares renales o estenosis ureterales. Además, el riñón en herradura aparece con frecuencia asociado a cromosopatías, particularmente al síndrome de Turner.

4.3. Anomalías del sistema colector renal

Estas anomalías pueden aparecer a nivel ureteral, en la vejiga, o a nivel uretral. Frecuentemente aparecen asociadas entre sí y con otras anomalías renales.

- Malformaciones ureterales:
 - **Duplicación renal.** Se produce por una duplicación de la yema ureteral en el inicio de la embriogénesis renal. Es una de las anomalías congénitas renales más frecuentes en la población general y, en muchos casos, completamente asintomática y descubierta como hallazgo casual en una ecografía. La duplicación renal es incompleta cuando ambos uréteres duplicados abocan en uno solo antes de llegar a la vejiga. Esta es la forma más frecuente y generalmente asintomática. En la duplicación renal completa, ambos uréteres abocan por separado en la vejiga, y habitualmente es el uréter procedente del sistema renal superior el que aboca de forma ectópica en la vejiga, dando lugar a complicaciones como el RVU o la obstrucción ureteral.
 - **Reflujo vesicoureteral.** Es la anomalía renal congénita más frecuente y se debe al paso retrógrado de orina desde la vejiga

hacia los uréteres. Se trata con detalle en otro capítulo.

– **Estenosis ureteral.** Aparecen habitualmente en la unión pieloureteral o en la unión ureterovesical y producen hidronefrosis grave. Dan lugar a complicaciones secundarias al proceso obstructivo, principalmente infecciones y deterioro progresivo de la función renal.

- Malformaciones vesicales:

– **Extrofia vesical.** Es una malformación grave debida a un defecto en el desarrollo de la pared abdominal que deja al descubierto una vejiga abierta hacia el exterior. En sus formas más graves se acompaña de anomalías genitales, epispadias y anomalías intestinales.

- Malformaciones uretrales:

- **Válvulas de uretra posterior.** Se deben a la aparición de unos pliegues membranosos en la uretra posterior que producen una obstrucción secundaria al flujo urinario. Aparece únicamente en varones y es una de las patologías obstructivas congénitas más graves. Prenatalmente, se observa típicamente una vejiga dilatada con una hidronefrosis bilateral grave como signo de obstrucción baja del sistema urinario. El pronóstico viene marcado en mayor medida por el grado de displasia renal que suele acompañar a esta patología, que aparece desde las primeras etapas del desarrollo renal debido a la obstrucción al flujo urinario. Aunque se han intentado técnicas de interven-

ción quirúrgica intraútero para evitar la obstrucción urinaria, el pronóstico no mejora ostensiblemente debido a la displasia renal presente ya en el momento de la intervención.

5. VALORACIÓN POSNATAL DE LAS MALFORMACIONES RENALES. PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

La valoración posnatal inicial de las malformaciones renales detectadas prenatalmente debe basarse en una detallada historia clínica, que incluya la historia materna y gestacional, y en un cuidadoso examen físico que descarte la presencia de anomalías extrarrenales asociadas en cuadros sindrómicos o estigmas anatómicos con riesgo de malformaciones renales (arteria umbilical única, malformaciones de pabellón auditivo, etc.). Posteriormente debe considerarse la indicación de estudios adicionales de imagen y la estimación, en casos seleccionados, de la función renal.

Comenzando por este segundo aspecto, dadas las dificultades técnicas inherentes a la recogida de orina de 24 horas y a la determinación de otros marcadores (inulina, cistatina C) en esta población, recién nacidos y lactantes por lo general, la creatinina sérica supone el método de estimación de función renal más empleado en la clínica. Debe considerarse únicamente en casos con datos de afectación renal bilateral o en riñones únicos con otros signos patológicos, y debe tenerse en cuenta que la creatinina sérica en las primeras 24 horas es similar a la de la madre y que disminuye a los valores normales a la semana de vida en los recién nacidos a término y a las 2 o 3 semanas en prematuros.

Por lo que respecta a la evaluación mediante pruebas de imagen, el estudio de las malformaciones renales congénitas persigue tres objetivos principales:

- Confirmar el diagnóstico prenatal, descartando falsos positivos, hallazgos fisiológicos y anomalías de carácter transitorio.
- Diagnosticar precozmente causas subyacentes tratables, en especial si cursan con una dilatación de la vía urinaria secundaria a obstrucción de esta.
- Evaluar la funcionalidad renal, objetivo a considerar, por lo general, una vez obtenidos los dos anteriores.

Las técnicas posnatales de imagen empleadas son, enumeradas por un orden práctico, ecografía, ecocistografía o cistouretrografía miccional seriada (CUMS), y pruebas de medicina nuclear (gammagrafía renal DMSA y renograma diurético).

La ecografía prenatal ha modificado sensiblemente el manejo de las malformaciones renales congénitas, pero este continúa siendo complejo y, dada la heterogeneidad de las anomalías detectadas, no es fácilmente encasillable en una actitud simplificada y, menos aún, en unas normas e indicaciones rígidas. Dado lo poco invasiva de la prueba y la aceptable información anatómica que aporta, debe realizarse al menos un estudio ecográfico posnatal en todo lactante con el diagnóstico antenatal de malformación renal. En general, cuando exista certeza de una anomalía exclusivamente unilateral y se haya descartado la existencia de una masa de aspecto tumoral (en la mayoría de las ocasiones), no existe urgencia diagnós-

tica, por lo que se recomienda la realización de la primera ecografía posnatal después de las primeras 48 horas de vida. Queda por determinar en este punto la consideración paralela respecto a la no realización del estudio ecográfico previo al alta hospitalaria y el riesgo de pérdida de seguimiento del paciente por posponer los estudios de imagen. Por el contrario, en las malformaciones o masas renales con sospecha de malignidad y en la mayor parte de las bilaterales, especialmente si se sospecha una obstrucción de la vía urinaria baja (dilatación grave a nivel vesical, ureteral y renal), si tiene historia antenatal de oligoamnios o en riñones únicos gravemente dilatados parece prudente realizar una valoración en las primeras 24 horas de vida por el riesgo de deterioro agudo de la función renal.

La indicación del resto de pruebas diagnósticas utilizadas en el estudio de las malformaciones renales debe estar basada en los hallazgos ecográficos previos y en su evolución posterior. Sin entrar en detalles, dado que existe un capítulo específico sobre las técnicas de imagen en el estudio de enfermedades nefrológicas, la CUMS podría estar indicada en casos con sospecha de patología uretral en varones y en el estudio de la dilatación grave de la vía excretora, especialmente si se asocia con distensión vesical o engrosamiento de su pared. La gammagrafía renal DMSA mantiene su indicación en la confirmación de ausencia unilateral de captación renal (agenesia y riñón multiquístico) y en la valoración de la función renal diferencial, mientras que el renograma diurético forma parte del estudio de la vía urinaria dilatada con sospecha de obstrucción. Otras técnicas de imagen (RNM, TAC, urografía, etc.) quedan reservadas para casos seleccionados o complejos desde el punto de vista diagnóstico.

Finalmente, dadas las limitaciones generales en la identificación genética, el pobre rendimiento y la complejidad molecular de las malformaciones renales congénitas (alto porcentaje de mutaciones *de novo*, expresividad y penetrancia muy variables) no parece claro el beneficio de ofrecer pruebas genéticas sistemáticas a los pacientes con este tipo de anomalías.

6. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Hablando desde un punto de vista general, las malformaciones renales detectadas antenatalmente tienen trascendencia clínica característica por diferentes razones. En primer lugar, porque pueden estar asociadas con un desarrollo y función renal anormales ya presentes desde el nacimiento y, por tanto, relacionados con un daño renal intraútero no prevenible. En segundo lugar, aunque algunas malformaciones renales son totalmente asintomáticas y se detectan de forma casual, en muchas ocasiones pueden asociarse a complicaciones locales, principalmente infección del tracto urinario, dolor, urolitiasis, hematuria, degeneración maligna, etc. Además, este tipo de anomalías puede estar relacionado con obstrucción de la vía urinaria, un factor altamente perjudicial sobre la función renal sin un manejo adecuado.

Entre las complicaciones sistémicas relacionadas con las malformaciones renales congénitas se encuentra también la enfermedad renal crónica, especialmente presente en entidades malformativas bilaterales (o unilaterales sobre un riñón único) que asocian componente obstructivo o algún grado de hipoplasia o displasia del tejido renal. Como en otras patologías renales, la proteinuria parece suponer el factor patogénico de progresión más vinculado con la disfunción renal

asociada a las malformaciones y su despistaje debe ser obligado en el seguimiento de estas.

Los pediatras deben tener presentes estos riesgos para tratar de identificarlos precozmente y así minimizar el daño renal en la etapa posnatal, el objetivo principal en la actuación sobre este tipo de patologías. No obstante, el conocimiento patogénico más profundo y la evolución clínica previsible de algunas anomalías concretas, especialmente el RVU, ha permitido obtener conclusiones que nos han hecho ser cautos en el manejo y pronóstico de estos pacientes. Sin entrar en otras apreciaciones, actualmente existen dudas relacionadas con el papel del tratamiento activo que podemos ofrecer y su eficacia real sobre la función renal a largo plazo, ya que el daño renal ya está establecido prenatalmente en muchos de los casos.

En el contexto global de las malformaciones renales congénitas, las particularidades y complicaciones clínicas comentadas previamente sugieren que aquellas deben ser controladas a largo plazo mediante tres herramientas básicas:

- Exploración física exhaustiva, encaminada a descartar hipertensión arterial y anomalías asociadas extrarrenales o genitourinarias menores que pueden comenzar a ser clínicamente aparentes con la edad.
- Pruebas de imagen adecuadas, habitualmente enfocadas a identificar precozmente complicaciones locales o cualquier grado de obstrucción subyacente en la vía urinaria.
- A través de estudios analíticos en sangre (al menos una creatinina plasmática cuando el paciente presenta malformaciones renales bilaterales o unilaterales sobre un riñón

único) y orina (especialmente, despistaje de proteinuria) que permitan valorar la función renal e instaurar un tratamiento precoz si este está indicado. Debe mencionarse también la posibilidad de alteraciones urinarias resultantes de la afectación tubulointersticial, tales como la disminución de la capacidad de concentración y acidificación urinarias, aunque generalmente no causan complicaciones clínicas relevantes.

A continuación, se comentan brevemente algunos aspectos de seguimiento de dos anomalías congénitas con características específicas: la agenesia renal y la displasia renal multiquistica. Las dilataciones de la vía urinaria se comentarán por separado.

Agenesia renal

Una vez completado su diagnóstico de certeza mediante los estudios oportunos (habitualmente, gammagrafía renal a partir del mes de vida), que confirman la ausencia de función y descartan la presencia de tejido renal funcional ectópico, desde el punto de vista nefrológico, la consideración fundamental es la valoración del tamaño del riñón contralateral, que debería desarrollar una hipertrofia compensadora desde los primeros meses de vida. A este respecto, existen valores de referencia pediátricos donde contrastar la respuesta compensadora esperable en casos con riñón único, pero puede utilizarse la fórmula $(0,4 \times \text{edad en años} + 7)$ como estimación para calcular la longitud teórica (en cm) esperable de riñones únicos. Si el crecimiento renal es adecuado durante el seguimiento del paciente, este podría ser seguido mediante controles ecográficos regulares hasta la finalización del crecimiento corporal (inicialmente cada 6-12 meses y

posteriormente cada 2-3 años), despistaje de proteinuria y determinación de tensión arterial. En caso contrario, sin hipertrofia compensadora, debería añadirse una valoración adicional (creatinina plasmática) a los controles previamente indicados. Su diagnóstico no debe limitar la realización de actividades deportivas habituales de la edad y su pronóstico a largo plazo es excelente si el riñón es de aspecto normal y muestra un carácter compensador.

Displasia renal multiquistica

Los comentarios referidos previamente para la agenesia renal pueden ser asumidos en el manejo de la displasia renal multiquistica. En general, se recomienda un manejo conservador en la displasia renal multiquistica si los riñones tienen un tamaño < 5 cm, si se constata involución progresiva y no causa problemas clínicos. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la ausencia ecográfica del riñón no asegura la desaparición del tejido displásico, por lo que el riesgo potencial de complicaciones puede persistir. La nefrectomía en la displasia renal multiquistica podría ser considerada en casos con hipertensión arterial no achacable a otro motivo o por la persistencia de riñones grandes (> 7 cm) sin involución tras un periodo prudente de observación (1-2 años). La asociación de esta entidad con riesgo de malignidad, clásicamente establecida, parece cada vez más en entredicho actualmente.

7. MANEJO DE LAS DILATACIONES DETECTADAS EN ECOGRAFÍA FETAL. UROPATÍAS OBSTRUCTIVAS

Un alto porcentaje de las malformaciones urinarias congénitas producen dilatación de la vía excretora. Estas dilataciones de la vía

urinaria constituyen el grupo más numeroso de anomalías nefrourológicas detectadas en el periodo antenatal y representan un amplio espectro de condiciones clínicas que varían desde fenómenos fisiológicos y transitorios (las más frecuentes) hasta malformaciones que traducen trastornos obstructivos graves (válvulas de uretra posterior, estenosis pieloureteral, ureterocele, etc.) o no obstructivos (RVU, megauréter, etc.) del tracto urinario superior o inferior.

7.1. Clasificación

Aun pudiendo estar presentes a cualquier nivel de la vía urinaria, las dilataciones detectadas a nivel del sistema colector renal (hidronefrosis) y uréter (ureterohidronefrosis) son las más frecuentes. Hasta la fecha, se han desarrollado tres sistemas de clasificación de las dilataciones fetales de la vía urinaria. Clásicamente, se utilizaba la clasificación de la Sociedad Internacional de Urología Fetal (SFU) para establecer el grado de gravedad de la dilatación de la vía urinaria (grados I al IV), basado en la dilatación de la pelvis renal, número de cálices dilatados y aspecto del parénquima renal. Posteriormente, la medición ecográfica del diámetro anteroposterior (DAP) máximo de la pelvis renal en un plano transversal a nivel del hilio renal desplazó la clasificación de la SFU, tanto por su mayor objetividad como por su menor complejidad. Aunque no existe consenso en un límite establecido de dilatación, se considera que una pelvis renal con un DAP menor de 4 y 7 mm en el segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente, sin evidencia de dilatación calicial o ureteral o signos de displasia renal u otras anomalías puede interpretarse como normal. Por el contrario, deben valorarse como

patológicas pelvis renales con un DAP de 4-6 y 7-9 (dilataciones leves), 7-10 y 10-15 (dilataciones moderadas) y >10 y >15 mm (dilataciones graves) en el segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente. El grado de dilatación de la pelvis renal se correlaciona de forma directa con la probabilidad de detectar patologías nefrourológicas significativas, y se estima el riesgo en el 10% para las dilataciones leves y cercanas al 90% para las >15 mm.

Recientemente, se ha establecido una nueva clasificación (UTD, Urinary Tract Dilation Classification System), basada en un documento de consenso multidisciplinar (radiólogos, urólogos y nefrólogos), que recomienda utilizar genéricamente la terminología de dilatación de la vía urinaria y evitar la denominación clásica de hidronefrosis o ectasia. La clasificación se apoya en seis datos ecográficos (DAP, dilatación calicial, grosor del parénquima renal, apariencia del parénquima renal, anomalías vesicales, alteraciones ureterales), con un dato adicional en la etapa prenatal (presencia o no de oligoamnios). Salvo por este último ítem, obviamente exclusivo del periodo prenatal (A), también puede utilizarse en el posnatal (P), y la gravedad de los hallazgos se gradúa según un sistema numérico de 1 (bajo riesgo), 2 (riesgo intermedio) y 3 (alto riesgo).

La clasificación pre- y posnatal de la dilatación del tracto urinario según este documento de consenso se recoge en las **Tablas 3 y 4**. Esta estratificación está basada en el hallazgo ecográfico más grave, de tal forma que en caso de no coincidencia entre los seis datos valorados priman los de mayor riesgo (por ejemplo, en un recién nacido con un DAP de bajo riesgo asociado, por ejemplo, a una dilatación calicial periférica, debe ser clasificada como UTD P2).

Tabla 3. Clasificación de la dilatación prenatal del tracto urinario (*Urinary Tract Dilation -UTD- Classification System*)

	Normal	UTD A1 (riesgo bajo)	UTD A2-3 (riesgo intermedio-alto)
DAP segundo trimestre EG	<4 mm	4 a <7 mm	≥7 mm
DAP tercer trimestre EG	<7 mm	7 a <10 mm	≥10 mm
Dilatación de cálices	No	No, o central	Periférica
Grosor parénquima	Normal	Normal	Anormal
Apariencia parénquima	Normal	Normal	Anormal
Uréteres	Normales	Normales	Anormales
Vejiga	Normal	Normal	Anormal
Oligoamnios	No	No	Sí

Tabla 4. Clasificación de la dilatación posnatal del tracto urinario (*Urinary Tract Dilation -UTD- Classification System*)

	Normal	UTD P1 (riesgo bajo)	UTD P2 (riesgo intermedio)	UTD P3 (riesgo alto)
DAP	<10 mm	10 a <15 mm	≥15 mm	≥15 mm
Dilatación de cálices	No	Central	Periférica	Periférica
Grosor parénquima	Normal	Normal	Normal	Anormal
Apariencia parénquima	Normal	Normal	Normal	Anormal
Uréteres	Normales	Normales	Anormales	Anormales
Vejiga	Normal	Normal	Normal	Anormal

7.2. Indicaciones de intervención antenatal

A la hora de valorar la posibilidad de algún tipo de actuación prenatal en las dilataciones de la vía urinaria debe considerarse previamente el diagnóstico etiológico (si es posible), la edad gestacional, su carácter unilateral o bilateral, el volumen de líquido amniótico y la presencia de otras anomalías malformativas o cromosómicas. Hasta la fecha, no existe una clara evidencia demostrada sobre el beneficio de la descompresión intraútero, respecto a la función renal y pulmonar, frente a la actuación en el periodo posnatal inmediato. Por tanto, el ma-

nejo expectante hasta el parto espontáneo, a término si es posible, supone la mejor opción para la inmensa mayoría de las dilataciones urológicas, incluyendo cualquier grado de gravedad en dilataciones unilaterales y aquellas de carácter bilateral en donde el volumen de líquido amniótico se mantiene dentro de límites normales. En el caso poco frecuente de un feto con dilatación bilateral y disminución del volumen amniótico deberá valorarse cada situación de forma especializada e individual, considerando la indicación, casi siempre excepcional, de inducción de parto prematuro o intervención quirúrgica fetal.

7.3. Manejo posnatal

7.3.1. Consideraciones iniciales

Además de un examen físico detallado, la evaluación posnatal de las dilataciones prenatales recae en la realización de los estudios de imagen encaminados a descartar una obstrucción del tracto urinario, RVU u otras anomalías asociadas, evitando pruebas diagnósticas innecesarias en pacientes con dilataciones fisiológicas o sin trascendencia clínica.

Después del parto deberá realizarse una detallada historia materna y una cuidadosa exploración física. Esta última debe incluir:

- Evaluación pulmonar, especialmente en fetos con oligohidramnios grave.
- Examen del abdomen para detectar la presencia de una masa que podría representar un riñón grande secundario a una uropatía obstructiva o displasia multiquistica, o una vejiga palpable en un varón sugerente de obstrucción (válvulas uretrales posteriores).
- Evaluación de malformaciones asociadas en oído externo y a nivel de la arteria umbilical (una sola arteria umbilical se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas renales, especialmente RVU).

La ecografía, CUMS y el renograma diurético MAG3 son los tres estudios de imagen más utilizados en la evaluación diagnóstica de las dilataciones de la vía urinaria. La resonancia nuclear magnética, aunque menos extendida, también puede tener su papel en casos seleccionados.

Como se indicó antes, en las anomalías unilaterales no existe habitualmente urgencia

diagnóstica, mientras que, por el contrario, la mayoría de las dilataciones bilaterales exigen una valoración, al menos, preferente. Conviene también tener en cuenta que raramente está justificado plantear decisiones quirúrgicas urgentes en un recién nacido con un riñón unilateralmente obstruido, ya que el riñón fetal comienza a generar orina entre la quinta y novena semana de gestación y, por tanto, unos pocos días, e incluso semanas, de espera diagnóstica tras el nacimiento raramente va a afectar al pronóstico a largo plazo.

7.3.2. Indicaciones y cronograma de la primera ecografía

Todos los lactantes con una dilatación prenatal de la vía urinaria deben tener, al menos, una ecografía posnatal e, idealmente, dos. El momento para llevar a cabo el estudio ecográfico inicial depende, como ya se ha indicado, de la gravedad de la dilatación detectada prenatalmente y de su carácter uni- o bilateral. Aunque no existe consenso sobre el momento óptimo de realización del primer estudio ecográfico, debe establecerse más allá de las primeras 48 horas de vida (habitualmente, entre el tercer y el séptimo día), con el fin de evitar los falsos negativos derivados de la situación de deshidratación relativa neonatal de las primeras horas de vida, pero siempre antes de cumplir el primer mes de vida. Como excepciones, cabe incluir casos con oligoamnios, dilataciones bilaterales graves (DAP >15 mm), distensión vesical, dilataciones unilaterales graves en un riñón único, e, incluso, cuando exista un riesgo fundado de pérdida de seguimiento posnatal, situaciones donde la ecografía debe realizarse en las primeras 24-48 horas de vida. La segunda de las ecografías deberá realizarse entre el primer mes de vida y los 6 meses posteriores,

dependiendo del grado de dilatación de la vía urinaria y del riesgo subyacente de uropatía.

Dos consideraciones a tener en cuenta: la primera es que en aquellos casos en los que el primer estudio posnatal sea normal, se recomienda repetir la ecografía a las 4-6 semanas de vida para evitar la posibilidad de falsos negativos en el estudio inicial, e incluso puede ser prudente para algunos autores añadir otros dos estudios ecográficos a lo largo del primer año de vida (6 y 12 meses de edad) hasta confirmar la normalización definitiva de la vía urinaria; la segunda consideración es que la dilatación de la vía urinaria puede no ser identificada en pacientes con insuficiencia renal o anuria, incluso en casos con una grave obstrucción de aquella.

7.3.3. ¿Cuándo realizar una cistografía?

Independientemente de las indicaciones absolutas de la CUMS y/o ecocistografía (en la práctica actual, según la evidencia científica, poco numerosas), la mayor controversia surge en los casos con DAP entre 10 y 15 mm. De forma global, como ocurre en los casos en donde se considera su realización en el estudio de imagen posinfección urinaria, la tendencia actual en el despistaje del RVU en las dilataciones piélicas prenatales es más conservadora que en el pasado. Aunque la incidencia de RVU en el estudio de la dilatación piélica puede alcanzar hasta un 30% de los casos, el debate habitual surge por su significado clínico, su trascendencia real y por la valoración de la necesidad de su diagnóstico.

Con el conocimiento actual sobre el papel real del RVU, puede descartarse categóricamente la indicación sistemática de la CUMS y/o ecocistografía en pacientes con ecografías posnatales normales y en aquellos con grados leves de dilatación (DAP <10 mm) que no presentan otros

signos ecográficos sugerentes de RVU (dilatación calicial o ureteral, engrosamiento de la pared ureteral, pérdida de diferenciación corticomedular, riñones displásicos). Permanece su indicación absoluta y urgente en la sospecha de obstrucción del tracto urinario inferior, mientras que en las dilataciones uni- o bilaterales con un DAP >15 mm la mayor parte de los autores también continúan recomendando su realización como paso previo a los estudios isotópicos. Permanecen en “terreno de nadie” las dilataciones etiquetadas como moderadas con la medición del DAP (10-15 mm), donde probablemente tienen que considerarse otros factores a la hora de tomar decisiones. En general, la aparición de infecciones urinarias febriles durante el seguimiento podría considerarse otra indicación de CUMS y/o ecocistografía en esta patología urológica, independientemente del grado de dilatación ecográfica.

7.3.4. ¿Cuándo está indicado el renograma diurético?

Permite descartar obstrucción de la vía urinaria y aporta información de la función renal diferencial (normal: 45-55%). Debe considerarse su realización en aquellos casos con dilatación grave de la pelvis renal o ureterohidronefrosis. Las recomendaciones clásicas para considerar una obstrucción de la vía urinaria son una curva de eliminación obstructiva con una T1/2 >20 minutos y una función renal diferencial <40%. Esta prueba requiere una cuidadosa interpretación, especialmente en neonatos y lactantes pequeños, ya que sus resultados pueden verse fácilmente modificados por factores como la inmadurez renal, estado de hidratación y presencia de RVU. Se realiza habitualmente a partir de las 4-8 semanas de edad y debe considerarse su realización con sondaje vesical cuando existe dilatación ureteral grave asociada.

7.3.5. Papel de la profilaxis antibiótica

Se ha referido una mayor incidencia de infecciones urinarias en lactantes con dilatación de la vía urinaria detectada prenatalmente. Este riesgo parece ser aún mayor en aquellos casos con grados graves de dilatación o cuando existe una uropatía subyacente, fundamentalmente RVU u obstrucción. Como consecuencia, en estos pacientes se ha recomendado clásicamente la profilaxis antibiótica hasta que aquellas sean excluidas.

Sin embargo, la tendencia actual respecto a la instauración de profilaxis antibiótica en el periodo posnatal es más selectiva, ya que no existen estudios apropiados ni datos objetivos que apoyen la generalización de esta medida. En general, actualmente podría considerarse su indicación en dilataciones moderadas-graves, en las asociadas a RVU de alto grado o en aquellas que también presentan infecciones urinarias febriles de repetición durante el se-

guimiento. Es importante recordar la indicación de profilaxis antibiótica durante 3-4 días siempre que se realice una CUMS, ecocistografía o cualquier otra prueba diagnóstica que precise de sondaje vesical.

En la **Tabla 5** se resume el manejo posnatal en pacientes con dilatación de la vía urinaria, según recomendaciones actuales.

8. PUNTOS CLAVE

- Las malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) son una de las anomalías más frecuentemente identificadas en ecografía prenatal y la causa principal de enfermedad renal terminal en la infancia.
- Aunque la etiología de la mayoría de las CAKUT es multifactorial, un pequeño porcentaje aparece como consecuencia de

Tabla 5. Manejo posnatal de las dilataciones de la vía urinaria, según recomendaciones del consenso multidisciplinar (UTD Classification System)

Situación clínica prenatal	Recomendaciones posnatales
Hidronefrosis bilateral grave (DAP >15 mm), distensión vesical, pared vesical engrosada o riñón único con dilatación >15 mm	Ecografía en las primeras 24-48 horas de vida. Si la ecografía posnatal confirma los hallazgos prenatales, realizar CUMS para descartar obstrucción del tracto urinario bajo. Renograma diurético a partir de las 4-6 semanas de edad en el resto de los casos
UTD A1 (bajo riesgo)	Ecografía después de las primeras 48 horas de vida (antes del primer mes). Repetir estudio ecográfico en 1-6 meses. El despistaje de RVU y la indicación de profilaxis antiinfecciosa queda a criterio del médico. No se recomienda renograma diurético
UTD A2-3 (riesgo intermedio-alto)	Ecografía después de las primeras 48 horas de vida (antes del primer mes). Manejo posterior en función de clasificación posnatal UTD P2 (riesgo intermedio): repetir estudio ecográfico en 1-3 meses. El despistaje de RVU, la indicación de profilaxis antiinfecciosa y el renograma diurético queda a criterio del médico UTD P3 (alto riesgo): repetir estudio ecográfico en 1 mes. Se recomienda realización sistemática de CUMS y profilaxis antiinfecciosa. La indicación del renograma diurético queda a criterio del médico

mutaciones en genes que controlan el desarrollo embrionario renal. La penetrancia de estas mutaciones suele ser incompleta y el fenotipo resultante muy variable, incluso dentro de la misma familia.

- La ecografía prenatal, particularmente a partir del segundo trimestre de gestación, es una herramienta muy útil e inocua para el diagnóstico de las malformaciones renales y la valoración pronóstica de la funcionalidad renal.
- La gravedad de las malformaciones del sistema renal está condicionada fundamentalmente por el número de nefronas funcionantes presentes al nacimiento, que dictaminará el tiempo de supervivencia de la funcionalidad renal.
- Las dilataciones de la vía urinaria suponen el grupo más numeroso de anomalías detectadas por ecografía prenatal y representan un amplio espectro de condiciones clínicas que varían desde fenómenos fisiológicos y transitorios a malformaciones que traducen trastornos graves.
- Todos los recién nacidos con anomalías renales detectadas antenatalmente deben tener una ecografía posnatal. En el caso concreto de las dilataciones prenatales, la normalidad ecográfica en un primer estudio posnatal no descarta completamente la presencia de una patología nefrourológica y obliga a repetir la ecografía con posterioridad.
- Salvo en casos infrecuentes con historia antenatal de oligoamnios, sospecha de malignidad, dilataciones bilaterales graves (diámetro anteroposterior >15 mm), distensión vesical o dilataciones unilaterales graves en un riñón

único, donde las pruebas de imagen deben realizarse en las primeras horas de vida, el estudio ecográfico inicial puede realizarse en la mayoría de las ocasiones de forma ambulatoria y programada si se garantiza una evaluación y seguimiento adecuados.

- La indicación de otras pruebas de imagen y profilaxis antibiótica en las dilataciones del tracto urinario deben estar basadas en criterios selectivos fundamentados en la mejor evidencia científica.
- El seguimiento clínico a largo plazo debe incluir el despistaje de hipertensión arterial, proteinuria y, en casos seleccionados (anomalías bilaterales o en riñones funcionalmente únicos con signos patológicos en los estudios de imagen), de deterioro primario de la función renal. El control evolutivo a largo plazo de la agenesia renal, la displasia renal multiquística y los riñones funcionalmente únicos debe contemplar el crecimiento compensador del riñón sano en relación con valores normales estandarizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker AM. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):207-213.
2. Chapman T. Fetal genitourinary imaging. *Pediatr Radiol.* 2012; 42 Suppl 1:S115-S123.
3. Clayton DB, Brock JW 3rd. Prenatal ultrasound and urological anomalies. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(4):739-756.
4. Davenport MT, Merguerian PA, Koyle M. Antenatally diagnosed hydronephrosis: current

- postnatal management. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(3):207-214.
5. De Bruyn R, Marks SD. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(3):133-141.
 6. Goodyer P. Renal Dysplasia / Hypoplasia. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology.* 6.ª edición. Nueva York: Springer; 2009. p. 107-120.
 7. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, *et al.* Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2014; 85(6):1429-1433.
 8. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(6):312-325.
 9. Mure PY, Mouriquand P. Upper urinary tract dilatation: prenatal diagnosis, management, and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(3):152-163.
 10. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, *et al.* The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010;6(3):212-231.
 11. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, *et al.* Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):982-998.
 12. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, *et al.* Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012;91:987-997.
 13. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol.* 2010;30(4):374-386.
 14. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(4):695-704.
 15. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, *et al.* Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2864-2870.
 16. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-144.
 17. Woolf AS. Renal hypoplasia and dysplasia: Starting to put the puzzle together. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2647-2649.

Técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas

José Carmelo Albillos Merino⁽¹⁾, Jorge Cardona Arboniés⁽²⁾, Mercedes Mitjavila⁽²⁾, Adoración Granados Molina⁽³⁾, Mar Espino Hernández⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Radiodiagnóstico. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁽²⁾ Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

⁽³⁾ Nefrología pediátrica. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro

⁽⁴⁾ Nefrología pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Albillos Merino JC, Cardona Arboniés J, Mitjavila M, Granados Molina A, Espino Hernández M. Técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:271-301.



RESUMEN

Las técnicas de imagen han experimentado un gran avance en los últimos años, sobre todo en la resolución que alcanza la ecografía, herramienta fundamental para el diagnóstico de la patología nefrourológica pediátrica. En este capítulo se exponen las características de las pruebas de imagen para el estudio de las enfermedades nefrológicas: radiología simple de abdomen, con escasas indicaciones en el momento actual; ecografía, la prueba más utilizada y más útil; cistouretrografía miccional seriada, reservada para alteraciones de vejiga y uretra, ya que se está sustituyendo por la ecocistografía; la urografía intravenosa, prácticamente en desuso; la tomografía axial computarizada (TAC), utilizada para determinar anatomía compleja de malformaciones, al igual que la resonancia magnética (RM), que administra menos radiación aunque requiere sedación; la arteriografía para diagnóstico y tratamiento de malformación de arteria renal. Igualmente, se exponen las pruebas de medicina nuclear: gammagrafía renal, patrón oro de la pielonefritis aguda y cicatrices crónicas; el renograma diurético, prueba dinámica para valorar la obstrucción del tracto urinario, así como la cistografía miccional indirecta, como fase final de un renograma diurético, o la directa, mediante sondaje vesical. A pesar de que no existe un acuerdo en el estudio del tracto urinario en los pacientes con infección urinaria, diagnóstico prenatal de dilatación del tracto urinario y anomalías congénitas del tracto urinario, se analizan los beneficios obtenidos con cada prueba. Se mencionan las pruebas específicas para la patología glomerular, control ecográfico para la biopsia renal; pruebas para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial y pacientes con trasplante renal.

Palabras clave: ecografía, pruebas de imagen, infección urinaria, dilatación del tracto urinario, gammagrafía, renograma diurético.

Imaging techniques in the study of nephrological diseases

ABSTRACT

The development of diagnostic imaging techniques has been substantial in recent years and its consequences are especially evident in the improvement of ultrasonography and its image resolution, which is an essential tool for the diagnosis of paediatric nephrourologic pathology. In this chapter the characteristics of the available medical imaging modalities for the study of nephrologic disorders are discussed: radiography, nowadays rarely indicated; ultrasound, which is the most useful and most commonly used test today; voiding cystourethrography, which evaluates bladder and urethral alterations; CT and MRI, both used for evaluation of complex malformations, the latter having the advantage of not using ionising-radiation, although it usually requires sedation; and arteriography for the diagnosis and treatment of renal artery malformations. Furthermore, nuclear imaging techniques are also discussed: renal scintigraphy, which is the gold-standard for detection of acute pyelonephritis and chronic kidney scarring; diuretic renogram, a dynamic test to evaluate urinary tract obstruction, and radionuclide voiding cystography, either indirect (the final phase of a diuretic renogram) or direct (by means of urinary catheterisation). Even though there is no actual consensus concerning the study of the urinary tract in patients with urinary tract infection, prenatal diagnosis of urinary tract dilation or congenital anomalies of kidney and urinary tract, the benefits obtained with each test are analysed. Specific tests for glomerular pathology (such as ultrasound-guided kidney biopsy), for the diagnosis and management of arterial hypertension and for kidney transplant patients are also mentioned.

Key words: ultrasound, kidney imaging techniques, urinary tract infection, urinary tract dilation, renal scintigraphy, diuretic renogram.

1. INTRODUCCIÓN

Las técnicas de diagnóstico por imagen vienen experimentando en los últimos años un desarrollo lento, pero sostenido, que hace que se haya mejorado significativamente su capacidad para detectar patologías, a la vez que se intentan disminuir sus efectos adversos, especialmente la exposición a radiaciones ionizantes. Esto significa que, manteniéndose la ecografía como la prueba más útil y empleada, hay una tendencia a la sustitución de las pruebas que emplean radiaciones ionizantes, como

la radiografía simple (RX), la urografía intravenosa (UIV) y la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) por pruebas que, proporcionando información equivalente o mejor, no presentan riesgo por radiación, como es el caso de la ecocistografía, la ecouretrografía y los estudios de resonancia magnética (RM). La falta en algunos centros, especialmente los no dedicados específicamente a la Pediatría, de disponibilidad de estas pruebas, así como la necesidad de entrenamiento específico para algunas de ellas hace, no obstante, que sigan utilizándose los estudios radiológicos convencionales. La

tomografía computarizada (TC), a pesar de suponer exposición a radiación, puede en muchos casos proporcionar información muy valiosa que haga aconsejable su uso. Las pruebas de medicina nuclear, por último, siguen siendo insustituibles para la valoración funcional renal y de la vía urinaria. Los protocolos para el estudio de las enfermedades nefrourológicas tienen en cuenta todas las técnicas que se describen a continuación. No obstante, la disponibilidad de estas y la experiencia de cada centro también han de tenerse en consideración a la hora de elegir cuál es el más adecuado en cada caso.

2. PRINCIPALES TÉCNICAS RADIOLÓGICAS. GENERALIDADES

2.1. Radiografía simple de abdomen

Su utilización actual es para la detección y seguimiento de calcificaciones renales y de la vía urinaria, especialmente de las litiasis en zonas donde la ecografía no puede visualizarlas (uréter). La limitada información que proporciona y el riesgo asociado a las radiaciones ionizantes hace que no se recomiende en otras indicaciones.

2.2. Ecografía

La ecografía, por su disponibilidad, inocuidad y su coste reducido es la exploración de elección para la mayor parte de las patologías nefrourológicas, incluso en la fase intrauterina. La resolución anatómica de los equipos actuales y las técnicas ecográficas avanzadas nos proporcionan herramientas que permiten valorar adecuadamente el sistema urinario en tiempo real.

La utilidad principal de la ecografía es la valoración anatómica. El tamaño o volumen renal,

la presencia de malformaciones o variantes anatómicas, la valoración de la corteza y de la médula renal, la presencia de lesiones focales y litiasis, la existencia de dilatación de la vía y la valoración de la vejiga y los órganos pélvicos son, entre otros, los objetivos de la exploración ecográfica.

Adicionalmente, el uso de determinadas técnicas ecográficas aumenta su capacidad diagnóstica:

- **Ecografía Doppler renal.** Permite valorar los vasos y ramas principales tanto arteriales como venosas y las características de su flujo; de gran utilidad en las sospechas de trombosis arterial o venosa, estenosis arteriales, valoración de trasplantes, etc. La obtención del espectro de flujo permite obtener información cuantitativa de los parámetros hemodinámicos (velocidades, índices de resistencia y de pulsatilidad, tiempo de aceleración, etc.) La técnica de power-Doppler permite una mejor valoración de los vasos de menor calibre, aunque sin información de la dirección del flujo.
- **Ecografía con valoración de flujo en modo B.** Sin la utilización de la señal Doppler (y los dispositivos asociados a la misma, fundamentalmente en pacientes poco colaboradores), permite estudiar la macro- y, sobre todo, la microvascularización, lo que permite obtener información de vascularización tisular y proporciona también información adicional para el estudio de tumores sólidos o áreas inflamatorias (nefronías/abscesos).
- **Ecocistografía,** para valoración del reflujo vesicoureteral, como alternativa a la CUMS radiológica. Se realiza tras el sondaje vesical

y la instilación de suero mezclado con contraste ecográfico (burbujas de hexafluoruro de azufre). Se estudian en tiempo real y durante al menos dos ciclos miccionales los riñones, valorando la llegada a los sistemas pielocaliciales del contraste, visualizado como burbujas hiperecogénicas, y el grado de dilatación alcanzado cuando este existe.

- **Ecouretrografía**, que valora la uretra por vía transperineal durante la micción, como alternativa también a la uretrografía radiológica. La visualización mejora significativamente mediante el uso de contraste ecográfico (habitualmente tras la ecocistografía). Las imágenes en 3D permiten obtener más información de la morfología de la uretra y la unión vesicouretral.

Es necesario destacar que actualmente en España no está autorizado en ficha técnica el uso del contraste ecográfico por vía intravascular en <18 años, a pesar de que se cree que puede tener, al igual que en adultos, gran utilidad en la caracterización de lesiones y en la mejora del estudio de la microvascularización, así como potencial para disminuir exploraciones más complejas o con uso de radiaciones ionizantes.

2.3. Cistouretrografía miccional seriada

Tradicionalmente se ha utilizado para la valoración de la anatomía de la vía urinaria y la detección de reflujo vesicoureteral. La tendencia es sustituirla por la ecocistografía, aunque esta no está universalmente extendida y requiere mayor entrenamiento para su realización. La utilización de técnicas de escopia pulsada de baja dosis y una mejoría en los detectores digitales hace que haya disminuido significativamente la dosis necesaria para su realización.

2.4. Urografía intravenosa

Su uso actualmente es casi testimonial, ya que sus indicaciones, fundamentalmente en el estudio de las litiasis y de la anatomía y patología de la vía urinaria están solapadas con otros métodos, ya sean ecografía, uro-TC o uro-RM, que además proporcionan mejor información sobre los órganos adyacentes.

2.5. Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) proporciona una detallada información del sistema urinario, gracias a la utilización de diferentes protocolos de estudio. Tiene una alta resolución espacial con los equipos actuales y permite la realización de reconstrucciones multiplanares y volumétricas que mejoran su capacidad diagnóstica. El empleo de protocolos de baja dosis y de reconstrucción iterativa de las imágenes en los equipos más modernos hace que el riesgo derivado de las radiaciones se minimice, lo que no implica que haya que seguir haciendo un uso juicioso de las indicaciones.

Los estudios pueden realizarse con o sin empleo de contrastes yodados por vía IV (CIV) y con diferentes protocolos.

- **TC sin contraste de baja dosis**. Para valoración fundamentalmente de calcificaciones y litiasis (incluso las de baja atenuación o muy pequeño tamaño, no visualizadas en la RX simple).
- **TC convencional**, habitualmente con CIV, para obtener información anatómica muy detallada y valoración de la captación del parénquima y de las lesiones focales.

- **Uro-TC**, que incluye también una fase excretora tardía para valorar la vía urinaria.
- **Angio-TC**, que permite realizar estudios de la vascularización renal con resolución que puede llegar a 0,5 mm.
- **Uro-RM**, con contraste para valoración de la vía. Mediante las secuencias actuales pueden realizarse adquisiciones sucesivas que permiten una valoración de la captación renal y de la excreción de contraste en múltiples fases a lo largo del tiempo.

Los contrastes yodados intravenosos (tanto para la realización de urografías, como de TC con contraste o de arteriografías) han de utilizarse con precaución (o no podrán ser utilizados) en caso de alergia o de insuficiencia renal. En niños son raras las reacciones alérgicas a los contrastes IV pero, cuando se detecten, deben ser evaluadas por el alergólogo por si es necesaria la administración de premedicación con corticoides antes de su administración o si se desaconseja su uso. En el caso de insuficiencia renal, hay que prevenir la nefropatía por contrastes yodados mediante hidratación adecuada en casos de aclaramientos de creatinina $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y se desaconseja su uso en aclaramientos $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

2.6. Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) nos permite obtener, sin el uso de radiación ionizante, imágenes de todos los órganos abdominales y pélvicos. Su detalle anatómico es alto, aunque la resolución espacial es menor que la que se obtiene con los TC más modernos. Tiene como desventajas la larga duración de los estudios, que condiciona la necesidad de sedación para pacientes de corta edad, y que los contrastes utilizados, que contienen gadolinio, no han demostrado su inocuidad en <2 años, por lo que no está autorizado su uso. Con la RM podemos realizar estudios de:

- **RM convencional**, para valoración anatómica, sin y con contraste.

- **Angio-RM**, con contraste para valoración vascular.

El uso de contrastes IV para RM (basados en compuestos de gadolinio) está limitado, por una parte, por la edad, ya que no está autorizado su uso en <2 años y, por otra parte, por la función renal, ya que no se aconseja su administración con aclaramientos de creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por el riesgo de padecer fibrosis sistémica nefrogénica. Este riesgo es mucho menor con los contrastes con gadolinio de estructura macrocíclica, que en la actualidad son los únicos autorizados en la Unión Europea tras la retirada de los de estructura lineal. Las alergias a los contrastes basados en gadolinio son excepcionales en niños.

2.7. Arteriografía

Aunque su uso meramente diagnóstico prácticamente ya no está vigente, es de elección fundamentalmente en dos situaciones: cuando hay necesidad de realizar tomas selectivas de renina en pacientes con HTA grave y como guía para angioplastia en estenosis de arterias renales.

2.8. Procedimientos intervencionistas guiados por imagen

Mediante ecografía, TC, radioscopia o de forma combinada, podemos controlar la realización de determinados procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos:

- Punciones con aguja fina o biopsias con aguja gruesa de lesiones renales, retroperitoneales o de otras localizaciones.
- Nefrostomías, catéteres doble-J, etc.
- Drenaje de colecciones o abscesos.

3. TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR. GENERALIDADES

3.1. Gammagrafía renal

La gammagrafía renal se realiza con el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con ^{99m}Tc , que tras su administración intravenosa se incorpora a las células del túbulo contorneado proximal desde los vasos peritubulares y permanece localizado en el córtex. Tras su administración, hasta un 90% se liga a proteínas plasmáticas, por lo que solo una pequeña fracción del DMSA es filtrada y la reabsorción es prácticamente nula. La elevada concentración de DMSA en la corteza renal permite objetivar las alteraciones en el parénquima, así como las alteraciones en la forma y la situación renal. La estrecha correlación que existe entre el aclaramiento de creatinina y la captación tubular absoluta de la dosis administrada permite utilizar este estudio para la valoración de la función renal.

El DMSA se administra por vía endovenosa a una dosis de 1,85 MBq/kg hasta un máximo de 111 MBq (mínimo 18 MBq 0,49 mCi), asegurando una buena hidratación del paciente. La dosis efectiva estimada es de 1 mSv. La adquisición de las imágenes se realiza a las 2-4 horas tras la inyección, y en ocasiones pueden obtenerse imágenes a las 24 horas si se sospecha patolo-

gía obstructiva o una función renal deficiente. Habitualmente se obtienen las proyecciones posterior y las dos oblicuas posteriores, y solo ocasionalmente (riñón en herradura, riñón ectópico pélvico...) se obtiene la proyección anterior. Las guías europeas recomiendan en caso de niños mayores y cooperativos adquisiciones de al menos 300 000-500 000 cuentas (o 600 segundos) para la imagen posterior y al menos 350 000 para las oblicuas posteriores. Para niños pequeños o menos cooperantes puede reducirse a 250 000 y 200 000, respectivamente. La realización de SPECT/TC puede ser útil en casos de ectopia renal y piedras renales. Para obtener la función renal diferencial se dibujan áreas de interés sobre los riñones y áreas de fondo perirrenales. Los valores normales de función diferencial renal están en 45-55%.

En condiciones normales, la captación parenquimatosa renal de DMSA es homogénea y simétrica. Las pirámides y los sistemas colectores no captan DMSA, por lo que aparecen como defectos de captación centrales. El polo superior de riñón izquierdo (en su borde anterolateral) puede aparecer aplanado debido a la impronta esplénica.

Las indicaciones de la gammagrafía renal son:

- **Malformaciones congénitas:** ectopia, riñón en herradura, riñón multiquistico, poliquistosis renal, agenesia renal, riñones supernumerarios...
- **Pielonefritis aguda:** se manifiesta en forma de una o varias áreas de ausencia/disminución de captación, que suele localizarse en polos superiores o puede afectar a todo el parénquima renal, sin que se observe pérdida de volumen. La captación disminuida de

DMSA se debe a la respuesta inflamatoria local, que da lugar a un compromiso vascular y a edema intersticial, que impide una correcta incorporación del radiotrazador.

- **Pielonefritis crónica o cicatriz renal:** a partir de una lesión aguda puede aparecer una fibrosis progresiva, que retrae la corteza hacia la papila renal, dando lugar a una cicatriz cortical. El tejido fibroso no capta el radiotrazador y la cicatriz queda representada en la imagen gammagráfica como una zona no captante de límites bien definidos, de morfología triangular con base externa.
- **Nefropatía por reflujo o riñones cicatriciales o displásicos:** se observa un riñón pequeño con afectación difusa de todo el parénquima.
- **Lesiones ocupantes de espacio:** diferencia tejido renal funcionante con morfología pseudotumoral de otro tipo de lesiones (quistes, abscesos...).
- **Enfermedad vasculorrenal:** la estenosis de la arteria renal implica una disminución del tamaño y del depósito del radiotrazador que se pone más de manifiesto realizando el estudio tras la administración de inhibidores de la ECA.

3.2. Renograma

Para realizar un renograma se utilizan radiotrazadores glomerulares ^{99m}Tc -ácido dietilentriaminopentacético (DTPA) o tubulares, ^{99m}Tc -mercapto-acetil-triglicina (MAG3). El MAG3 es actualmente el radiotrazador de elección para la realización del renograma. Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y es secretado activamente por el túbulo renal, principalmen-

te en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, aproximadamente en la misma zona donde la furosemida hace su efecto, con una extracción plasmática renal del 54% constante, que le hace especialmente adecuado para el estudio de la función renal. El DTPA se utiliza para el estudio del riñón trasplantado, en el cual interesa más la valoración de la perfusión y del filtrado glomerular. No hay una dosis recomendada establecida, con un mínimo desde los 15 MBq a los 37 MBq. Tras la administración del radiotrazador vía endovenosa en bolo y bajo la gammacámara, se obtienen imágenes secuenciales (fase vascular de 60 imágenes de 1 s, parenquimatosa de 24 imágenes de 5 s y excretora de 54 imágenes de 30 s) y curvas funcionales, y se realiza un análisis de la perfusión renal, valoración de la extracción de la circulación del radiotrazador por el parénquima renal y de su eliminación a la vía excretora. La dosis efectiva recibida es, para el MAG3, 0,20-0,38 mSv, y para el DTPA, 0,54-0,82 mSv.

Para el estudio de la uropatía obstructiva se realiza el renograma con estímulo diurético (furosemida). El renograma diurético permite diferenciar de forma no invasiva una obstrucción de una dilatación sin obstrucción, mediante la valoración de los cambios inducidos por la administración endovenosa de un diurético en la eliminación del radiotrazador. La furosemida produce en pocos minutos un gran incremento del flujo de orina, consiguiendo en poco tiempo una gran sobrecarga del sistema colector renal que ayudará a la diferenciación entre dilatación con o sin obstrucción. Las dosis recomendadas de furosemida son de 1 mg/kg en niños <1 año y de 0,5 mg/kg en >1 año (dosis máxima de 20 mg). El momento de administrar el estímulo diurético durante la exploración es motivo de controversia; 15 minutos antes de la adminis-

tracción del radiotrazador (F-15), a la vez (F0) o 20 minutos después (F+20). No existe evidencia que demuestre que uno de los tiempos es claramente mejor que los otros. El F 0 resulta de utilidad principalmente en niños, en los que la canalización venosa resulta dificultosa y supone una menor duración del procedimiento respecto al F+20. Las circunstancias que influyen principalmente en la respuesta a la furosemida del riñón son la función renal y el volumen del sistema colector. Una función renal muy disminuida o una vía excretora muy dilatada pueden producir resultados falsamente positivos para obstrucción.

El renograma diurético representa un papel relevante en el estudio de la repercusión funcional de cualquier causa de obstrucción o dilatación de la vía excretora, permitiendo el estudio del parénquima renal y de su capacidad funcional. En el seguimiento de los pacientes con hidronefrosis idiopática permite determinar si su comportamiento es de obstrucción o no, así como cuánto funciona ese riñón, condicionando la toma de decisión quirúrgica. Permite realizar el seguimiento del resultado de una intervención, valorando la persistencia o no de obstrucción y la función renal relativa. Para la realización de la prueba el paciente debe estar bien hidratado, ya que de lo contrario podrían obtenerse resultados falsamente positivos para obstrucción. Los parámetros de adquisición del estudio deben estar estandarizados y deben realizarse siempre de la misma manera, para conseguir que los resultados sean lo más reproducibles posibles. Las imágenes obtenidas y curvas funcionales deben valorarse desde un punto de vista cualitativo, *de visu*, y cuantitativo.

Para valorar el origen vascularrenal de la hipertensión se utiliza el renograma, previa adminis-

tración de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA: captopril). El fundamento fisiopatológico de los estudios gammagráficos con IECA está basado en que cuando la perfusión está comprometida como consecuencia de la estenosis de una arteria renal, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose un aumento de la presión arterial sistémica, dilatación de las arteriolas preglomerulares, vasoconstricción posglomerular y posiblemente otros mecanismos que ayudan a mantener la filtración glomerular. La inhibición de la enzima convertidora mediante IECA, al interferir la formación de angiotensina II, produce una dilatación de las arteriolas posglomerulares lo que lleva a alteraciones en el balance entre presión y flujo requeridos para una óptima regulación de la filtración glomerular, produciendo una drástica disminución o incluso anulación de este. Ello da lugar a que, si administramos IECA a pacientes con hipertensión vascularrenal bilateral o con un único riñón estenótico, pueda producirse una insuficiencia renal como consecuencia de una caída de la tasa de filtración glomerular. Esto da como resultado, a su vez, una disminución en la captación de radiotrazadores glomerulares (^{99m}Tc -DTPA) en los estudios gammagráficos, así como una disminución de los valores de función renal unilateral. También se ha podido comprobar que, aunque el flujo sanguíneo al riñón isquémico no se reduce de manera significativa después de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, sí que disminuye el flujo de orina como consecuencia de la caída de la tasa de filtración glomerular, produciendo un aumento de la retención cortical de los radiofármacos de secreción tubular con aumento del tiempo de tránsito de estos (^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -DMSA). La conferencia de consenso de la utilización del renograma con IECA para la detección de hipertensión vascular

lorrenal, así como otros estudios de análisis de coste, establecen que para ser costoeficiente el test debe ser utilizado en pacientes con un riesgo moderado o alto de hipertensión vasculorrenal. Se realiza en primer lugar el renograma tras IECA; cuando este es normal, el test es considerado negativo para hipertensión vasculorrenal y no es necesario realizar el estudio basal. Si el resultado es anormal o equívoco, se realiza un renograma basal para mejorar la especificidad del test uno o varios días después.

3.3. Cistogammagrafía

Existen dos modalidades de realización de este procedimiento dependiendo de si el radiotrazador se introduce directamente en vejiga mediante una sonda (cistogammagrafía directa, CD) o se administra vía endovenosa (cistogammagrafía indirecta, CI). Ambas técnicas, dadas las características de alta sensibilidad y baja radiación, son un método ideal para realizar a población pediátrica. Sin embargo, debido a la falta de información anatómica y definición del grado de reflujo vesicoureteral (RVU) se emplea fundamentalmente en el seguimiento de pacientes portadores de RVU o en evaluación de la eficacia del tratamiento, evaluación de hermanos de niños con RVU y en situaciones clínicas donde existe una alta sospecha de RVU y la cistouretrografía miccional (CUMS) seriada ha sido negativa.

3.3.1. Cistogammagrafía directa

Se basa en la observación continua de las fases de llenado y vaciado vesical tras la instilación del radiotrazador directamente en vejiga a través de un catéter. Se utiliza preferiblemente un coloides o DTPA marcados con ^{99m}Tc , a una dosis de 18,8-37 MBq, que se introduce en la vejiga vía

catéter. Posteriormente se rellena la vejiga con suero fisiológico a temperatura corporal hasta su capacidad máxima (volumen de llenado = 10 cc/kg) de forma lenta. A continuación, se registra la fase miccional espontánea y se obtiene también imagen posmiccional. Se realiza un análisis visual de todas las imágenes secuenciales registradas, revisándose en modo cine, y se obtienen curvas de actividad/tiempo a partir de regiones de interés en uréteres. Se debe valorar la presencia de actividad en tracto urinario, que indicaría la presencia de RVU, si el RVU se produce en fase de llenado o de vaciado, volumen vesical al que aparece el RVU, carácter uni- o bilateral, y valorar la intensidad del RVU (leve, I de la CUMS; moderado, II-III de la CUMS, y grave, IV-V de la CUMS).

3.3.2. Cistogammagrafía indirecta

Tras la realización del renograma hay que esperar al llenado vesical de forma fisiológica hasta que el paciente experimente la necesidad de orinar, momento en el que se inician las imágenes de la CI, cuyo registro termina al finalizar la micción, que se realiza en un recipiente. Es necesaria la colaboración del paciente (debe controlar esfínteres), lo cual excluye su realización en la mayoría de los niños <3 años. La CI es, por tanto, un complemento del renograma. Como el llenado vesical es incompleto, la sensibilidad es menor que con la técnica directa, pero puede ser suficiente para el control del RVU.

4. TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA INFECCIÓN URINARIA

No hay un acuerdo universal sobre cuál es el mejor protocolo de estudio del tracto urinario en los pacientes que han tenido una infección urinaria. La relación entre infección urinaria,

reflujo vesicoureteral y cicatriz renal es compleja. En los últimos años se ha comprobado que el reflujo no tiene un papel tan importante como se pensaba en la génesis de las cicatrices renales y la mayoría de las cicatrices extensas corresponde a displasia renal producida por el efecto del reflujo vesicoureteral sobre el parénquima renal en el desarrollo; y, además, los reflujos de bajo grado tienden espontáneamente a la corrección.

Por otra parte, tampoco existe una evidencia clara del papel protector de la profilaxis antibiótica frente a las infecciones urinarias recurrentes en pacientes con reflujo vesicoureteral. Los últimos resultados publicados del estudio RIVUR prueban la eficacia de dicha profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infecciones en niños con reflujo vesicoureteral, aunque no hay diferencia significativa en el desarrollo de nuevas cicatrices. Sin embargo, hay autores que cuestionan el significado clínico de estos resultados.

El factor edad también debe ser tenido en cuenta. La mayoría de las guías hacen distinción por edad a la hora de plantear los estudios de imagen a realizar y son más cautelosos cuanto más pequeño es el niño. Además, el neonato requiere especial consideración por la mayor incidencia de anomalías urinarias asociadas, principalmente reflujo vesicoureteral. Existe la creencia de que el niño pequeño es más susceptible al desarrollo de daño renal parenquimatoso tras una infección de orina, aunque hay estudios que lo contradicen, demostrando que el riesgo de cicatrices no disminuye en niños más mayores.

Si nos basamos en todas estas premisas, el objetivo del estudio del tracto urinario en los

pacientes que han padecido una infección urinaria sería detectar los pacientes que tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones de repetición, no solo por la posibilidad de producir daño renal, que no está clara, sino por la repercusión que tiene sobre la calidad de vida de estos niños y sus familias.

Por otro lado, buscaremos diagnosticar a los niños con daño renal parenquimatoso producido por esta primera infección o por patología previa, ya que estos serán pacientes de riesgo nefrológico y las pruebas de imagen nos ayudarán en su seguimiento.

La prueba inicial siempre será la ecografía. Posteriormente existen dos enfoques distintos: el llamado “de abajo hacia arriba” (*bottom-up*) que considera la CUMS/ecocistografía primero y, si es positiva, la gammagrafía-DMSA o el llamado “de arriba hacia abajo” (*top-down*), que considera realizar primero la gammagrafía-DMSA y, si es positiva, realizar posteriormente la CUMS/ecocistografía.

Exponemos a continuación las pruebas que nos pueden ayudar a conseguir los objetivos propuestos:

4.1. Ecografía

La ecografía es la prueba inicial y, en muchas ocasiones, también la única que se realiza para el estudio en la infección urinaria, sospechada o confirmada. Su accesibilidad, inocuidad y reproductibilidad, así como la información que proporciona hace que sea insustituible, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes. Mediante la ecografía convencional obtenemos información sobre:

- La localización renal (orto, ectópica o ptósica) y su morfología (malformaciones, variantes de la normalidad, como dobles sistemas...).
- El tamaño renal, tanto en términos absolutos (en comparación con las tablas poblacionales) como relativos (comparación entre ambos riñones). Aunque habitualmente es suficiente conocer el diámetro mayor craneocaudal, es más exacto hallar el volumen renal (multiplicando sus tres diámetros y dividiendo por dos). El tamaño renal puede estar disminuido de forma global como secuela de pielonefritis de repetición (con o sin visualización de cicatrices focales) y aumentado en la pielonefritis aguda.
- La presencia o ausencia de hallazgos patológicos parenquimatosos, con especial atención a:
 - Cicatrices, visualizadas como defectos corticales focales.
 - Alteraciones difusas de la ecogenicidad con desdiferenciación corticomedular, que pueden indicar la presencia de nefropatía médica y que afectan a ambos riñones.
 - Calcificaciones parenquimatosas.
 - Lesiones focales inflamatorias, bien nefronías (áreas flemonosas en el parénquima) o abscesos (áreas de licuefacción).
 - Otras lesiones focales, bien sólidas (tumores) o quísticas. La afectación quística renal puede ser esporádica o hereditaria y complicarse con la aparición de infección y abscesificación de algún quiste.
- La morfología de la vía excretora pielocalicial. Con ecografía se detectan litiasis de pequeño tamaño y la presencia o ausencia de dilatación. También puede comprobarse, en caso de dilatación, la ecogenicidad de la orina, que si está aumentada orienta a la presencia de detritus o infección, y la pared de la vía, que habitualmente no es patente pero que se hace visible en caso de infección y, en ocasiones, también de reflujo.
- La morfología de la pared de la vejiga, la anatomía de las uniones ureterovesicales y la ecogenicidad de la orina.
- Por último, con ecografía realizamos una valoración no solo de la vía urinaria, sino de todo el abdomen, lo que permite la detección de alteraciones patológicas en otros órganos intra- y retroperitoneales.

4.2. Ecografía-Doppler

Además del estudio convencional, la ecografía Doppler puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones en un contexto de sospecha de infección:

- Para valorar los vasos principales y descartar la presencia de trombosis arterial o venosa (eco-Doppler convencional).
- Para valorar la vascularización parenquimatosas (power-Doppler o flujo en modo B). En el caso de pielonefritis aguda, el riñón, aparte de tener habitualmente su tamaño aumentado respecto al contralateral, también presenta un aumento del flujo intrarrenal, con señal de Doppler de color más patente.
- Para valorar la presencia de lesiones focales inflamatorias (power-Doppler o flujo

en modo B). En las nefronías el flujo está aumentado, y se visualiza más señal de color en la zona. Si aparece abscesificación, el flujo desaparece en las áreas de necrosis, mientras que persiste en su periferia.

La ecografía puede además servir de guía para el diagnóstico o tratamiento de abscesos mediante punción percutánea con obtención de muestra para microbiología o con colocación de un catéter de drenaje en su interior.

4.3. Cistouretrografía miccional seriada (CUMS)

Mediante la CUMS valoramos la morfología de la vejiga y la uretra y la presencia o ausencia de reflujo vesicoureteral (RVU). Para evitar infecciones iatrogénicas ascendentes, es necesario comprobar la ausencia de infección mediante urocultivo o realizar profilaxis antibiótica previamente a la misma.

Durante la realización de la CUMS es necesario valorar adecuadamente diferentes estructuras:

- Al inicio de la exploración, deben estudiarse, con la vejiga todavía con escasa repleción, la zona de las uniones ureterovesicales, para descartar la presencia de ureteroceles, fundamentalmente (estos pueden colapsarse cuando aumenta la distensión vesical).
- La vejiga debe rellenarse adecuadamente, valorándose su pared, fundamentalmente la existencia de hipertrofia muscular, que indicaría la existencia de dificultad al vaciamiento.
- Tras el relleno de la vejiga, las imágenes miccionales valorarán la morfología del cuello vesical para descartar disfunciones de este y

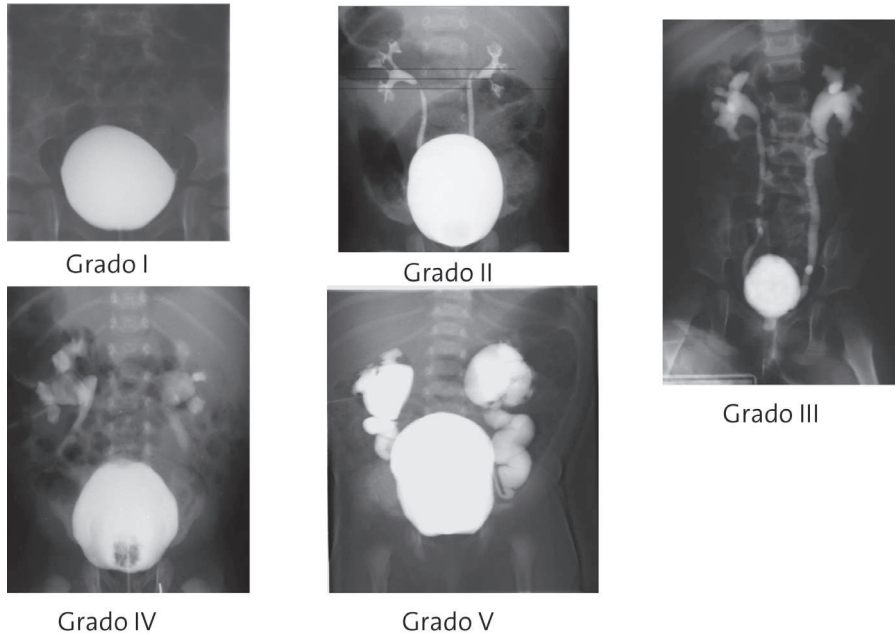
la uretra, fundamentalmente en el varón. El residuo posmiccional debe ser escaso o nulo.

- Tanto durante el relleno vesical como durante y después de la micción debe monitorizarse la presencia de reflujo y el grado de este (**Figura 1**):
 - Grado I: reflujo a uréter distal.
 - Grado II: reflujo hasta pelvis y cálices, sin dilatación.
 - Grado III: reflujo hasta pelvis y cálices con dilatación leve.
 - Grado IV: reflujo con dilatación moderada.
 - Grado V: reflujo con dilatación grave y deformidad calicial con ausencia de visualización de papilas y tortuosidad del uréter.

4.4. Ecocistografía

Actualmente hay una tendencia hacia la sustitución de la CUMS radiológica por la ecocistografía. Las indicaciones de ambas son las mismas, por lo que en general se prefiere la alternativa ecográfica, siempre que esta esté disponible y la curva de aprendizaje para su realización haya alcanzado niveles adecuados. La mayor parte de protocolos admite la realización de ecocistografías en todos los casos de sospecha de ITU (tanto en la exploración inicial como en los controles sucesivos) exceptuando la primera exploración en los varones, en los que se preferiría la CUMS radiológica, ya que la visualización uretral en el varón es más difícil con la ecografía. Sin embargo, la realización de uretrografía ecográfica tras la ecocistografía con contraste da resultados excelentes cuando está adecuadamente

Figura 1. Clasificación internacional del reflujo



protocolizada, si bien requiere un cierto entrenamiento por parte del ecografista.

4.5. Modalidades multiplanares (TC/RM)

Aunque no están indicadas de rutina en la infección urinaria no complicada, pueden tener su papel en aquellas infecciones graves cuando se quieren delimitar nefronías o abscesos no claramente visualizados en ecografía o cuando hay extensión extrarrenal de la infección a retroperitoneo o estructuras vecinas.

4.6. Gammagrafía renal

El DMSA es más sensible que la eco-Doppler para detectar lesiones renales en la pielonefritis aguda. Sin embargo, el uso de la gammagrafía renal con DMSA en el primer episodio de ITU en

fase aguda es motivo de controversia. Se ha publicado que un paciente con DMSA normal en el episodio agudo tiene un 0% de probabilidad de desarrollar cicatriz renal, incluso en presencia de RVU, mientras que un DMSA patológico en la fase aguda detecta a todos los niños con RVU potencialmente dañino. El DMSA identificaría a los niños con alto riesgo de desarrollar cicatrices renales; sin embargo, solo el 15% de los pacientes que presentan un DMSA patológico en fase aguda desarrollarán en el seguimiento cicatrices renales. Algunos autores defienden la realización del DMSA pasados un mínimo de 6 meses del episodio agudo, para valorar la presencia de cicatrices y clasificar a los pacientes en función del riesgo. El DMSA en fase aguda quedaría reservado para dudas diagnósticas de la presencia de pielonefritis o ante pielonefritis atípica o cambio en el manejo del paciente.

4.7. Cistogammagrafía directa

La cistogammagrafía es una técnica sensible para la detección de RVU, ya que permite la monitorización continua del llenado y vaciado vesical con una baja radiación. Al ser el RVU un proceso intermitente, el incremento en el tiempo de monitorización aumenta las posibilidades de detectar el RVU. Sin embargo, su falta de información anatómica es una limitación ante la sospecha de malformaciones. Una vez diagnosticada la malformación, la cistogammagrafía es una técnica idónea para el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento del RVU.

4.8. Renograma diurético con cistogammagrafía indirecta

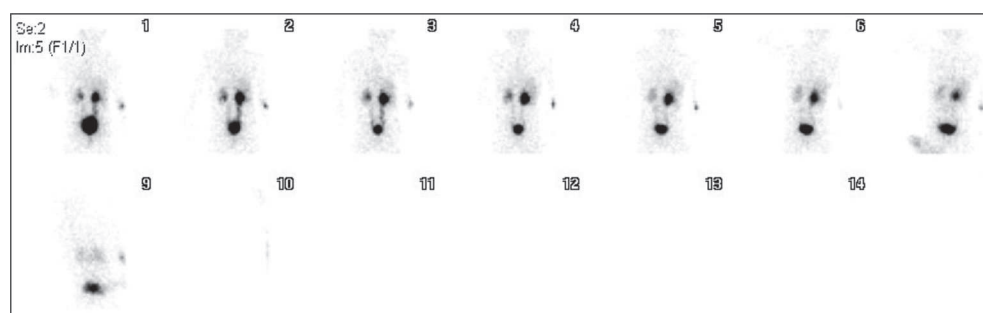
La cistogammagrafía indirecta (**Figura 2**) sería el complemento del renograma, que nos aporta información funcional renal y nos permite valorar en fase parenquimatosa la presencia de posibles cicatrices, aunque con una menor sensibilidad que la gammagrafía renal (DMSA). Una vez llenada la vejiga de radiotrazador, podemos

obtener imágenes miccionales para la detección de RVU, pero con menor sensibilidad que la cistogammagrafía directa porque valoramos solo la fase de vaciado y se necesita de la colaboración del paciente (debe controlar esfínteres), y con mayor dificultad en la interpretación de las imágenes. La cistogammagrafía indirecta tiene la ventaja de no tener que sondar al paciente; sin embargo, presenta los inconvenientes de una menor sensibilidad para el diagnóstico de RVU y una mayor radiación. El renograma con valoración de la captación en fase parenquimatosa y estudio miccional permite en una sola exploración aportar información de la situación funcional renal del paciente y de la presencia de posible persistencia de RVU significativo, por lo que es una técnica útil en el seguimiento.

5. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA DILATACIÓN DEL TRACTO URINARIO

La dilatación del tracto urinario (DTU) es la anomalía prenatal detectada con más frecuencia. Puede formar parte del complejo de las

Figura 2. Cistogammagrafía indirecta



Adquisición de la cistogammagrafía indirecta: al finaliza el renograma diurético, cuando el paciente tiene ganas de orinar, se obtiene otra serie de imágenes secuenciales durante la micción. El paciente debe orinar de forma espontánea en un recipiente mientras se realiza la adquisición de las imágenes. En este caso se observa RVU bilateral mas significativo derecho (proyección posterior).

anomalías del riñón y tracto urinario (CAKUT) o tratarse de un hallazgo aislado. En la mayoría de los casos, la dilatación es transitoria o fisiológica y no tiene significado clínico, pero, en otras ocasiones, el reflujo vesicoureteral y la obstrucción del tracto urinario pueden ser la causa y conllevar desarrollo de daño en el parénquima renal o comorbilidades, como infecciones urinarias.

La mayoría de los autores consideran DTU cuando el diámetro anteroposterior de la pelvis en la ecografía realizada en el segundo trimestre, semana 20 de edad gestacional, es >4 ; y >7 mm si se trata del tercer trimestre, después de la semana 32 de edad gestacional.

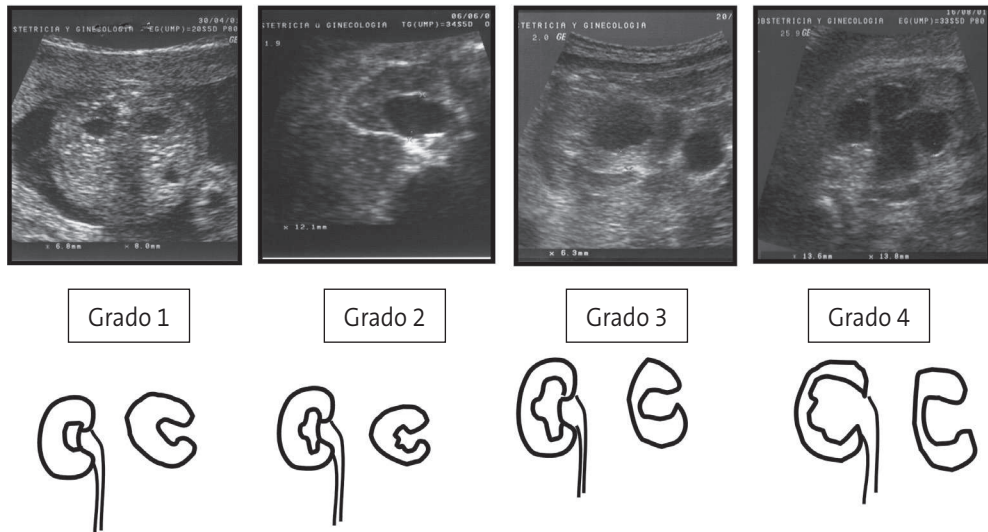
No existe consenso en la clasificación de esta entidad. Exponemos a continuación las más utilizadas.

Clasificación de la Sociedad de Urología Fetal (SUF) (Figura 3)

La SUF considera dilatación patológica cuando la medida anteroposterior de la pelvis es >4 mm antes de la semana 32 y >7 mm después de la semana 32.

- Grado 0: intacto.
- Grado I: dilatación leve sin visualizarse cálices.
- Grado II: dilatación marcada, con la alteración de la pelvis limitada dentro del borde renal; se visualizan mínimamente los cálices.
- Grado III: dilatación importante, pelvis dilatada fuera del borde renal; cálices con dilatación uniforme; parénquima normal.

Figura 3. Clasificación de la Sociedad de Urología Fetal



- Grado IV: dilatación extrema de la pelvis y los cálices (pueden tener aspecto convexo); parénquima adelgazado.

Clasificación según el diámetro pélvico anteroposterior

- Dilatación piélica leve, de 4 a 10 mm.
- Dilatación piélica moderada, de 10 a 15 mm, asociada a CAKUT.
- Dilatación piélica grave, >15 mm, con gran riesgo de CAKUT.

Sistema de clasificación DTU

En el año 2014 se publicó un documento de consenso para la clasificación de las DTU prenatales y posnatales en el que participaron hasta ocho sociedades distintas (incluyendo las especialidades de Radiología, Medicina Fetal y Nefrología y Urología pediátricas), con el objetivo de desarrollar un sistema de clasificación unificado con una terminología estándar aceptada para el diagnóstico y manejo de esta patología.

Este nuevo sistema se basa en la valoración de seis criterios ecográficos: diámetro anteroposterior de la pelvis, dilatación de cálices distinguiendo entre centrales o periféricos, espesor del parénquima, aspecto del parénquima, dilatación del uréter (aunque una visualización transitoria del uréter se considera como normal) y valoración de la vejiga. Y en base a estos parámetros se distinguen en dos categorías prenatales (A1, bajo riesgo; A2, riesgo incrementado) y en tres categorías posnatales (P1, bajo riesgo; P2, riesgo intermedio; P3, alto riesgo) (Figuras 4 y 5). Varios estudios posteriores concluyen que este sistema es seguro y válido para la evaluación de la DTU e incluso algunos autores le encuentran ventajas frente al sistema SUF utilizado clásicamente.

Figura 4. Presentación prenatal

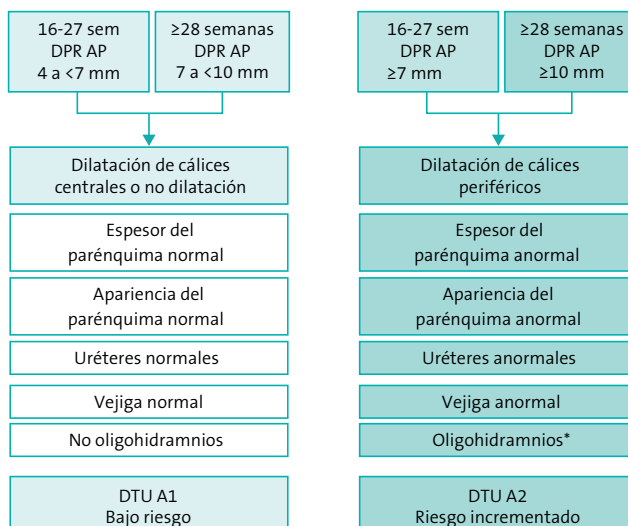
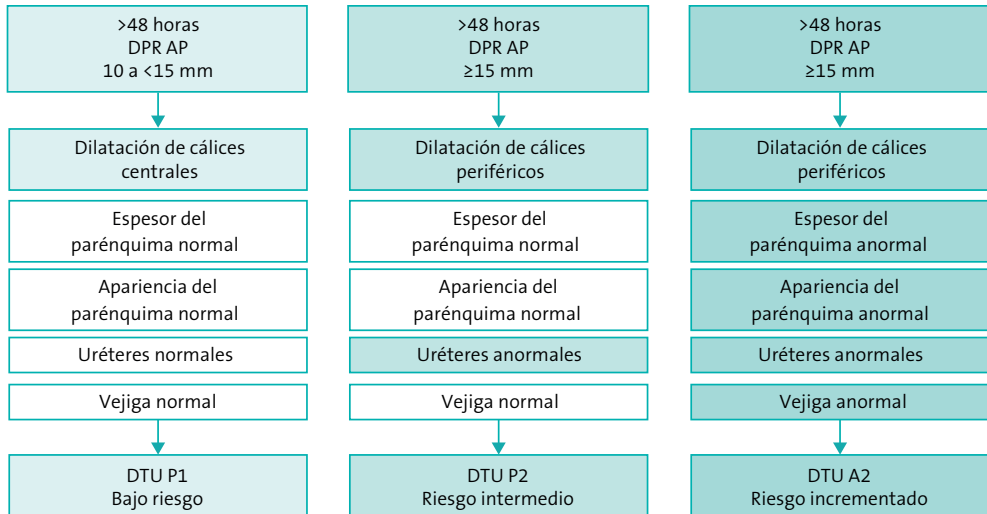


Figura 5. Presentación posnatal


5.1. Diagnóstico posnatal de los pacientes con diagnóstico de hidronefrosis congénita: pruebas de imagen y función renal

El objetivo del manejo posnatal de estos pacientes es, por un lado, detectar a aquellos que tienen una dilatación significativa que puede corresponder a una malformación y, por otro, evitar exploraciones innecesarias en aquellos casos que son transitorias o fisiológicas. Al igual que en la infección urinaria, no existe consenso en el manejo posnatal y la escasa implicación terapéutica y pronóstica que tiene actualmente el reflujo vesicoureteral tiende a limitar las exploraciones. Siempre se partirá de una ecografía posnatal que debería ser realizada no antes de las 48-72 horas de vida. En el documento de consenso se hace una propuesta de manejo posterior según la categoría. Las pruebas que pueden ayudarnos al diagnóstico son:

5.1.1. Ecografía

La ecografía es la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento de la hidronefrosis congénita. Ya desde la fase prenatal, mediante ecografía podemos valorar de forma fiable y reproducible la morfología y los diámetros del sistema excretor y la ecoestructura y ecogenicidad del parénquima renal. Hay que tener en cuenta que la ecografía realizada inmediatamente tras el nacimiento puede infravalorar la dilatación debido a la insuficiencia renal fisiológica del neonato. Por lo tanto, en caso de dilataciones leves o moderadas detectadas intraútero, deberá esperarse hasta el mes de edad para realizar una valoración adecuada de la vía y poder clasificar la dilatación de forma correcta. En el estudio de la hidronefrosis es necesario valorar mediante ecografía convencional los siguientes parámetros:

- La localización, tamaño y morfología renal, con especial atención a la existencia de dobles sistemas.
- La presencia o ausencia de hallazgos patológicos parenquimatosos, fundamentalmente cicatrices, alteraciones de la ecogenicidad del parénquima, calcificaciones y lesiones focales sólidas.
- La presencia de quistes, ya sean corticales o parapiélicos. En determinadas ocasiones es necesario diferenciar entre quistes y dilatación, fundamentalmente en casos de displasias multiquísticas. La clave la dará el hecho de que los quistes (ya sean de tipo malformativo o adquirido) no comunican entre sí, mientras que en un sistema dilatado hay continuidad entre cálices y pelvis.
- Los diámetros y la morfología del sistema excretor dilatado y la valoración de la extensión de la dilatación al uréter, su tortuosidad, etc.
- La morfología de los uréteres distales, la pared de la vejiga y las uniones ureterovesicales (valorando especialmente la existencia de ureterocele o desembocadura ureteral ectópica).
- Además, es necesario estudiar el resto del abdomen, para descartar otras alteraciones intra o retroperitoneales.

Además, la ecografía Doppler puede ser útil en el estudio de la hidronefrosis:

- Para valorar los vasos principales y descartar la presencia de patología arterial o venosa (Doppler convencional).

- En el estudio del jet ureteral hacia la vejiga. El Doppler lo pone de manifiesto de forma inequívoca y permite tener datos adicionales para la diferenciación entre obstrucción ureteral y megauréter no obstructivo.

5.1.2. Cistouretrografía miccional seriada (CUMS) y ecocistografía

La CUMS radiológica o la ecocistografía/ecouretrografía valoran en el contexto de hidronefrosis:

- Las uniones ureterovesicales, fundamentalmente la existencia de lesiones obstructivas (ureterocele ortotópico o ectópico).
- La presencia o ausencia de RVU.
- La morfología de la pared vesical, detectando la presencia de hipertrofia de esta en caso de obstrucción baja.
- La morfología del cuello vesical y su comportamiento durante la micción, para detectar anomalías funcionales.
- La morfología de la uretra en el varón, fundamentalmente para descartar la presencia de válvulas de uretra posterior.

5.1.3. Modalidades multiplanares (TC/RM)

Su uso no está indicado de rutina. El estudio de TC convencional o uro-TC no aporta en general información adicional a la de la ecografía, por lo que no son de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la hidronefrosis. La RM sin contraste, con secuencias de tipo colangiográfico (sensibles al líquido) ayuda a realizar una

delimitación anatómica fina de la morfología de los sistemas excretores en caso de dudas en la ecografía, además de contribuir a valorar malformaciones asociadas, ya sean del tracto urinario, de órganos reproductores, etc. En la pelvis, también pueden ayudar en el estudio de desembocaduras ectópicas de los uréteres y malformaciones genitourinarias complejas. Puede realizarse a cualquier edad y requiere habitualmente sedación. En niños >2 años con función renal normal pueden realizarse estudios de uro-RM con contraste IV (gadolinio) para realizar una valoración cuantitativa de la captación y excreción renal de contraste en múltiples fases que permite la obtención de curvas en cada unidad renal con las que inferimos función renal y excreción. Por lo tanto, podría obtenerse con ellas información similar al renograma diurético sin los inconvenientes de la radiación ionizante. No obstante, requieren sedación en niños pequeños o no colaboradores, el tiempo del estudio es largo y están en fase de análisis los protocolos más adecuados para su realización. Además, como se ha comentado, no está autorizada la administración de gadolinio en <2 años. No obstante, es una técnica en desarrollo.

5.1.4. Renograma diurético

No todos los niños con hidronefrosis congénita requieren de la realización de un renograma. Se reserva para aquellos con dilataciones moderadas a graves (>12 mm en diámetro anteroposterior) y dilatación calicial. Para bebés, un tiempo de al menos 6 semanas de vida es razonable para la realización del primer renograma.

El renograma diurético proporciona información simultánea sobre la función renal, principalmente sobre la función renal relativa (FRR),

y sobre el drenaje del tracto urinario. El drenaje puede valorarse mediante el análisis visual de la forma de la curva funcional del renograma (Figuras 6 y 7), en la que un ascenso brusco de la curva seguido de un rápido descenso de esta es típico de una eliminación normal, mientras que una alteración importante en la eliminación del radiotrazador se caracteriza por una curva con una pendiente progresivamente ascendente. Además, se han propuesto diferentes técnicas para cuantificar el paso del radiotrazador a través del riñón como el $T_{máx}$, el T medio, el *output efficiency* (OE) o el *normalised residual activity* (NORA). El OE es la cantidad de radiotrazador que abandona el riñón en el tiempo T en relación con la cantidad de radiotrazador extraído de la sangre por el riñón. Mientras que NORA es la cantidad de radiotrazador que permanece en el riñón en el tiempo T expresada como índice entre actividad en tiempo T y tiempo 1-2 min.

La interpretación del drenaje del tracto urinario en estos pacientes puede originar falsos diagnósticos de obstrucción cuando en ellos se utilizan los mismos criterios que para los riñones adultos. Entre las causas de falsa interpretación de estenosis de la unión pieloureteral se encuentran factores controlables que se evitan mediante la realización de una técnica adecuada con una correcta hidratación del paciente, obtención de imágenes posmicionales, tipo y dosis de radiotrazador y de diurético empleados y correcto procesado de los datos adquiridos. Otras causas se deben a factores no controlables que afectan a la condición del paciente; estos incluyen la disminución del filtrado glomerular y la inmadurez tubular fisiológica del recién nacido, que pueden originar una curva prolongada o en meseta y a una respuesta insuficiente a la furosemida en au-

Figura 6. Renograma diurético con MAG3

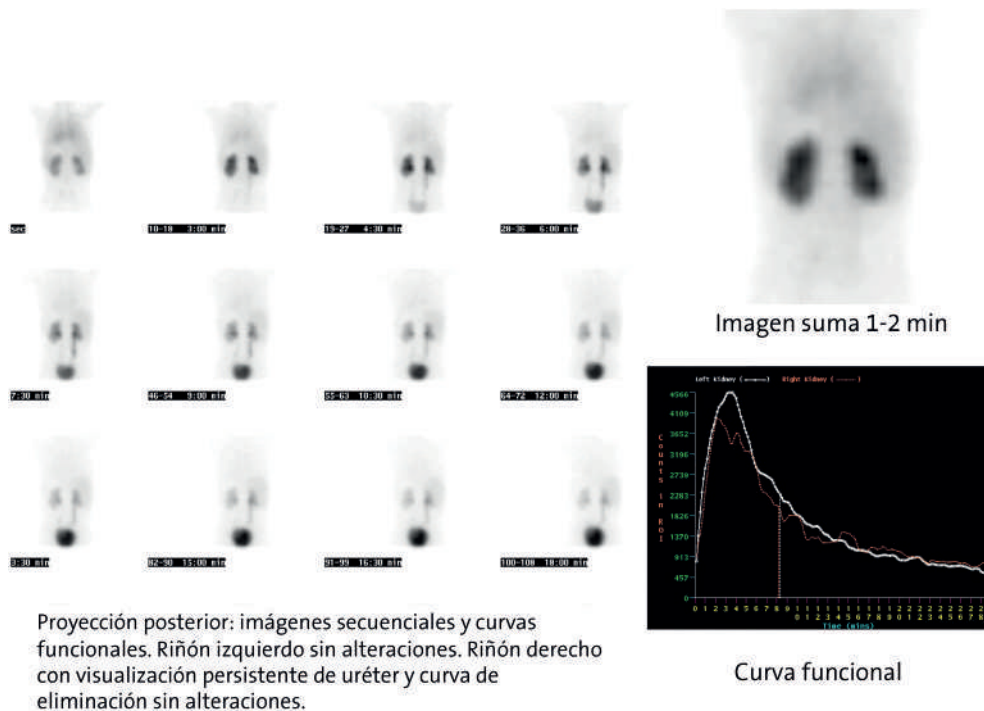
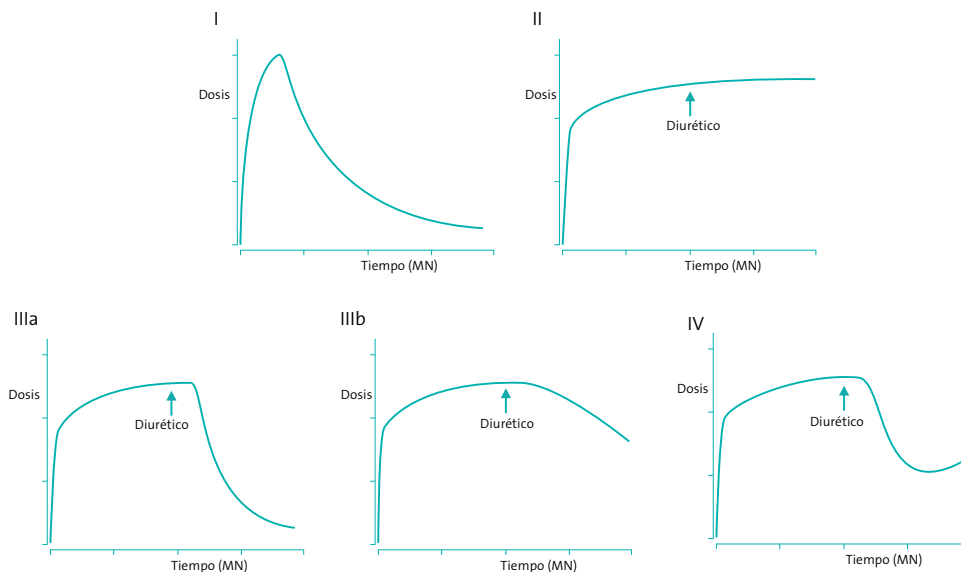


Figura 7. Respuesta al estímulo diurético



sencia de obstrucción, por lo que se recomienda realizar el renograma diurético no antes del mes de vida. Las pelvis renales muy distensibles pueden dilatarse en respuesta al estímulo diurético sin aumento de la presión hasta niveles suficientes para vencer la resistencia a la eliminación originando una curva prolongada en ausencia de obstrucción. Por ello, el patrón de eliminación prolongado puede no ser indicativo de obstrucción en los niños y no debe utilizarse de forma aislada en estos pacientes para la toma de decisiones terapéuticas. El patrón de eliminación en el recién nacido se considera diagnóstico cuando muestra una correcta eliminación del radiotrazador, haciendo poco probable la existencia de obstrucción debido a su elevado valor predictivo negativo. Debido a que lo que se pretende en estos pacientes es la conservación de la función renal, la FRR es uno de los parámetros más importantes para decidir la actitud terapéutica: cuando se produce el descenso de la FRR se asume el comienzo del deterioro renal y la necesidad de una actitud terapéutica más agresiva.

Otra propuesta de estudio en los pacientes con hidronefrosis congénita compatible con la presentada en el capítulo 15 sería la que exponemos en la **Figura 8**.

6. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y TRACTO URINARIO (COMPLEJO CAKUT)

El objetivo del manejo posnatal de estos pacientes, al igual que en las DTU (en muchas ocasiones van asociadas), es diagnosticar aquellas anomalías que puedan beneficiarse de un tratamiento que minimice el daño renal, prevenga o retrase el desarrollo de enfermedad

renal crónica y controle las posibles comorbilidades; evitando igualmente, exploraciones innecesarias (**Tabla 1**).

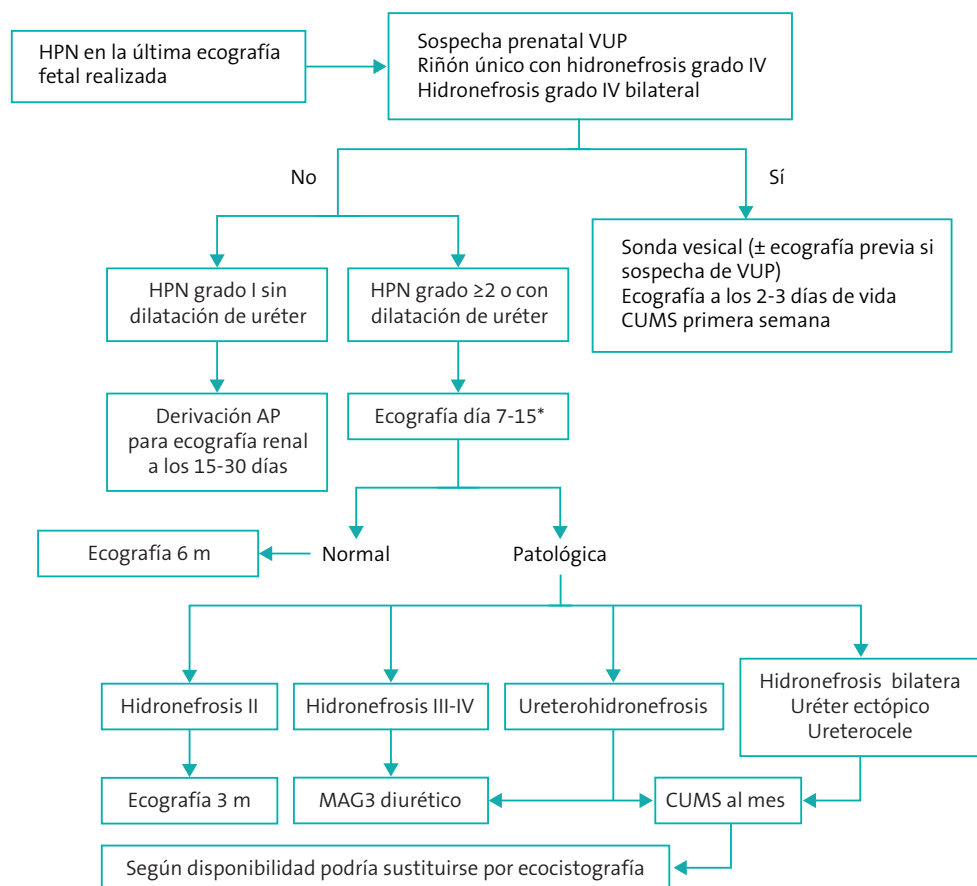
El complejo CAKUT abarca un gran número de anomalías que pueden clasificarse en tres grupos:

- Malformaciones del parénquima renal que incluye la displasia renal, agenesia renal, disgenesias tubulares y las displasias quísticas.
- Alteraciones en la migración y fusión, como son, por ejemplo, el riñón ectópico y los riñones en herradura.
- Anomalías del sistema colector urinario, donde se encuentran, entre otras, la estenosis de la unión pieloureteral, el uréter ectópico, el megauréter, el reflujo vesicoureteral o las válvulas de uretra posterior.

En la gran mayoría de las ocasiones se realiza un diagnóstico prenatal. El complejo CAKUT representa el 15-20% de todas las anomalías congénitas detectadas prenatalmente. El estudio posnatal partirá siempre de una **ecografía abdominal posnatal** que será completa, evaluando otras posibles malformaciones y los genitales internos en lo posible.

Dado que las CAKUT presentan con mucha frecuencia DTU, nos referiremos al algoritmo diagnóstico de las dilataciones en todos sus grados de gravedad y que se aplica a las dos patologías (**Figura 8**). Es importante tener presente que no existe consenso sobre cuál es el mejor algoritmo que puede aplicarse; va a depender de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas de cada centro. El objetivo para

Figura 8. Algoritmo de actuación en la hidronefrosis congénita



los nefrólogos infantiles será detectar los pacientes con indicación quirúrgica para hacer una adecuada derivación. La urología pediátrica no está disponible en todos los centros y con frecuencia nos encontramos pacientes con patología urológica, pero, en muchos de esos casos, la opción terapéutica no es la quirúrgica, y es posible entonces un seguimiento por el nefrólogo infantil.

La **ecografía prenatal** es el punto de partida del estudio. Si nos basamos en la clasificación de

la SUF combinado con el diámetro anteroposterior de la pelvis, a los pacientes con hidronefrosis grado I o II de la SUF o dilataciones leves, pelvis inferiores a 10 mm, con afectación uni- o bilateral se les realizará la ecografía entre la primera y cuarta semana de vida. Si la pelvis es <7 mm, no son necesarias más exploraciones. Si se confirma el diagnóstico, se darán de alta, en general, sin profilaxis antibiótica, ya que en estos pacientes la sospecha de reflujo vesicoureteral de alto grado será baja y la **CUMS/ecocistografía** no se realizará de forma rutinaria.

Tabla 1. Pruebas complementarias según hallazgos en el manejo posnatal del complejo CAKUT

Si existe hidronefrosis se realizará el algoritmo (Figura 8)

• Exploración física

- Fenotipo peculiar o sospecha de síndrome: cariotipo o estudio de mutación genética
- Sopló: ecocardiografía
- Anomalías en miembros: serie ósea
- Anomalías en tracto digestivo / ano: Rx columna lumbar

• Ecografía

- Presencia de quistes: estudio genético, estudio oftalmológico, ecografía transfontanelar, valoración función hepática, función renal y tubular
- Anomalías en el ascenso renal: gammagrafía, valorar CUMS
- Anomalías en el desarrollo sistema colector: CUMS, renograma diurético; si complejidad anatómica o ectopia ureteral, RM

• Criterios de derivación a Urología Pediátrica

- Obstrucción demostrada en renograma diurético
- Curva de eliminación con un patrón dudoso en renograma diurético
- Ectopias renales y ureteroceles
- Sistemas dobles complejos
- Megauréteres obstructivos
- Reflujos de alto grado con mala evolución
- Válvulas de uretra posterior
- Extrofías vesicales
- Aumento de la hidronefrosis en ecografía, previo o no a renograma diurético

Se realizará seguimiento ecográfico entre los 6 y los 9 meses y, si la situación es estable o ha disminuido, se repetirá al año. Si ha aumentado el grado de hidronefrosis, se procederá de acuerdo con la gravedad que presente. A los pacientes con hidronefrosis grado III y IV de la SUF o con dilataciones moderadas-graves, pelvis >10-15 mm unilaterales, se les realizará la ecografía pasadas las 48 horas de vida. Si el diagnóstico es el mismo, se instaurará profilaxis antibiótica por riesgo elevado de reflujo vesicoureteral de alto grado y se programará la cistografía radiológica o ecográfica que se puede posponer más allá de los 7 días de vida. Si el paciente no tiene reflujo vesicoureteral,

realizaremos un **renograma diurético** en torno al mes de vida. No debe realizarse antes de los 20 días de vida ya que la inmadurez renal puede hacer que el resultado no sea fiable. Si el renograma no es obstructivo, se suspenderá la profilaxis y se realizará seguimiento ecográfico entre los 3 y 6 meses ya que el filtrado glomerular de los lactantes se incrementa exponencialmente durante este periodo. Si el renograma es obstructivo, el paciente ha de ser evaluado por un urólogo pediátrico, ya que la indicación quirúrgica es casi segura. Si el tipo de curva en el renograma es dudoso, o tenemos duda del manejo del paciente, se derivará para valoración urológica. Si el paciente tiene reflujo,

habrá que descartar la presencia de una displasia renal asociada. Si el paciente tiene una hidronefrosis grado IV bilateral o grado III o IV unilateral (pelvis >15 mm) con riñón único, realizaremos la ecografía urgente (antes de las 48 horas de vida), procediendo de la misma forma en el resto de los pasos. En estos pacientes se debe evaluar la normalidad de la función renal y tubular.

Como ya se ha comentado en el apartado 4, el documento de consenso publicado en 2014 propone un manejo de seguimiento según el grupo de riesgo. Con una ecografía posnatal que clasifica al paciente en bajo riesgo (DTU P1) se realizará otro control ecográfico entre 1 y 6 meses después, sin necesidad en principio de más pruebas (no se estudia reflujo vesicoureteral ni gammagrafía renal). A los pacientes en riesgo alto (DTU P3) se les vigila estrechamente con ecografía al mes, se estudiará la existencia de reflujo vesicoureteral, se indicará profilaxis antibiótica y estudio gammagráfico para valorar funcionalidad. En aquellos pacientes con riesgo moderado (DTU P2), será el clínico responsable el que decida qué pruebas hacer, siempre con una vigilancia ecográfica estrecha. En esta publicación hacen también referencia al manejo distinto que debe realizarse sobre los pacientes con dilataciones prenatales bilaterales graves o sospecha de válvulas de uretra posterior.

En un gran porcentaje de pacientes con anomalías CAKUT se asocia reflujo vesicoureteral, por lo que la realización de la CUMS/ecocistografía ha sido justificada durante mucho tiempo y actualmente es un tema controvertido en la literatura. En la última década, se ha ido cambiando hacia una actitud más conservadora y múltiples publicaciones defien-

den que en los pacientes con baja sospecha de RVU de alto grado, se podría obviar. Este es el caso de la displasia multiquistica y la agenesia renal; si el riñón único funcionando no tiene ninguna anomalía ecográfica, es decir, no se encuentra dilatado, tiene buena diferenciación corticomedular y su tamaño y ecogenicidad son normales, se puede hacer un seguimiento clínico, reservando la cistografía para aquellos que presenten infecciones urinarias.

La **resonancia magnética (RM)** tiene utilidad en aquellos casos en los que mediante ecografía no logra realizarse una valoración adecuada de todas las estructuras genitourinarias. El estudio anatómico no requiere habitualmente de la administración de gadolinio IV, por lo que puede realizarse la exploración a cualquier edad, utilizando sedación en los niños pequeños o no colaboradores. Mediante RM podemos delimitar las estructuras abdominales y pélvicas, valorando de forma adecuada las vísceras macizas intraperitoneales, los órganos retroperitoneales y las vísceras pélvicas, además de la columna y médula, todo ello con capacidad multiplanar y la posibilidad de realizar secuencias 3D. De esta forma, la delimitación de malformaciones complejas es más completa, permitiendo diagnósticos más certeros en estos casos.

La **tomografía axial computarizada (TC)** habitualmente no se utiliza, a no ser que no haya disponibilidad de RM o esté indicada la administración de CIV para la valoración por imagen de la vía excretora renal (especialmente en pacientes <2 años en los que no puede utilizarse gadolinio IV), en casos de uréteres ectópicos no claramente delimitados, fístulas urinarias no aclaradas, etc.

7. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

La mayoría de los protocolos de estudio de las enfermedades glomerulares incluyen la realización de una ecografía. La ecografía es una técnica sensible para la detección de patología difusa parenquimatosa pero su especificidad es baja, por lo que es necesaria la realización de biopsia para la caracterización anatomopatológica de la afectación.

Mediante esta técnica podemos valorar en la **ecografía convencional**:

- La localización, morfología y el tamaño renales. En las enfermedades difusas, el tamaño puede estar aumentado, normal o disminuido. En general, en las fases iniciales el tamaño renal será o normal o ligeramente aumentado. La afectación crónica conlleva habitualmente disminución del tamaño renal con atrofia de la corteza.
- La ecoestructura y ecogenicidad corticales. En general, las enfermedades glomerulares cursan con aumento de la ecogenicidad cortical y disminución de la diferenciación corticomedular. Puede haber o no atrofia de la corteza, que será mayor cuanto más avanzada sea la enfermedad.
- La presencia de quistes. Los quistes macroscópicos son típicos de la enfermedad poliquística autosómica dominante (AD), mientras que en la poliquistosis autosómica recesiva (AR) puede haber quistes milimétricos o afectación parenquimatosa difusa con hiperecogenicidad.
- Otros hallazgos sobreañadidos del tracto urinario o del resto de vísceras abdominales.

En los casos de poliquistosis hereditaria, la afectación hepática podrá diferenciar entre la forma AD (donde suelen aparecer quistes) y la AR (con afectación difusa del parénquima hepático con aumento de su ecogenicidad debido a la presencia de fibrosis).

En el **estudio Doppler** valoramos:

- La macrovascularización, para detectar alteraciones arteriales o venosas (fundamentalmente trombosis venosa) que puedan producir afectación parenquimatosa difusa.
- La vascularización parenquimatosa, que en general disminuye a medida que avanza la enfermedad glomerular.

La **biopsia ecodirigida** es la técnica de elección para la toma de muestras renales. Permiten elegir la zona de biopsia más adecuada, fundamentalmente el polo inferior, evitando las estructuras del hilio y el pedículo vascular. Detecta asimismo la aparición de complicaciones posbiopsia, con el sangrado como la más frecuente.

La **RM** y la **TC** no son habitualmente de utilidad para la valoración de la enfermedad difusa parenquimatosa renal.

8. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA HTA

El estudio de los pacientes pediátricos con hipertensión arterial y exploración física normal se debe iniciar con una prueba de imagen abdominal y la valoración de la función renal. Esto es debido a que, en la infancia, a diferencia del adulto, la hipertensión arterial es con más frecuencia secundaria.

La prueba de imagen principal es siempre la ecografía. En función de la dificultad en el diagnóstico, puede ser necesaria la realización de estudios de RM, TC o vasculares.

Ecografía convencional

El estudio de ecografía en modo B nos permite valorar el parénquima renal y la existencia o no de patología en el mismo, así como asimetrías en el tamaño que hagan sospechar la existencia de patología vasculorrenal, que deberá ser confirmada mediante otros métodos, como la ecografía Doppler. El estudio completo abdominal descartará causas secundarias.

Ecografía Doppler

La ecografía en modo Doppler es el estudio de elección en primera instancia ante la sospecha de hipertensión vasculorrenal. Dicha prueba se efectúa con respiración sostenida, y en niños pequeños o no colaboradores puede ser necesaria la sedación superficial, habitualmente con hidrato de cloral.

Mediante esta ecografía se valoran de forma comparativa en ambos riñones:

- **La vascularización intrarrenal.** Habitualmente el flujo intrarrenal es de baja resistencia, con morfología de la onda con ascenso sistólico rápido y flujo diastólico positivo. En los casos de enfermedad vasculorrenal, la onda adopta una morfología *tardus-parvus*, con tiempos de aceleración aumentados y pico sistólico bajo.
- **Las arterias renales principales y lobares.** Mediante la ecografía Doppler es posible valorar las arterias renales principales y de-

tectar estenosis caracterizadas por aumento de la velocidad pico sistólica en la estenosis y la existencia de flujo turbulento en las áreas posestenóticas. No obstante, la técnica ecográfica tiene cerca de un 20% de estudios no satisfactorios en los que no es posible la visualización adecuada y directa de las estenosis y que deben ser estudiados por otros métodos. Aún en los casos en que la exploración primaria no es satisfactoria, puede tener un papel importante en el seguimiento de pacientes con estenosis tratadas.

Angio-RM y angio-TC

Actualmente, las técnicas multiplanares sustituyen con ventaja a la angiografía convencional en el estudio de sospecha de HTA vasculorrenal. Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes y hay que valorar su utilización según la disponibilidad y experiencia en cada centro y según el tipo de paciente.

En general, las ventajas de la angio-RM son:

- Ausencia de riesgo por radiación.
- Buena resolución espacial, aunque menor que la del TC.
- Pueden obtenerse secuencias vasculares sin uso y con uso de contraste. Habitualmente las que no utilizan CIV (gadolinio) tienen peor resolución y más ruido.
- En las secuencias con CIV es posible obtener información multifase tanto para valoración vascular como de la captación parenquimatosas a lo largo del tiempo, con obtención de curvas que permiten la cuantificación de la función renal.

Respecto a las ventajas de la angio-TC:

- Mayor resolución espacial con adquisiciones isotrópicas que permiten reconstrucciones multiplanares y vasculares 3D con resolución de hasta 0,5 mm.
- Solo es necesaria la sedación en niños de corta edad o no colaboradores.
- Puede utilizarse el contraste yodado IV a cualquier edad.

Angiografía

Como se ha comentado, la angiografía no se utiliza habitualmente con fines meramente diagnósticos, ya que la información obtenida, bien con el Doppler renal o con los estudios de angio-RM o angio-TC, es adecuada para detectar la existencia de estenosis arteriales. Su principal papel es terapéutico, ya que mediante angioplastia pueden solucionarse estenosis en ramas principales o lobares cuyo diámetro sea suficiente para la introducción de un balón dilatador con colocación o no de endoprótesis.

Adicionalmente, en casos de HTA grave resistente al tratamiento, con resto de estudios normales y en los que no es posible llegar a un diagnóstico etiológico claro, puede ser necesario recurrir a la toma de muestras de renina en venas renales principales o lobares para detectar alteraciones en sus niveles locales.

Renograma poscaptopril

El renograma con captopril ha demostrado una elevada sensibilidad (68-94%) y especificidad (70-98%) en la detección de hipertensión de origen renovascular en población adulta adecua-

damente seleccionada, con una probabilidad intermedia/alta de padecer la enfermedad. La etiología y la distribución anatómica de la estenosis de arterias renales en niños es diferente, con una afectación frecuentemente bilateral y afectando a vasos secundarios intrarrenales. Esta característica hace a la técnica menos sensible en la población infantil, por lo que está en debate su utilidad. Con el incremento en la población infantil del fenotipo de síndrome metabólico, podría ser de utilidad el renograma con captopril, reservando las técnicas invasivas para pacientes con elevada sospecha clínica de padecer hipertensión de origen vasculorrenal.

9. TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL FRACASO RENAL

Las pruebas de imagen en el fracaso renal tienen como objetivo ayudar a encontrar la etiología de este. El enfoque diagnóstico parte de confirmar la presencia de una anatomía normal de los riñones.

La **ecografía convencional y la ecografía Doppler** son técnicas de elección para el estudio inicial del fracaso renal. Mediante la técnica convencional valoramos el parénquima y la vía, descartando fundamentalmente la causa obstructiva. Con el Doppler se valora la posible existencia de patología vascular como posible causa, especialmente trombosis arterial o venosa. El fracaso renal de origen parenquimatoso tiene características de imagen que ya se han descrito en el apartado correspondiente a las enfermedades glomerulares.

La **biopsia con guía ecográfica** será necesaria en aquellos casos de afectación parenquimatosa no filiada.

Los estudios de **angio-RM y angio-TC** no aportan información adicional para detectar la etiología del fallo renal. Sí pueden ser necesarios para la valoración de la anatomía vascular pretrasplante. Es necesario valorar, en caso de insuficiencia renal, la necesidad de utilización de CIV. Los contrastes yodados están contraindicados por su potencial nefrotóxico en casos de insuficiencia renal moderada o grave y deben ser administrados con hidratación abundante y fármacos renoprotectores (N-acetilcisteína) en caso de insuficiencia renal leve.

Renograma

La disminución del filtrado glomerular es patognomónica de la insuficiencia renal. Los mecanismos que surgen como responsables de la hipofiltración involucran procesos interdependientes, que incluyen una marcada disminución de la permeabilidad glomerular, bloqueo tubular celular o edema intersticial y difusión del ultrafiltrado a través del epitelio dañado. El tiempo que transcurre en la instalación del síndrome establece la diferenciación en aguda (días), subaguda (semanas) o crónica (meses a años). La insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico que se divide clásicamente en prerrenal, renal y posrenal. La insuficiencia renal aguda prerrenal es debida a una disminución de la perfusión renal en situaciones de hipovolemia que reducen la vascularización renal y consecuentemente la filtración glomerular. La insuficiencia renal aguda de causa renal incluye a un conjunto de patologías que afectan difusamente el parénquima desarrollando un rápido deterioro funcional. La insuficiencia renal aguda posrenal es causada por una obstrucción grave de la vía excretora con compromiso renal bilateral o compresión extrínseca. En oligoanuria, la reducción del filtrado glomerular es importante y la concentración de DTPA por el riñón es es-

casa. Las curvas obtenidas son planas, levemente superiores al nivel de fondo, con una pobre o nula definición en las imágenes. No obstante, el flujo durante el primer paso del trazador nos brinda información sobre la aorta y la vascularización renal, aunque no tiene resolución para la valoración de las arterias renales. En fase poliúrica, la reducción del filtrado glomerular es moderada, resultando un tránsito tubular lento, con prolongación del tiempo intraparenquimatoso y consecuente retardo en la eliminación.

Los radiofármacos que se eliminan por secreción tubular (MAG3) tienen un mejor índice de extracción con buenas imágenes, pero el descenso del filtrado glomerular provoca una disminución del ultrafiltrado que atraviesa la luz tubular y se evidencia en una retención intraparenquimatoso y tardía excreción hacia el sistema pielocalicial. El análisis de las imágenes secuenciales nos permite la evaluación del drenaje renal y en los casos de insuficiencia renal aguda posrenal puede detectarse el lugar de la obstrucción. Las glomerulonefritis, las nefropatías intersticiales infecciosas, las enfermedades sistémicas, las nefropatías tóxicas y hereditarias se encuentran entre las causas más frecuentes de nefropatías crónicas; a menudo son asintomáticas y se llega al diagnóstico cuando la función está gravemente comprometida. La valoración clínica del filtrado glomerular mediante la depuración de creatinina endógena en pacientes con lesión renal tiene errores de estimación y no es segura para evaluar la progresión de la enfermedad. La relación entre cambios de la creatinina y de la función glomerular renal no son lineales, sino exponenciales, y un aumento en la creatinina no va a ser evidente clínicamente hasta que la FG disminuya a menos del 50%. En la insuficiencia renal crónica compensada, el renograma puede mantener su morfología, presentando las fases

de llegada y parenquimatosa conservadas y una tercera fase con disminución en el gradiente de eliminación, pudiendo interpretarse erróneamente como obstructivo, error que se puede subsanar valorando de forma conjunta las imágenes secuenciales y las curvas funcionales que nos permiten diferenciar el componente obstructivo o dificultad en la eliminación del daño parenquimatoso. El renograma con estímulo farmacológico, con diuréticos y con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, para establecer el diagnóstico etiológico de la insuficiencia renal, están indicadas en el estadio inicial. A pesar del daño establecido, el tratamiento de la causa (uropatía obstructiva o hipertensión renovascular) puede estabilizar o enlentecer su desarrollo en una etapa temprana, llegando a recuperar la función deteriorada. En insuficiencia renal crónica los radiotrazadores que se eliminan por secreción tubular, MAG3, son los indicados por su alta eficiencia de extracción, y la retención cortical es el parámetro más importante. El renograma podría tener su indicación para valorar la función renal relativa de cada riñón y controles evolutivos ante situaciones de descompensación. Su indicación en la población pediátrica no está claramente establecida, pero en casos de insuficiencia renal establecida no es una prueba indicada para el seguimiento de estos pacientes. Si fuera necesario determinar la función renal diferencial, se podría realizar con una gammagrafía con DMSA.

10. TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL TRASPLANTE RENAL

El riñón trasplantado puede valorarse en morfología y función por diferentes técnicas, fundamentalmente, como en el resto de la patología aquí discutida, mediante ecografía.

La **ecografía convencional** valora el grosor y la ecogenicidad del parénquima a la vez que detecta la existencia o no de dilatación de la vía. En el caso de rechazo, los signos ecográficos van desde la fase aguda en la que hay un aumento de tamaño del riñón e hipocogenicidad parenquimatosa a la atrofia progresiva y la desdiferenciación corticomedular a medida que se cronifica. También puede detectar complicaciones postrasplante (abscesos, linfocitos, fugas urinarias).

- La **ecografía Doppler** valora el flujo arterial, detectando signos directos o indirectos de estenosis arteriales, que fundamentalmente suelen ocurrir en la anastomosis y que pueden conducir a hipertensión o fallo del injerto.
- También puede ser necesaria la realización de **biopsia ecodirigida** para valorar la existencia de rechazo. En casos de colecciones o fugas urinarias, también pueden realizarse drenajes u otros intervencionismos guiados por ecografía.
- La vascularización también puede valorarse mediante **angio-RM** o **angio-TC**. Su utilidad fuera de este contexto es menor.
- Mediante **angiografía** podemos realizar angioplastia para tratar estenosis arteriales anastomóticas o en otras localizaciones.
- El **renograma** puede desempeñar un rol importante en el estudio del riñón trasplantado, en especial en etapas precoces. Evalúa en primer lugar la perfusión renal, lo que se facilita por la mayor cercanía a la superficie del injerto y por la pérdida del mecanismo neurovascular por sección de las fibras autonómicas.

cas. También es posible evaluar la función y excreción. La ausencia absoluta de perfusión puede ser causada por trombosis de la arteria renal o de la vena renal y por rechazo hiperagudo, situaciones que normalmente pueden ser discriminadas por la presencia de un riñón pequeño en la obstrucción arterial o voluminoso y sensible en las otras dos situaciones, cuya diferenciación puede hacerse en base otros elementos clínicos y de laboratorio. El deterioro de la perfusión y de la función (que puede ser objetivado por parámetros como el índice de perfusión, filtración glomerular o FPRE) indica la posibilidad de rechazo agudo. En contraste, la necrosis tubular aguda cursa con deterioro funcional, pero sin compromiso preponderante de la perfusión. Otra complicación es la fuga urinaria, alteración fácilmente detectable por el renograma. Por último, la alta tasa de extracción del MAG3 posibilita ver el riñón aun en situaciones de compromiso funcional muy grave y podría ser el único indicio de existencia de vitalidad en el injerto.

4. Cakici EK, Aydog O, Eroglu FK, Yazilitas F, Ozlu SG, Uner C, *et al.* Value of renal pelvic diameter and UTD classification in prediction of urinary tract anomalies. *Pediatr Int.* 2019;61(3):271-277.
5. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: a review of its findings. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:703-706.
6. Chow JS, Koning JL, Back SJ, Nguyen HT, Phelps A, Darge K. Classification of pediatric urinary tract dilation: the new language. *Pediatr Radiol.* 2017; 47:1109-1115.
7. Hassib N, Muhaned M, Asad AK, Abdulla A, Amar A. Renal tract abnormalities missed in a historical cohort of young children with UTI if the NICE and APP imaging guidelines were applied. *J Pediatr Urol.* 2015;11(5):252.e1-7.
8. Hoberman A, Chesney RW. The RIVUR trial investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl Med J.* 2014; 370(25):2367-2376.
9. Hodhod A, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherif E, El-Doray AEA, El-Sherbiny M. Evaluation of urinary tract dilation classification system for grading post-natal hydronephrosis. *J Urol.* 2016;195:725-730.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1439-1444.
2. Balthazar A, Herndon A. Prenatal urinary tract dilatation. *Urol Clin N Am.* 2018;45:641-657.
3. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Society for urology classification versus urinary tract dilation grading systems for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time to resolution analysis. *J Urol.* 2018;199(6):1615-1621.
4. Jackson JN, Zee RS, Martin AN, Corbett ST, Herndon A. A practice pattern assessment of members of the Society of Pediatric Urology for evaluation and treatment of urinary tract dilation. *J Pediatr Urol.* 2017;13:602-607.
5. Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, Dempsey ME, Dillman JR; Expert Panel on Pediatric Imaging; *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Urinary Tract Infection-Child. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5S):S362-S371.
6. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, *et al.* Multidisciplinary con-

- sensus on the classification of prenatal and post-natal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014;10:982-999.
13. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging. Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13:567-573.
 14. Ozen C, Ertan P, Aras F, Gumuser G, Ozkol M, Dinc GH. Evaluation of abnormal radiological findings in children aged 2 to 36 months followed by recurrent urinary tract infection: a retrospective study. *Renal Fail.* 2017;39(1):100-103.
 15. Riccabona M, Vivier PH, Ntoulia A, Darge K, Avni F; ESPR Uroradiology Task Force; *et al.* ESPR Uroradiology Task Force imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VII: standardised terminology, impact of existing recommendations, and update on contrast-enhanced ultrasound of the paediatric urogenital tract. *Pediatr Radiol.* 2014;44:1478-1484.
 16. Rosenblum N. Evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut>
 17. Rosenblum N. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut>
 18. Suson KD, Mathews R. Evaluation of children with urinary tract infection-Impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *J Pediatr Urol.* 2014;10:182-185.
 19. Urisarri A, Gil M, Mandiá N, Aldamiz-Echevarría L, Iria R, González-Lamuño D, *et al.* Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening. *Medicine.* 2018;97(32):e11819.
 20. Yamamoto K, Kamei K, Sato M, Ogura M, Suzuki M, Hasegawa Y, *et al.* Necessity of performing voiding cystourethrography for children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:295-299.
 21. Yulia A, Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. *Early Hum Dev.* 2018;126:38-46.

Reflujo vesicoureteral

Joaquín Escribano⁽¹⁾, Blanca Valenciano⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Reus

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil de Gran Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Escribano J, Valenciano B. Reflujo vesicoureteral. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:303-15.



RESUMEN

El RVU se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, probablemente debido a una disfunción de la unión ureterovesical. La presencia de disfunción vesicointestinal (DVI) puede tener un papel importante en la patogenia del RVU, por lo que es importante investigar siempre el patrón miccional en los pacientes con RVU. El diagnóstico de RVU se realiza mediante CUMS. Para el seguimiento se recomienda la utilización de cistografía isotópica. El patrón oro para el diagnóstico de daño renal es la gammagrafía renal con DMSA. El tratamiento inicial debería ser conservador con medidas higiénicas generales y control de la disfunción vesical. El empleo de profilaxis antibiótica debe restringirse a grupos de alto riesgo, como son la presencia de RVU dilatado, DVI o la existencia de ITU febril recurrentes. El tratamiento quirúrgico, en cualquiera de sus modalidades, debe reservarse para pacientes con ITU febril recurrente o con alteraciones anatómicas asociadas, o para acortar el tiempo de resolución, según las preferencias del enfermo. El tratamiento con procedimiento endoscópico e inyección subureteral se aconseja como la primera opción.

Palabras clave: reflujo vesicoureteral, disfunción vesicointestinal, infección urinaria, profilaxis antibiótica.

Vesicoureteral reflux

ABSTRACT

Vesicoureteral reflux (VUR) is defined as the non-physiological retrograde passage of urine from the bladder to the ureter, probably due to a dysfunction of the uretero-vesical junction. The presence of bladder and bowel dysfunction may play an important role in the pathogenesis of VUR, so it is important to investigate the voiding pattern in patients with VUR. VCUG is the diagnostic method of choice for VUR. The use of isotopic cystography is recommended for

follow-up. DMSA kidney scan is the gold standard technique for the diagnosis of kidney damage. Initial Treatment should be conservative with general hygienic measures and control of bladder dysfunction. The prescription of antibiotic prophylaxis should be restricted to high-risk groups, such as children with dilated VUR, BBD or recurrent febrile UTI. Surgical treatment, in any of its modalities, should be reserved for patients with recurrent febrile UTI or with other associated urological anatomical alterations. It should be also recommended to shorten the resolution time, depending on the patient's preferences. The initial surgical treatment of choice is the endoscopic procedure with subureteral injection.

Key words: vesicoureteral reflux, bladder and bowel dysfunction, urinary tract infection, antibiotic prophylaxis.

1. INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter. Se denomina RVU secundario al que está ocasionado por una clara causa patogénica, como ocurre en los procesos obstructivos uretrales de causa anatómica (válvulas de uretra posterior) o funcional (vejiga neurógena). Se denomina RVU primario a aquel en el que no existe una causa evidente y que se supone que es debido a un defecto, bien anatómico o bien funcional, de la propia unión vesicoureteral. En este protocolo nos referiremos exclusivamente al RVU primario.

La importancia clínica del RVU en los niños ha venido determinada por su asociación con la presencia de infecciones urinarias de repetición y el posible establecimiento de un daño renal crónico que conduzca a la progresión de una insuficiencia renal crónica (IRC). Las malformaciones renales y, entre ellas, el RVU, siguen siendo la principal causa de IRC en el niño. Por tanto, el manejo cuidadoso de estos pacientes a largo plazo es una pieza clave en las políticas de prevención.

1.1. Clasificación

La clasificación del RVU se fundamenta en la estratificación de la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. La clasificación más aceptada es la establecida por el International Reflux Study Committee en el niño. Según esta clasificación, se establecen cinco grados de reflujo (**Tabla 1, Figura 1**). En general, se acepta que los RVU grado I y II son leves, el grado III es moderado y los grados IV y V son graves.

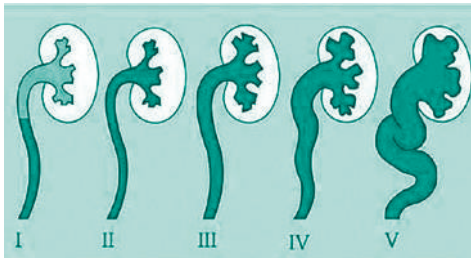
1.2. Patogenia

La aparición del RVU se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. La yema ureteral es la responsable del desarrollo del uréter. Si el origen de la yema ureteral ocurre muy cerca de lo que será la futura vejiga, el orificio ureteral estará desplazado lateralmente, dando lugar a que el túnel submucoso del uréter en la vejiga sea más corto y facilitando así la aparición del RVU. Dicho túnel se alarga con la edad, lo que aumenta la competencia del mecanismo valvular

Tabla 1. Clasificación del RVU primario (International Reflux Study Committee)

I. El reflujo solo alcanza el uréter, sin dilatarlo
II. El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos
III. El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix
IV. Moderada dilatación ureteropielocalicilar, con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares
V. Gran dilatación ureteropielocalicilar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicilar normal y de la visualización de las impresiones papilares

Figura 1. Clasificación internacional del reflujo vesicoureteral (RVU)



y produce la resolución espontánea del RVU en la mayoría de los niños durante el periodo de crecimiento.

También parecen existir otros factores diferentes a la afectación del mecanismo valvular, como la presencia de una disfunción vesical o un síndrome de eliminación disfuncional, que pueden tener un papel importante en la patogenia del RVU por lo que es importante hacer una valoración de la función vesical.

Por otra parte, en pacientes con RVU puede estar presente daño renal asociado, denominado como nefropatía del reflujo (NR) o nefropatía cicatricial (NC), y que puede tener un origen

congénito o adquirido. La NR congénita está presente en el momento del diagnóstico del RVU sin que haya existido un episodio de infección del tracto urinario (ITU) previo, lo cual sugiere una alteración de la nefrogénesis, que genera un cierto grado de hipoplasia-displasia renal. La NR adquirida es una consecuencia de la respuesta inflamatoria a un episodio de ITU localizado en el parénquima renal que desencadena un proceso cicatricial.

La asociación RVU, ITU y síndrome de eliminación disfuncional está actualmente bien reconocida. Los pacientes con RVU de grado alto y aquellos con síndrome de eliminación disfuncional tienen un riesgo alto de daño renal adquirido.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Prevalencia del RVU

La prevalencia del RVU para el conjunto de personas en edad pediátrica a nivel poblacional se estima en un 1-3%. En pacientes diagnosticados de hidronefrosis prenatal (HNP) la prevalencia de RVU es del 16% de los casos. En pacientes diagnosticados de ITU, la prevalencia de RVU oscila entre un 18 y un 38%.

En cuanto a la incidencia familiar, el RVU se encuentra en el 27% de los hermanos y en el 35,7% de los hijos de los pacientes con RVU. En gemelos monocigotos, la prevalencia del RVU es del 100%, y del 50% en gemelos dicigotos.

La prevalencia del RVU va disminuyendo con la edad del niño, con una tasa de resolución espontánea del 10-15% por año, a lo largo del crecimiento.

2.2. Prevalencia del daño renal asociado

En tres estudios poblacionales realizados en población pediátrica de países europeos, la guía de práctica clínica (GPC) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) estima una prevalencia de cicatrices renales en la población general en cada uno de los estudios de 0,14% en ambos sexos, 0,53% en niñas y 0,16% en niños, y 0,18% mujeres y 0,11% en varones, respectivamente.

En niños con RVU diagnosticado a partir del estudio de HNP se detecta la existencia de hipoplasia-displasia renal en el 30% de los casos, variando de un 6% en los RVU no dilatados a un 48% en los de grado IV-V. Después de un primer episodio de ITU, se detecta NR en el 15% de los pacientes, con una prevalencia mayor en los pacientes con RVU que en los que no tienen RVU (41% vs. 15%) y mayor en los grados III-V de RVU que en los grados I-II (53% vs. 25%).

3. DIAGNÓSTICO

No existen síntomas clínicos que nos hagan predecir la presencia de un RVU, por lo que su diagnóstico se realiza mediante cistouretrografía miccional seriada (CUMS).

3.1. Indicaciones de estudio

En el estudio de niños que han presentado una ITU febril se recomienda realizar CUMS si se cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Niño o niña con ITU recurrente, es decir con dos episodios de ITU febriles, un episodio de ITU febril y una cistitis, o tres cistitis aisladas.

- Alteraciones en las pruebas de imagen previas (ecografía renal o DMSA).
- Signos de disfunción del tracto urinario inferior.
- Antecedentes familiares de RVU.
- Datos de disfunción tubular renal (baja capacidad de concentración urinaria o elevación de la secreción de NAG).

En el estudio de lactante con dilatación de la vía urinaria se recomienda realizar CUMS en las siguientes situaciones:

- Hidronefrosis dilatadas de grado III-IV (Clasificación de la Sociedad de Urología Fetal).
- Dilatación ureteral.
- Malformaciones urológicas asociadas (duplicación ureteral, ectopia o agenesia renal, displasia renal).
- Vejiga anómala en el estudio ecográfico (ureterocele, divertículos).
- Niños con HNP que, sin cumplir los criterios previos, desarrollen ITU.

Hermanos y descendientes (familiares):

- Si hay evidencia de cicatrices renales en ecografía renal.
- Si presenta antecedentes de ITU.

Las técnicas más utilizadas para detectar el RVU son la CUMS, la cistografía isotópica (CI) y la eco-cistografía miccional con contraste.

Cada una de estas técnicas presenta ventajas e inconvenientes.

- La CUMS tiene como ventajas la existencia de una clasificación estandarizada internacionalmente para graduar el RVU, permite visualizar la anatomía de la vía urinaria y, en el sexo masculino, es posible visualizar la uretra y valorar la presencia de válvulas de uretra posterior. Sus inconvenientes son que precisa un sondaje vesical, con el riesgo de producir una ITU posterior y someter a las gónadas a una alta radiación.
- La CI puede ser directa (CID) o indirecta (CII). La CID tiene como ventajas, su mayor sensibilidad para detectar el RVU y una menor radiación sobre las gónadas que la de la CUMS. Sus inconvenientes son que también precisa sondaje vesical, no ofrece información anatómica suficiente para el diagnóstico de anomalías vesicouretrales y no gradúa correctamente el RVU. La CII permite el diagnóstico del RVU sin sondaje uretral, lo que posibilita estudios dinámicos durante la micción en condiciones fisiológicas. Puede ser la prueba inicial en los niños >3 años y continentes en los que no sea imprescindible la valoración anatómica de la vejiga y la uretra.
- La ecocistografía miccional con contraste tiene como ventajas que no precisa utilizar radiaciones ionizantes y su alta sensibilidad y especificidad para detectar RVU. Sus inconvenientes son que precisa sondaje vesical, no permite visualizar adecuadamente la uretra, consume mucho tiempo, es una técnica observador-dependiente y tiene un coste elevado.

Se recomienda la realización de CUMS en el estudio diagnóstico inicial, para valorar la grave-

dad del RVU y detectar anomalías anatómicas asociadas. La CI puede indicarse para el seguimiento, con el fin de determinar la persistencia o resolución del RVU.

3.2. Modelos para valorar el daño renal

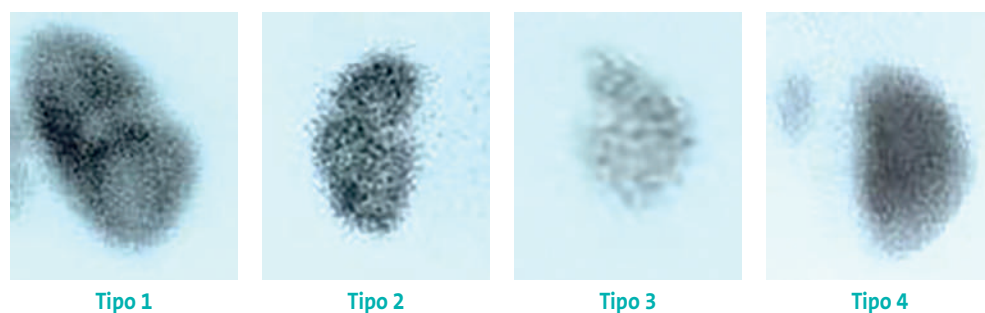
El diagnóstico de daño renal se realiza mediante técnicas de imagen. Actualmente, las técnicas utilizadas son la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con ^{99m}Tc (DMSA), ecografía renal y uorresonancia.

- La DMSA es la técnica considerada patrón oro para el diagnóstico de daño renal. Debe realizarse al menos 6 meses después de un episodio de ITU febril. La NR se define como la presencia de cicatrices o la contracción global del riñón, y se considera una cicatriz renal al defecto en el contorno renal con captación reducida del radiofármaco. Una función diferencial por debajo del 40% se considera clínicamente relevante de cara al pronóstico. Las cicatrices renales se clasifican en cuatro tipos según Goldraich (**Tabla 2** y **Figura 2**).
- La ecografía renal es una técnica menos sensible que la DMSA para detectar cicatrices

Tabla 2. Clasificación de Goldraich del daño renal en la gammagrafía renal con DMSA

Tipo 1: no más de dos áreas de cicatriz
Tipo 2: más de dos áreas de cicatriz, con áreas de parénquima normal entre ellas
Tipo 3: daño generalizado de la totalidad del riñón, similar a la nefropatía obstructiva. Por ejemplo: contracción global del riñón con o sin cicatrices en su contorno
Tipo 4: estadio final, riñones muy reducidos, con poca o ninguna captación del radiofármaco. Por ejemplo: menos del 10% de la función renal total

Figura 2. Clasificación de las cicatrices renales de Goldraich



renales. Se define la cicatriz como un área de adelgazamiento de la cortical asociada o no a depresión del contorno renal. Puede ser un buen método para valorar el tamaño y el crecimiento del riñón.

- La uroresonancia es una técnica actualmente emergente para el diagnóstico de cicatrices renales. Tiene sensibilidad y especificidad semejantes a la DMSA, presenta mayor acuerdo interobservador y evita el uso de radiaciones ionizantes. Sin embargo, precisa la sedación del paciente, tiene un alto coste y no está disponible en la práctica clínica habitual.

Se recomienda el uso de la DMSA para el diagnóstico de daño renal. La ecografía renal puede representar algún papel en el seguimiento (Tabla 3).

3.3. Valoración funcional de la nefropatía de reflujo

Los pacientes diagnosticados de NR tienen riesgo de presentar alteraciones funcionales renales y desarrollar hipertensión arterial (HTA) e IRC, por lo que se recomienda la determinación de una serie de parámetros que nos permitan establecer el grado de afectación funcional y su

progresión (Tabla 3). Los métodos funcionales más utilizados son:

- Antropométricos: tensión arterial, peso y talla.
- Bioquímica en plasma, incluyendo creatinina, urea, ionograma, calcio, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina y gasometría. En niños >2 años podemos estimar el filtrado glomerular con una cifra aislada de creatinina plasmática ($0,413 \times [talla/Cr]$). En niños pequeños y en los que tienen cierto grado de insuficiencia renal podría determinarse la cistatina.
- Bioquímica en orina de 24 horas: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, proteínas, albúmina y, si es posible, proteínas de

Tabla 3. Parámetros utilizados para valorar la nefropatía de reflujo (NR)

Gammagrafía renal con ácido dimercapto succínico DMSA
Ecografía renal para valorar tamaño y crecimiento renal
Tensión arterial
Microalbuminuria
Prueba de concentración urinaria
Estimación de la función glomerular: filtrado glomerular estimado o aclaramiento de creatinina

bajo peso molecular. En muestra aislada puede medirse la microalbuminuria.

- Osmolaridad en la primera muestra de orina de la mañana, y si el resultado es bajo, estudiar la capacidad de concentración urinaria mediante un test funcional.

3.4. Valoración de la función vesical

La disfunción del tracto urinario inferior es un factor para tener en cuenta cuando tenemos que tratar a niños con RVU y, por lo tanto, hay que investigar síntomas y signos clínicos de dicha disfunción. Los síntomas que pueden acompañar a las alteraciones funcionales del tracto urinario inferior son el aumento o disminución de la frecuencia miccional, incontinencia diurna o nocturna, urgencia miccional, nicturia, dificultad para iniciar la micción o esfuerzo, chorro miccional débil o intermitente, goteo posmiccional y maniobras destinadas a retrasar o posponer la micción.

La historia clínica debe ir dirigida a la búsqueda de los síntomas referidos, así como a la presencia de estreñimiento o encopresis. Asimismo, debe de ser completada con la elaboración de un calendario miccional que registre los síntomas miccionales en el domicilio bajo condiciones normales.

La indicación de estudios radiológicos, así como la realización de un estudio urodinámico debe de ser individualizado y no se recomiendan como exploración inicial en los pacientes con RVU.

La asociación del RVU con la existencia de ITU y el riesgo de producir daño parenquimatoso renal con repercusiones funcionales a largo plazo han sido los hechos básicos sobre los que se ha

fundamentado el abordaje terapéutico de esta patología en el niño. El tratamiento de los niños con RVU irá, por tanto, orientado a disminuir el número de infecciones urinarias y a conseguir minimizar la cicatrización renal y la pérdida de funcionalismo. El acercamiento a este objetivo se ha realizado desde dos vertientes: la corrección anatómica-funcional del reflujo mediante técnicas quirúrgicas, o bien el tratamiento conservador basado en medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica, en espera de la resolución espontánea del problema.

La eficacia real de los diferentes planteamientos terapéuticos sigue abierta al debate y no existe un acuerdo generalizado de cómo abordar el problema. Probablemente, diferentes estrategias pueden llegar a obtener resultados muy similares en cuanto a los dos objetivos principales de evitar ITU febriles y progresión del daño renal. Nuestra propuesta terapéutica, contrastada con las recomendaciones de diferentes sociedades científicas, intenta acercarse a un planteamiento mínimamente intervencionista, pero evitando correr riesgos innecesarios.

De acuerdo con este planteamiento, el tratamiento del niño con RVU puede establecerse de forma secuencial, dependiendo de dos variables básicas: el grado de RVU y la aparición de infecciones urinarias febriles (**Figura 3**).

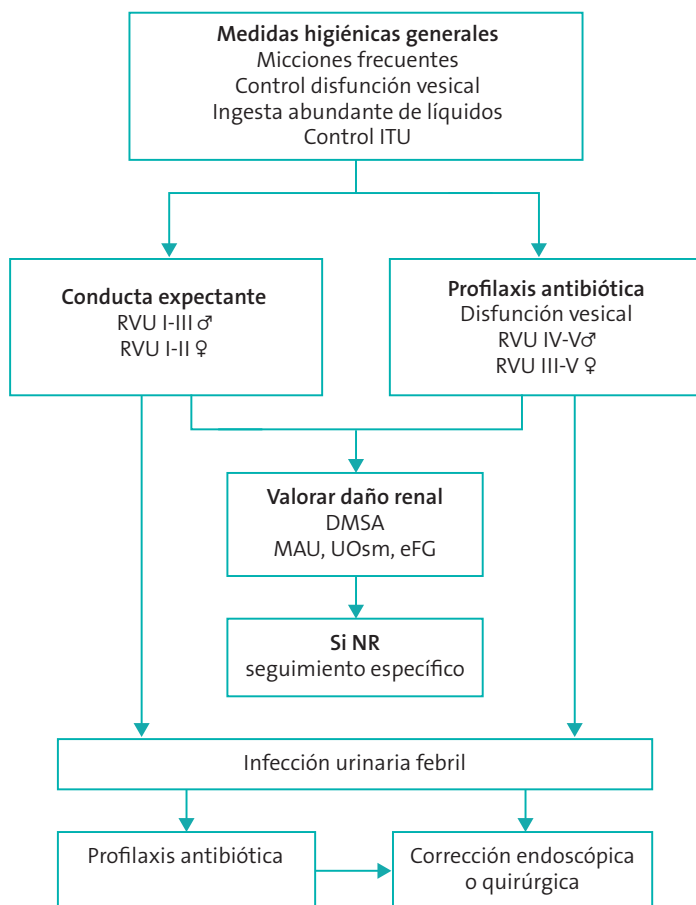
4. TRATAMIENTO

4.1. Tratamiento conservador

4.1.1. Medidas higiénicas generales

Las medidas higiénicas generales van encaminadas prioritariamente a disminuir el número de infecciones urinarias, así como a mejorar los há-

Figura 3. Esquema general de tratamiento del RVU



RVU: reflujo vesicoureteral; **UOsm:** prueba concentración urinaria; **eFG:** filtrado glomerular estimado; **MAU:** microalbuminuria; **ITU:** infección tracto urinario; **NR:** nefropatía de reflujo.

bitos de vaciamiento vesical para que no enmascaren problemas reales de disfunción vesical que requerirían un abordaje específico conductual o farmacológico. Las medidas propuestas serían:

- Mantenimiento de lactancia natural en lactantes.
- Revisión periódica de fimosis. En niños con RVU dilatado y fimosis que hayan sido diag-

nosticados previamente de ITU, se valorará el abordaje terapéutico de la fimosis con el uso de pomadas con corticoides tópicos o corrección quirúrgica.

- Ingesta abundante y frecuente de líquidos, para estimular el frecuente vaciado de la vejiga y conseguir una orina hipotónica en la que los gérmenes sean más vulnerables.

- Hábitos higiénicos miccionales correctos, estimulando la realización de micciones frecuentes y completas, evitando la retención urinaria que favorezca el sobrecrecimiento bacteriano.
- Normas para combatir estreñimiento, con el fin de evitar una disfunción vesical secundaria que entorpezca el vaciado y favorezca las infecciones.
- Pautas a la familia para reconocer de forma precoz la aparición de nuevas infecciones urinarias, como la presencia de fiebre sin foco en el lactante, o la aparición de síntomas miccionales en niños continentales.

4.1.2. Control de la disfunción vesical

La disfunción vesical es un hallazgo común en los niños con ITU. Hasta un 40% de los niños con su primera ITU y un 80% de los niños con ITU recurrente presentan disfunción vesical. La disfunción se asocia además al RVU y modifica de forma sensible su evolución. En niños con RVU y disfunción vesical son más frecuentes las ITU recurrentes, la resolución espontánea del RVU se demora y es más común la aparición de daño renal. Además, las correcciones quirúrgicas son menos resolutivas si persiste la disfunción antes de la intervención.

Por ello, en este subgrupo de pacientes es básico establecer una correcta estrategia de control. El objetivo del tratamiento consiste en modificar los patrones de conducta y hábitos incorrectos, así como en establecer un tratamiento sintomático o etiológico; es una combinación de métodos educativos y farmacológicos. La uroterapia estándar, el uso de anticolinérgicos y los ejercicios de entrenamiento del suelo pélvico o técnicas de *biofeedback* son, en ocasiones, necesarias.

4.1.3. Profilaxis antibiótica

Dentro de la estrategia de manejo conservador de los niños con RVU, además de la aplicación de las medidas higiénicas generales propuestas, del control de la disfunción vesical y del tratamiento energético y precoz de los episodios de infección urinaria intercurrentes, el empleo de dosis bajas repetidas de antibiótico diario, en pauta única nocturna, se ha utilizado de forma extensa para prevenir la aparición de infecciones urinarias recurrentes.

El uso prolongado de antibióticos se ha relacionado con la aparición de resistencias bacterianas y su eficacia para disminuir el número de infecciones o de aparición de nuevas cicatrices ha estado cuestionada en múltiples estudios recientes. Estos hechos han provocado que el empleo general de profilaxis haya quedado delimitado en la actualidad a subgrupos específicos de alto riesgo de daño renal, en espera de nuevos estudios que nos permitan realmente establecer la seguridad de un manejo únicamente observacional de los niños con RVU dilatado.

Indicaciones

Las recomendaciones actuales podrían resumirse así:

- En niños con RVU de grados I-III, y niñas de grado I-II, uni- o bilateral, diagnosticados tras una primera ITU o tras un estudio por dilatación de la vía urinaria en época prenatal, no se recomienda ningún tratamiento de profilaxis. Si en la evolución presentan ITU recurrente febril, iniciar profilaxis durante un año. Pasado este periodo, se valorará de nuevo si mantener la profilaxis o

- suprimirla. En caso de nuevas recurrencias febriles y persistencia del RVU, valorar tratamiento quirúrgico.
- Profilaxis antibiótica nocturna en los RVU, uni- o bilaterales, grado III-V en niñas y grado IV-V en niños, con una duración mínima de un año. Tras repetir el estudio cistográfico, si no ha habido ninguna nueva ITU en este tiempo, se puede suprimir la profilaxis. Puede valorarse la corrección quirúrgica.
 - Profilaxis antibiótica nocturna en niños con RVU de cualquier grado que asocien disfunción vesical, hasta que se controle un funcionalismo correcto de la micción.

Antimicrobianos

Los antimicrobianos usados en profilaxis deberán adecuarse a las sensibilidades bacterianas locales y se modificarán de forma periódica para evitar la aparición de resistencias. La dosis puede calcularse administrando una cuarta o quinta parte de la dosis habitual del tratamiento de una ITU (**Tabla 4**). El fármaco se administrará preferentemente por la noche, en niños continentes. Si un niño padece una ITU estando con profilaxis, al terminar el tratamiento se aconseja modificar el medicamento que tomaba.

Unas normas básicas para la selección del antibiótico pueden ser:

Tabla 4. Fármacos utilizados en la profilaxis antibiótica

Amoxicilina o amoxicilina-clavulánico	10 mg/kg/día
Trimetoprima	2 mg/kg/día
Cotrimoxazol	2-10 mg/kg/día
Fosfomicina	50 mg/kg/día
Cefaclor	10 mg/kg/día

- Lactantes <2 meses: amoxicilina asociada o no a clavulánico, aunque hay que considerar que la asociación tiene un amplio espectro bacteriano y puede generar resistencias.
- Lactantes >2 meses: trimetoprima o cotrimoxazol.
- Si fracasan los anteriores, pueden usarse como segunda opción fosfomicina o una cefalosporina de segunda generación.

4.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se fundamenta en la corrección anatómica del RVU y se planteará de forma individualizada. La mayoría de los estudios realizados combinan el tratamiento quirúrgico con la profilaxis antibiótica, por lo que resulta complejo saber la eficacia real de la cirugía aislada. Se ha mostrado eficaz en disminuir el número de infecciones febriles (hay que operar hasta 8 pacientes con RVU para evitar una sola pielonefritis), pero no ha mostrado ventajas en la protección de la función renal a largo plazo. Existen dos modalidades básicas:

- Técnica endoscópica con la inyección de macrosustancias bajo el orificio ureteral (STING) o en el túnel ureteral (HIT). Pueden requerir repetir el procedimiento pero, en general, consiguen tasas de éxito muy elevadas en manos experimentadas. Este tratamiento ha ido sustituyendo progresivamente al tratamiento quirúrgico a cielo abierto, más resolutivo, pero con mayor morbilidad y coste, solo indicado ya cuando fracasa el primero o en determinados casos de patología asociada.
- Técnica quirúrgica estándar de reimplantación ureteral con la técnica transtrigonal

de Cohen o la intra-extravesical de Politano-Leadbetter, ambas con excelentes resultados, incluso para RVU muy dilatados. De elección en casos de patología asociada.

Las indicaciones para realizar una corrección quirúrgico-endoscópica del RVU serían, fundamentalmente:

- Presencia de ITU febriles recurrentes en niños que están tomando profilaxis antibiótica, ya que la corrección quirúrgica disminuye el número de pielonefritis.
- Presencia de patología asociada al RVU (ureterocele, duplicidad renal), lo que dificulta la corrección espontánea del reflujo.
- Pacientes con RVU de alto grado (IV-V) que persiste por encima de los 3 años. En estos casos, la tasa de resolución espontánea es baja y es aconsejable informar bien a los padres sobre las opciones terapéuticas.
- Preferencia de los padres, pacientes o sus cuidadores legales, que prefieren acortar el periodo de incertidumbre y de seguimiento del proceso. Para ello debe darse una información veraz y objetiva que les ayude a la toma de decisión.

5. CONTROLES Y SEGUIMIENTO

Los controles clínicos van dirigidos a comprobar la corrección del RVU, la presencia de ITU intercurrentes y el seguimiento de los pacientes que hayan desarrollado nefropatía de reflujo por sus posibles repercusiones sobre la función renal.

- Para valorar la resolución del RVU se programarán cistografías de control. El objetivo es minimizar el número de exploraciones para evitar una radiación innecesaria y efectuar solo las necesarias para modificar la conducta terapéutica. En la **Tabla 5** aparecen resumidas las indicaciones de las cistografías de control. En los pacientes que corrigen el RVU y no presentan daño renal asociado, no requieren controles posteriores de seguimiento.
- El control de las ITU solo estará indicado en presencia de sintomatología específica y, por tanto, no se aconseja realizar urocultivos seriados. En caso de ITU febril puede ser necesario el ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico endovenoso.
- Se valorará la existencia de una NR con las pruebas de imagen y funcionales que se sin-

Tabla 5. Indicaciones de realización de cistografías de seguimiento

RVU grado I-III sin cicatrices	No controles cistográficos, salvo que presente ITU recurrente
RVU grado I-III con cicatrices	Cada 3 años. Pacientes con ITU recurrente, valorar individualmente según decisión de cambio a tratamiento quirúrgico
RVU grado IV-V	En pacientes en los que se ha iniciado tratamiento profiláctico, hacer control cistográfico al año. Si persiste el RVU pero el paciente está asintomático sin profilaxis, repetir cada 3 años
Pacientes con corrección mediante procedimiento quirúrgico clásico	No es necesario realizar controles posoperatorios, salvo en RVU muy dilatados
Pacientes con corrección endoscópica	Control cistográfico unos 3 meses después de la inyección subureteral

tetizan en la **Tabla 3**. Una vez delimitada la extensión y gravedad de la nefropatía, se recomienda realizar una serie de controles funcionales para monitorizar la pérdida de función renal y tratar las posibles complicaciones.

En los niños con NR establecida, los controles se realizarán, aunque el RVU se haya corregido. Una aproximación al control clínico de estos pacientes puede ser:

- **Nefropatía unilateral sin modificación del grado de función en DMSA (>40%).** Control anual o bianual de microalbuminuria y TA, DMSA en dependencia de ITU recurrente. Valorar ecografía abdominal para monitorizar crecimiento renal.
- **Nefropatía unilateral con modificación del grado de función en DMSA (<40%).** Control anual de microalbuminuria y TA, función renal y capacidad de concentración cada 2 años, ecografía abdominal anual para monitorizar crecimiento renal, DMSA en dependencia de ITU recurrente. Se aconseja proseguir controles en servicios de Nefrología de adultos.
- **Nefropatía bilateral.** Controles semestrales de microalbuminuria y TA, función renal y capacidad de concentración cada año, ecografía abdominal anual para monitorizar crecimiento renal, valorar realizar Holter de TA, DMSA en dependencia de ITU recurrente. Proseguir controles en Servicios de Nefrología de adultos.

6. PUNTOS CLAVE

- El RVU se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, probablemente debido a una disfunción de la unión ureterovesical.

- La presencia de disfunción vesical puede tener un papel importante en la patogenia del RVU, por lo que es importante investigar siempre el patrón miccional en los pacientes con RVU.
- El diagnóstico de RVU se establece mediante la realización de CUMS. Para el seguimiento se recomienda la utilización de cistografía isotópica.
- El patrón oro para el diagnóstico de daño renal es la gammagrafía renal con DMSA.
- El tratamiento inicial debería ser conservador, con medidas higiénicas generales y control de la disfunción vesical. El empleo de profilaxis antibiótica debe restringirse a grupos de alto riesgo, como son la presencia de RVU dilatado, la disfunción vesical o la existencia de ITU febriles recurrentes.
- Debe reservarse el tratamiento quirúrgico, en cualquiera de sus modalidades, para pacientes con ITU febril recurrente o alteraciones anatómicas asociadas, o para acortar el tiempo de resolución, según las preferencias del enfermo. El tratamiento con procedimiento endoscópico e inyección subureteral se aconseja como la primera opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP). Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014.
2. Austin F, Bauer S, Bower W, Chase J, Franco, Hoebeke P, *et al*. The standardization of termi-

- nology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urology*. 2016;35: 471-481.
3. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol*. 2010;184(1):292-297.
 4. Escribano J, Espino M. Reflujo vesicoureteral primario o congénito. En: Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) (ed.). *Manual práctico de Nefrología Pediátrica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 219-225
 5. Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, Akdemir UO, Soyomezoglu O. Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology*. 2013;81(1):173-177.
 6. García-Nieto V, García-Rodríguez VE, Luis-Yanes MI, Monge M, Arango-Sancho P, Garin EH. Renal tubular markers as screening tools for severe vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):525-531.
 7. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011.
 8. Mattoo T, Greenfield S. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-course-of-primary-vesicoureteral-reflux>
 9. Nagler EVT, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011(6):CD001532
 10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Reino Unido). *Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, and long-term management*. Londres: RCOG Press; 2007.
 11. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, *et al*. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010;184:1134-1144.
 12. RIVUR Trial Investigators; Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo K, Keren R, Mathews R, *et al*. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370: 2367-2376.
 13. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, *et al*. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 142(1).
 14. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, *et al*. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62:534-542.
 15. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, *et al*. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2015;193: 963-969.

Síndrome nefrótico pediátrico

Elena Román Ortiz

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatri*. 2022;1:317-37.



RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI o SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría. Se define clínicamente por proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (<3 g/dl) y edemas, consecuencia de la lesión de la barrera de filtración glomerular. La histología más frecuente es la enfermedad de cambios mínimos (ECM), caracterizada por la fusión de los pedicelos en la microscopía electrónica. En niños <10 años con SN, sin hematuria ni hipertensión arterial (HTA) y con función renal normal, con datos clínicos comunes de ECM, se recomienda tratamiento empírico con prednisona oral sin necesidad de biopsia renal. La inmunosupresión alternativa a corticoides está indicada en SN con recaídas frecuentes, dependencia o resistencia a corticoides. Estos fármacos de segunda línea presentan efectos secundarios que deben ser monitorizados: ciclofosfamida (toxicidad de médula ósea y gonadal), micofenolato mofetilo (citopenia y diarrea), ciclosporina y tacrolimus (nefrotoxicidad, HTA y diabetes) y rituximab (infecciones, fibrosis pulmonar). La mayoría de los niños con SNI responde a tratamiento, pero hasta el 80% recae y el 20% son corticorresistentes. La resistencia al tratamiento se asocia con evolución a fallo renal en un 50% a los 5 años. En niños <1 año o >10 años, con SN corticorresistente y SN familiar se recomienda biopsia renal y estudio genético, ya que la histología y las alteraciones genéticas de las proteínas podocitarias tienen un impacto significativo sobre el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes. El tratamiento de soporte con IECA/ARA-II, control de la HTA y de la dislipemia son estrategias útiles en el SN genético y corticorresistente para enlentecer la progresión a la enfermedad renal terminal.

Palabras clave: síndrome nefrótico idiopático, enfermedad de cambios mínimos, inmunosupresores, Pediatría, tratamiento.

Idiopathic nephrotic syndrome

ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome (NS) is the most common form of primary glomerulopathy in childhood. It's diagnosed by nephrotic range proteinuria (>40 mg/m²/h), hypoalbuminemia (<3 g/dl) and edemas, as a result of injury to the glomerular filtration barrier. Minimal change disease (MCD) is the most frequent histology, characterized by diffuse foot process effacement on electron microscopy. In children under 10 years of age with NS without hematuria or hypertension and normal renal function, common clinical data of MCD, empiric therapy with oral prednisone is recommended avoiding renal biopsy. Alternative immunosuppression to corticosteroids is indicated in NS with frequent relapses, dependence, or resistance to corticosteroids. These second-line drugs present side effects that must be monitored: cyclophosphamide (bone marrow and gonadal toxicity), mycophenolate mofetil (cytopenia and diarrhea), cyclosporine and tacrolimus (nephrotoxicity, hypertension, and diabetes) and rituximab (infections, pulmonary fibrosis). Most children with idiopathic NS will respond to initial steroid therapy but 80% relapsing and 10-20% of children will fail to respond to steroid therapy. Resistance to treatment is associated with at greatly increased risk for developing end-stage renal disease at 5 years. In children younger than one year and older than 10, steroid-resistant NS and family NS, renal biopsy and screening for genetic disorders are recommended since histology and genetic mutations of podocyte proteins, have a significant impact on the therapeutic decisions and prognosis of patients depending on the underlying cause. Supportive treatment with ACEI / ARA2, control of hypertension and dyslipidemia are useful strategies in genetic and steroid-resistant NS to slow the progression to end-stage renal disease.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome, minimal change disease, immunosuppressors, childhood, treatment.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI o SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría. Síndrome nefrótico (SN) es la definición clínica que se aplica a enfermedades glomerulares caracterizadas por proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (<3 g/dl), edema, dislipemia y alteraciones endocrinas. La proteinuria es el signo clínico de la lesión del podocito (podocitopatía) que causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de

filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular.

El término idiopático se refiere a la ausencia de enfermedad sistémica identificable, ya que la etiología del SN idiopático o primario es desconocida, a diferencia del SN secundario a glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, hereditarias, víricas, parasitarias, neoplasias o fármacos (**Tabla 1**). En el SN sensible a corticoides y en los SN resistentes recurrentes postrasplante subyace una base patogénica

inmunológica, mientras que la mayoría de los SN resistentes a tratamiento son debidos a anomalías de base genética.

El SN idiopático constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años. La incidencia en población pediátrica <16 años es de 2-7 nuevos casos por 100 000 niños por año, con una prevalencia de 15 casos por 100 000 niños. Se presenta preferentemente entre los 2 y los 6 años, con máxima incidencia a los 3-5 años. En población infantil es dos veces más frecuente en varones, diferencia que no existe en adolescentes y adultos.

El SN idiopático es una entidad homogénea desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la

evolución, histología renal, genética y respuesta al tratamiento abarca un amplio espectro de posibilidades de modo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, tratamiento y riesgo de enfermedad renal crónica. El tratamiento del SN dependiente o resistente a tratamiento es complejo por el riesgo de complicaciones inherentes a la enfermedad y los efectos secundarios de la terapia, que debe ser individualizada e indicada por el nefrólogo infantil con experiencia en estos pacientes.

2. CLASIFICACIÓN

Según la etiología (**Tabla 1**):

- SN primario: idiopático, genético y congénito.
- SN secundario: glomerulonefritis, nefropatía del colágeno IV, enfermedades sistémicas, enfermedades infecciosas, microangiopatía trombótica, neoplasias, fármacos.

Tabla 1. Clasificación del síndrome nefrótico

SN primario	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopático • Congénito <12 meses • Genético
SN secundario	<p>Otras nefropatías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis aguda • Púrpura de Schönlein-Henoch • Nefropatía IgA • Síndrome de Alport <p>Enfermedades sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Diabetes <i>mellitus</i> • Amiloidosis • Síndrome hemolítico urémico <p>Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, HIV, CMV, EBV, HIV, malaria)</p> <p>Neoplasias (leucemia, linfoma de Hodgkin)</p> <p>Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)</p>

El SN genético se debe a mutaciones de las proteínas podocitarias y se presenta desde el periodo fetal hasta la vida adulta. El síndrome nefrótico congénito se define por la edad de presentación (niños <1 año) y la mayoría son de origen genético, aunque puede ser secundario (generalmente a infecciones). El SN genético se define por la presencia de mutaciones genéticas en las proteínas del podocito o diafragma de filtración (como podocina, nefrina, CD2AP), en pacientes con SN aislado corticorresistente, generalmente precoz y grave, aunque se puede presentar a cualquier edad. Los SN sindrómicos con mutaciones genéticas presentan SN asociado a cuadros malformativos característicos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Síndrome nefrótico con mutaciones genéticas

SN aislado		
Histología		Gen
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal	<i>NPHS1</i> (SN tipo finlandés)
	ECM/ESF	<i>NPHS2 NPHS1</i>
	Esclerosis mesangial difusa	<i>WT1 PLCE1</i>
>1 año	ECM/ESF	<i>NPHS2 NPHS1</i> <i>WT1 PLCE1</i>
	Esclerosis mesangial difusa	<i>WT1 PLCE1</i>
SN juvenil y adulto	ESF	Autosómico recesivo/espórádico: <i>NPHS2</i> Autosómico dominante: <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i>
SN sindrómico		
Características		Gen
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	Desconocido
Síndrome de Nail-Patella	AD, ESF, displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Schimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmuno-ósea, talla baja, isquemia cerebral	<i>SMARCAL1</i>
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	AD, ESF, neuropatía, sordera	<i>INF2</i>

AD: autosómico dominante; **AR:** autosómico recesivo; **ECM:** enfermedad de cambios mínimos; **ESF:** esclerosis segmentaria y focal.

3. PATOGENIA

En el glomérulo normal, la barrera de filtración la conforman la membrana basal glomerular (MBG) y el diafragma de filtración entre los procesos pedicelares de los podocitos, células epiteliales viscerales que cubren la superficie externa de la membrana basal de las asas capilares glomerulares. La lesión del podocito y el diafragma de filtración es el factor clave de la proteinuria, bien por mecanismos inmunológicos o genéticos, implicados de forma independiente o multifactorial.

3.1. Mecanismos Inmunológicos

Las alteraciones de los linfocitos T, B y factores de permeabilidad vascular predominan en SN idiopático con histología de enfermedad de cambios mínimos (ECM) y glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria (ESF), generando disfunción o desestructuración y pérdida de carga negativa de la MBG, aumento de permeabilidad endotelial, alteración del balance de fluidos, retención tubular de sodio y edema:

- **Células T:** alteraciones de las poblaciones linfocitarias, activación generalizada de T efectoras por desequilibrio con T reguladoras (CD4, CD25 y Fox3), secreción de citoquinas y anomalías moleculares de los linfocitos T. IL13 se asocia a sobreexpresión de CD80 en podocitos y proteinuria.
- **Las células B** podrían estar directamente implicadas a través de la secreción de inmunoglobulinas. A favor de esta hipótesis, algunos casos de SN remiten utilizando anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) que producen disminución de células B.
- **Factores circulantes de permeabilidad propuestos:** factor de crecimiento vascular endotelial, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y óxido nítrico producido por las células T y B.
- Proteínas del citoesqueleto: α -actinina-4 (gen *ACTN4*), proteína forma 2 (INF2).
- Factores de transcripción: gen del tumor de Wilms (*WT1*) y *LMX1B* (Tabla 2).

3.2.1. Síndrome nefrótico genético

La lesión estructural glomerular explica sus tres características: presentación precoz, ausencia de respuesta a tratamiento y baja recurrencia postrasplante. Las manifestaciones clínicas son graves, comprometen la supervivencia y la mayoría precisan diálisis en el primer año de evolución. Las mutaciones de los genes *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2* explican el 90% de los SN de comienzo en los 3 primeros meses de vida y 2/3 de los SN con comienzo entre los 4 y 12 meses de edad; no obstante, se han detectado a cualquier edad.

3.2. Mecanismos genéticos

Subyacen en la mayoría de los SN congénitos y familiares y en el 10-20% de SN resistentes esporádicos. Se identifican mutaciones en los genes que codifican las proteínas podocitarias a distintos niveles:

- Proteínas podocitarias: nefrina (gen *NPHS1*), podocina (gen *NPHS2*), proteína que interactúa con el dominio citoplasmático de la molécula de adhesión CD2 (CD2AP), receptor transitorio de potencial de canal de cationes subfamilia C, miembro 6 (gen *TRPC6*), fosfolipasa C ϵ PLC1.
- Proteínas de adhesión que conectan la base de los podocitos a la membrana basal: lamina β 2 (gen *LAMB2*).
- SN congénito tipo finlandés (AR, cromosoma 19q13.1), la mayoría de SN congénitos.
- Las mutaciones del gen *NPHS2* (cromosoma 1q25-q31) son la causa más frecuente de SNCR precoz autosómico recesivo y de más del 40% de SNCR familiar.
- Mutaciones en el gen *PLCE1* (*NPHS3*) (AR cromosoma 10q23) codifican la fosfolipasa C ϵ 1, enzima podocitaria (PLC ϵ 1), causa de esclerosis mesangial difusa en el primer año de vida y herencia autosómica recesiva.
- Esclerosis segmentaria focal familiar. Grupo heterogéneo con esclerosis segmentaria y Focal (ESF) corticorresistente en la adolescencia o en adulto joven.

3.2.2. Síndromes nefróticos sindrómicos

La **Tabla 2** muestra las manifestaciones características:

- Síndrome de Denys-Drash y síndrome de Frasier (cromosoma 11p13) por mutación en factor *WT1* crítico en el desarrollo renal y gonadal.
- Síndrome de Pierson (cromosoma 3p21) alteraciones en laminina $\beta 2$ expresada en membrana basal glomerular, retina, cristalino y sinapsis neuromusculares. Rápida evolución a insuficiencia renal.
- Síndrome de Nail-Patella, síndrome de Galloway-Mowat y síndrome de Schimke.

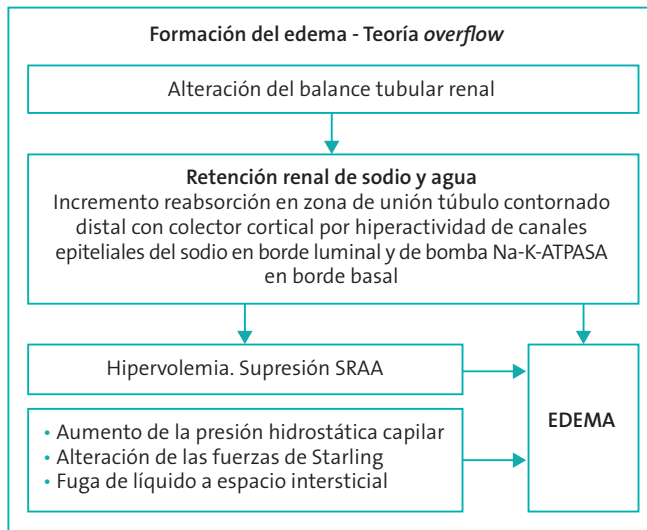
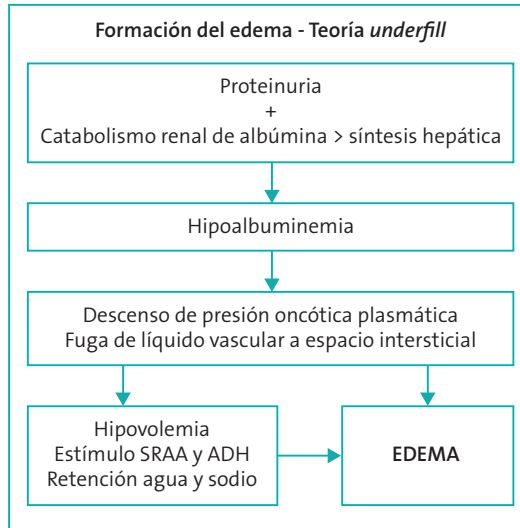
3.3. Fisiopatología del edema

La retención de sodio y el edema tradicionalmente se han considerado secundarios a la hipovolemia y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (teoría *underfill*). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el mecanismo fundamental es la alteración del balance tubular renal (teoría *overflow*) que condiciona retención del sodio, expansión del volumen plasmático y aumento de presión hidrostática intracapilar, que favorece el movimiento de fluidos al intersticio. Se ha afirmado que la proteinuria promueve la conversión de plasminógeno a plasmina en la luz tubular activando el canal epitelial de sodio en el túbulo colector cortical. Además, existe un incremento en la permeabilidad capilar, conductividad hidráulica y coeficiente de reflexión de las proteínas que influye en el flujo transcapilar. Por tanto, el edema es consecuencia de una “asimetría” en la expansión del volumen

extracelular y de la retención de agua y sodio en el intersticio con o sin alteración del volumen vascular. En los pacientes con hipovolemia, la activación del SRAA contribuye además a mantener estas alteraciones (**Tabla 3**).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de SN de cualquier causa es común: edema, proteinuria e hipoalbuminemia. En SN idiopático el edema aumenta gradualmente y se evidencia cuando la retención de fluidos excede un 5% del peso corporal. La distribución del edema es típicamente periorbitario y se desplaza a las extremidades inferiores y genitales al final del día y a la región sacra en decúbito. Signos menos frecuentes son hematuria (25%), hipertensión arterial (20%) e insuficiencia renal (3%) que se asocian con glomeruloesclerosis segmentaria y focal o síndrome nefrótico secundario. La mayoría presentan derrame pleural sin disnea. La presencia de polipnea o hipoxemia obliga a descartar tromboembolismo pulmonar. No es común el edema pulmonar pero sí en pacientes que han recibido tratamiento con albúmina IV (en general contraindicada). Es muy frecuente ascitis, hepatomegalia y dolor abdominal que precisa una cuidadosa valoración para descartar peritonitis primaria que puede estar presente al debut. El edema intestinal puede provocar diarrea. Las complicaciones más graves son infecciones y tromboembolismo, insuficiencia renal, anasarca e hipovolemia. Los pacientes son más susceptibles a infecciones (especialmente neumococo) por disfunción inmune de células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas, complemento, factor B, D y properdina, con mayor riesgo de peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis. Las

Tabla 3. Fisiopatología del edema


alteraciones secundarias al SN son dislipemia, hipercoagulabilidad y disfunción tiroidea; los niños pequeños tienen mayor riesgo de taquicardia, oliguria y descenso de filtrado glomerular secundario a hipovolemia. La asociación de hipovolemia, diuréticos, infecciones, punciones

venosas e inmovilización contribuyen al riesgo de fenómenos tromboembólicos en miembros inferiores, riñón, seno longitudinal o pulmonar (2-8%) y un 15% de pacientes en recaída pueden mostrar signos de tromboembolismo pulmonar en la gammagrafía de ventilación-

perfusión. La HTA y la hiperlipidemia confieren riesgo cardiovascular. La enfermedad y las complicaciones en el tratamiento contribuyen a presentar desnutrición e hipocrecimiento. En niños que responden al tratamiento, la función renal se mantiene normal a largo plazo; sin embargo, los pacientes con SN congénito y el 50% de pacientes con SN corticorresistente evolucionan a enfermedad renal terminal.

5. DIAGNÓSTICO

Proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (<3 g/dl) y edemas son diagnósticos de SN. El examen físico descartará SN sindrómico por las características extrarrenales. Se realizará estudio de función renal, lipidograma, función tiroidea, coagulación, hemograma, complemento e inmunoglobulinas para evaluar las alteraciones secundarias y serología viral, estudio de autoinmunidad para descartar SN secundario. El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar (Tabla 4). La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico, pero ofrece información pronóstica valiosa en casos seleccionados (ver indicaciones en Tabla 5).

6. HISTOLOGÍA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

La histología más frecuente del SN idiopático es la enfermedad de cambios mínimos (ECM) definida por la ausencia de anomalías glomerulares al microscopio de luz y fusión difusa de los pedicelos de los podocitos en la microscopía electrónica, lesión ultraestructural que subyace en pacientes con SN corticosensible. Es la causa de SN en el 80% de niños <6 años, 50-70% de

niños mayores y 10-15% en adultos. **SN corticosensible** es el término utilizado para describir la enfermedad que ocurre en niños con SN que responde a corticoides, en los que no se realiza biopsia renal y que no tienen diagnóstico histológico. La inmunofluorescencia suele ser negativa o con mínimos depósitos y la presencia de IgM o C1q empeora el pronóstico. La ECM se solapa con otras formas histológicas menos sensibles a corticoides: esclerosis segmentaria focal (ESF), nefropatía IgM, proliferación mesangial y, más raramente, glomerulonefritis membranosa y mesangiocapilar. Algunos autores consideran la proliferación mesangial como estado intermedio entre ECM y ESF y algunos casos de ESF pueden tener apariencia inicial de ECM y desarrollar lesiones esclerosantes con el tiempo. Por tanto, se debate si ECM y ESF representan un continuo de la misma enfermedad más que dos etiologías distintas. Los pacientes con esclerosis mesangial difusa desarrollan con más frecuencia ERT respecto a ESF y ECM. La mayoría de los niños entre los 2 y 8 años sin hipertensión ni hematuria y con función renal normal presentan SNI por ECM. En los niños >10 años, la afectación de la función renal y la respuesta desfavorable a los corticoides implican peor pronóstico, riesgo de lesión histológica subyacente y evolución a enfermedad renal crónica, por lo que estos representan los factores principales para la recomendación de biopsia renal (Tabla 5).

7. HISTORIA NATURAL

La mayoría de los niños con SN idiopático responde al tratamiento, pero el 80-90% recae, más de 2/3 de los casos en los primeros 2 meses; el 40-50% desarrollan dependencia de los corticoides y alrededor del 20% son corti-

Tabla 4. Diagnóstico del síndrome nefrótico pediátrico

Objetivos <ul style="list-style-type: none"> • Confirmar el diagnóstico de SN Idiopático • Descartar complicaciones: infección, trombosis vascular, embolia pulmonar, insuficiencia renal
Valoración inicial
Anamnesis <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de síndrome nefrótico, otras nefropatías o enfermedad renal crónica • Antecedentes personales: atopia, infección viral, bacteriana o parasitaria, vacunación reciente
Examen físico <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de peso, talla, temperatura, presión arterial, grado y localización de edemas • Signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis, taquicardia), infecciones (celulitis, peritonitis, sepsis) • Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura, signos articulares)
Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, plaquetas, fibrinógeno, urea, creatinina, iones, calcio, proteínas totales y albúmina • Serología CMV, EBV, parvovirus B19, herpes 6, virus varicela-zóster HVB, HVC • En situaciones de riesgo infeccioso específico HIV, gota gruesa. • Mantoux. Frotis faríngeo • Proteinuria 24 horas, índice proteína/creatinina (micción aislada), urianálisis, urinocultivo. • Valorar radiografía de tórax si edemas importantes, ecografía renal si hematuria, ecografía abdominal si dolor abdominal-ascitis • Antitrombina III, fibrinógeno, dímeros D, factor VIII, proteína C, proteína S (si riesgo de trombosis: hipovolemia, ascitis, anasarca, hipoalbuminemia <2 g/dl o infección) – Complemento C3, C4, C1q, ANA, Anti-ADN. Perfil lipídico, LpA y perfil tiroideo

Tabla 5. Recomendaciones de biopsia renal

<ul style="list-style-type: none"> • En la primera manifestación de SNI: <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia renal, hematuria macroscópica, hipertensión arterial – Edad <1 año o >10 – Síndrome nefrótico familiar – SN corticorresistente
<ul style="list-style-type: none"> • En la evolución: <ul style="list-style-type: none"> – Respuesta a tratamiento desfavorable, corticorresistencia tardía – Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos – Tratamiento prolongado con anticalcineurínicos (18-24 meses)
<ul style="list-style-type: none"> • La indicación en SN con recaídas frecuentes o corticodependencia se consideraría individualmente
Recomendaciones de estudio genético
<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de SNCR • Padres consanguíneos • Niños <1 año con SNCR • SNCR sindrómico • Considerar en SNCR resistente a inmunosupresión según edad e histología

corresistentes. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de recaídas y una duración de la enfermedad relacionada inversamente con la edad de presentación: la ausencia de recaídas en los primeros 6 meses de evolución se asocia con periodos largos de remisión, mientras que las recaídas durante el tratamiento o inmediatas a la suspensión se asocian con corticorresistencia tardía. Se considera enfermedad en remisión completa tras 7-10 años sin recaídas. La mayoría de niños con SNCS y ECM alcanzan la edad adulta en remisión completa, pero el SNI no es una enfermedad limitada a la edad pediátrica: se ha observado actividad de la enfermedad en la edad adulta en un 16-33% de los niños con SNCS y hasta el 63% en pacientes con SN corticodependiente y recaídas frecuentes. La necesidad de tratamientos prolongados confiere morbilidad por los efectos secundarios de los fármacos. La mayoría de los niños que recaen continúan siendo corticosensibles y mantienen una función renal normal a largo plazo. Al contrario, el SN corticorresistente está asociado con fallo renal a los 5 años en un 50%. Sin tratamiento, la mortalidad del SN alcanza el 40% por complicaciones infecciosas y trombóticas.

La respuesta a corticoides y la evolución definen las siguientes categorías de SN:

- Según el curso evolutivo:
 - SN corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes. Máximo de 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o menos de 3 en 1 año de evolución.
 - SN recaídas frecuentes. Más de 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o más de 3 en un año en cualquier momento evolutivo.
 - SN corticodependiente. 2 o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona a días alternos o recaída en las 2 semanas siguientes a la supresión.
 - SN corticorresistente tardío. Proteinuria persistente durante 4 semanas de tratamiento con corticoides después de haber alcanzado una o más remisiones.

8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

8.1. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático

El curso clínico del SN idiopático es variable y precisa un seguimiento prolongado para determinar el pronóstico y la terapia adecuada. Por ello, todos los niños con SN en su primera manifestación deberían ser valorados por el nefrólogo infantil para adecuar la estrategia de tratamiento, seguimiento e indicación de diagnóstico histológico en su caso, particularmente los niños con SN corticodependiente, SN corticorresistente, lactantes <1 año y pacientes con edema grave, hipovolemia, peritonitis, hematuria, hipertensión arterial, dificultad respiratoria, complicaciones infecciosas o tromboembólicas.

El tratamiento general es fundamental para mejorar la sintomatología y prevenir complicaciones. La base del tratamiento farmacológico son los corticoides, indicados en la primera manifestación en todos los pacientes, excepto en SN congénito, familiar y sindrómico. Los inmunosupresores están indicados en casos de resistencia, dependencia o efectos secundarios de los corticoides, y los fármacos con mejores resultados y perfil de seguridad son la ciclofosfamida (CFM), los anticalcineurínicos (ciclosporina [CsA] y tacrolimus [TAC]) y el micofenolato mofetil (MMF) (Tabla 6).

En el **síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD)** el objetivo es disminuir el número de recaídas, prolongar el periodo de remisión y minimizar la toxicidad de la prednisona. Algunos pacientes pueden mantener remisión con dosis bajas de PRD alterna (<0,5 mg/kg) durante 12-18 meses. Sin embargo, ante efectos secundarios o recurrencia de recaídas, los fármacos alternativos a los corticoides son CFM, CsA, MMF, levamisol y RTX. CFM se asocia con remisión más prolongada que prednisona sola y continúa siendo utilizado como primer fármaco alternativo en el SNCD. Su principal

Tabla 6. Fármacos inmunosupresores alternativos a prednisona

	Ventajas	Problemas	Comentarios	Dosis
CFM	Eficaz y seguro en ciclo único 8-12 semanas No nefrotóxico	Dosis acumulativa limitada Toxicidad gonadal Cistitis hemorrágica Leucopenia	Igual eficacia oral o IV Controlar dosis total. Contraindicada en pubertad Control leucopenia y garantizar diuresis	2 mg/kg/día 8-12 semanas (máximo 2,5 mg/kg/dosis; 168 mg/kg dosis acumulada)
MMF	No nefrotóxico No toxicidad gonadal	Mielosupresión En CD: MMF dependencia En CR: menos eficaz que CsA/TAC Conveniente realizar niveles (2-5 ng/ml)	En CD: alternativa a CsA/TAC En CR: puede ser útil en terapia combinada con CsA/TAC	400-600 mg/m ² cada 12 h 1 año y retirada lenta 3-6 meses
CsA	Eficaz en CD y CR	CsA dependencia Nefrotoxicidad Precisa niveles (75-150 ng/ml, máximo 200 ng/ml)	Pobre respuesta en SNCR genético (3% remisión, 11% remisión parcial)	5-6 mg/kg/día 6-12 meses con retirada lenta
TAC	Eficacia y efectos secundarios similar a CsA en CD y CR. Menos efectos cosméticos	TAC dependencia Nefrotoxicidad Diabetes Precisa realizar niveles (5-10 ng/ml)	En CD: monoterapia En CR: asociar a PRD 0,5 mg/kg/2 días	0,15 mg/kg/día 6-12 meses con retirada lenta
RTX	Eficaz en CD y recidiva post-TR	Toxicidad: fibrosis pulmonar Infecciones Leucoencefalopatía multifocal Precisa control de subpoblaciones linfocitarias	En CD: rescate casos seleccionados con toxicidad a prednisona e inmunosupresores limitada evidencia de eficacia en CR	375 mg/m ² dosis IV semanal total 2-4 dosis

efecto secundario es la toxicidad sobre médula ósea y gonadal, por lo que se recomienda un ciclo único de 8-12 semanas, sin superar la dosis máxima al día (2,5 mg/kg), ni la dosis total (168 mg/kg). En niños <3 años, ESF, corticodependencia grave y preadolescentes, MMF y CsA son efectivos para mantener remisión y reducir prednisona. MMF podría ser menos efectivo que CsA para prevenir recaídas, pero tiene mejor perfil de efectos secundarios y es menos nefrotóxico. El RTX se limita al rescate de pacientes con alto grado de dependencia y toxicidad a prednisona e inmunosupresores. El tratamiento inmunosupresor alternativo siempre se inicia tras alcanzar la remisión con prednisona asegurando la desaparición de edemas, buena diuresis y adecuada ingesta de fluidos para minimizar efectos secundarios.

En el **síndrome nefrítico corticorresistente (SNCR)**, el tratamiento se basa en la histología y el estudio genético (**Tabla 5**). El objetivo es conseguir remisión completa o parcial para reducir las complicaciones del SN y preservar la función renal, ya que la supervivencia libre de ERT a 10 años para pacientes que no responden a inmunosupresión, frente a los que alcanzan remisión parcial o completa es del 43%, 72% y 94%, respectivamente. Las tasas más altas de remisión completa o parcial se alcanzan con protocolos basados en ciclosporina (tasa acumulada del 69%). Los pacientes sensibles a CsA precisan administración prolongada y segunda biopsia renal a los 18 meses de tratamiento para valorar nefrotoxicidad. MMF, altas dosis de metilprednisolona y RTX no se recomiendan de rutina en el SNCR, pero pueden ser considerados en pacientes seleccionados que no responden a CsA. Actualmente no hay datos que muestren beneficio de CFM en el SNCR en niños. Por la complejidad del tratamiento, los

niños con SNCR deben ser supervisados por el nefrólogo pediátrico con experiencia en estos pacientes.

8.1.1. Esquema terapéutico inicial

Objetivos:

- Tratar las complicaciones agudas y obtener remisión completa del SN.
- Prevenir las recaídas y las complicaciones secundarias a la enfermedad y el tratamiento a largo plazo.

8.1.1.1. Tratamiento sintomático

Fundamental desde el diagnóstico inicial de SN mientras se alcanza remisión en respuesta a corticoides, en pacientes resistentes a tratamiento, para enlentecer la pérdida de función renal en SN corticorresistente, evitar las complicaciones infecciosas y tromboembólicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- Actividad física diaria. Evitar el reposo en cama por aumentar el riesgo de trombosis y movilizar pacientes encamados.
- Dieta normoproteica (1-2 g/kg/día).
- Edema:
 - Restricción de sodio: ClNa <1 mmol/kg/día o 35 mg/kg/día. No aplicar restricción si presenta hiponatremia <125 mmol/l.
 - Restricción moderada de fluidos para balance negativo y estabilización del peso del paciente si no presenta signos de hipovolemia: taquicardia, vasocons-

tricción periférica, oliguria, dolor abdominal, excreción fraccionada de sodio (FENa) <0,2%. Ingesta de líquidos en 24 horas = necesidades basales (400 ml/m²/día) + 2/3 diuresis. No administrar fluidos intravenosos si no es estrictamente imprescindible (hipovolemia e hiponatremia sintomática, peritonitis).

- Diuréticos: indicados solo en caso de edema incapacitante y previa corrección de reducción de volumen, ya que favorecen la hipovolemia, la insuficiencia renal aguda y las complicaciones tromboembólicas.
 - Furosemida: 1-2 mg/kg/dosis. Si existe compromiso respiratorio con edema pulmonar, tras la infusión de seroalbúmina y en SNCR con edemas refractarios a otros diuréticos.
 - Amilorida: 0,5 a 0,7 mg/kg/día en 2 tomas; espironolactona: 5 mg/kg/día en 2 tomas. Ambos contraindicados en caso de alteración de la función renal.
- Perfusión de albúmina solo en caso de SN congénito, hipovolemia intravascular con taquicardia e hipotensión arterial, FENa <2%, edemas incapacitantes o infecciones graves. Seroalbúmina 20% pobre en sal, 0,5-1 g/kg IV en 2 a 4 horas, 2 veces al día. Administrar furosemida en dosis 0,5-1 mg/kg IV después de la perfusión.

8.1.1.2. Tratamiento y prevención de las complicaciones

- Profilaxis de osteoporosis por corticoides: suplementos de calcio (500-1200 mg/día) y vitamina D3 (400-800 UI/día).

- Hipertensión arterial. Fármacos de elección IECA o ARA-II: enalapril 0,1-0,6 mg/kg/día en 2 tomas (máximo 20 mg/día); losartán 0,8-1 mg/kg/día cada 24 h (máximo 50 mg/día).
- Complicaciones tromboembólicas:
 - Medidas generales: evitar el reposo, corregir la hipovolemia, contraindicar punciones arteriales o venosas profundas, catéteres centrales y perfusiones IV innecesarias.
 - Tratamiento antiagregante (AAS 50-100 mg/día) o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (0,5-1 mg/kg/12 h) en pacientes de alto riesgo trombotico: anasarca grave, tromboembolismo previo, corticorresistencia, corticoterapia prolongada y GN membranosa, especialmente si coexiste hipovolemia o inmovilización prolongada. La presencia de alguna de las siguientes alteraciones se asocia a alto riesgo trombotico y apoyan el tratamiento anticoagulante: hipoalbuminemia <2 g/dl, fibrinógeno >6 g/l, antitrombina III <70%, D-dímeros >1000 ng/ml. Objetivo: INR 2-3 hasta alcanzar albúmina >2 g/dl.
- Infecciones bacterianas. No se recomienda profilaxis antibiótica. Tratar precozmente las infecciones bacterianas más frecuentes: celulitis (*Staphylococcus aureus*), peritonitis espontánea (*Streptococcus pneumoniae*) y sepsis (*S. pneumoniae*, *E. Coli*, *H. influenzae*).

- Infecciones víricas. En pacientes no inmunes a varicela profilaxis posexposición a varicela o herpes-zóster del adulto con gammaglobulina varicela-zóster hiperinmune en las

primeras 72-96 h (125 unidades/10 kg de peso; mínimo 125 U, máximo 625 U). Tratar con aciclovir si padecen la enfermedad durante el tratamiento o este ha sido suspendido en menos de 1-2 meses.

- Hiperlipemia: limitar el consumo de grasas. Simvastatina o lovastatina en SNCR o SNCD con dislipemia mantenida (LDL-C >160 mg/dl o >130 mg/dl si IRC, HTA, obesidad o anticalcineurínico).
- Calendario vacunal: asegurar el cumplimiento del calendario vacunal general más vacunación antivaricela, antigripal y neumococo (antineumocócica conjugada hasta los 5 años más antineumocócica polisacárida p23 a partir de los 3 años) y antigripal anual al paciente y contactos familiares. Pueden recibir las dosis de vacunas en fase de remisión con dosis de corticoides <1 mg/kg/día. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos (triple vírica y varicela) en las recaídas, tratamiento con inmunosupresores (hasta 3 meses después de CFM, 1 mes después de anticalcineurínicos y MMF) y si ha sido tratado con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día durante 14 días hasta 4 semanas después de ser suspendida. Pueden ser administradas en pacientes en remisión bajo prednisona en dosis <1 mg/kg/cada 2 días. Los niveles de anticuerpos antineumococo descienden más rápidamente en niños con SN. Si la tasa de anticuerpos antivaricela no es protectora, administrar una dosis de recuerdo. Especialmente si está contraindicado vacunar al paciente, se recomienda vacunar a los contactos familiares para disminuir el riesgo de transmisión al paciente inmunodeprimido.

8.1.1.3. Tratamiento específico: corticoterapia

Primera manifestación

Prednisona oral 60 mg/m²/día durante 4-6 semanas (máximo 60 mg si peso <60 kg, 80 mg si peso >60 kg), seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas (máximo 40 mg <60 kg, 60 mg >60 kg). Toma única matinal o repartida en 2 dosis en las siguientes situaciones: niños <3 años, edema grave, diarrea, hiperglucemia o falta de respuesta a las 2 semanas de tratamiento bajo dosis única. La dosificación de prednisona por peso subestima la dosis recomendada por superficie corporal, especialmente en niños pequeños. Emma *et al.* (2019) han propuesto ecuaciones basadas en el peso para estimar la dosis calculada por superficie corporal (con error de 3,4 y 2,2%):

$$60 \text{ mg/m}^2 = (2 \times \text{peso}) + 8$$

$$40 \text{ mg/m}^2 = \text{peso} + 11$$

Estado clínico en respuesta al tratamiento

- Estado de remisión: desaparición de la proteinuria (<4 mg/m²/hora, <100 mg/m²/día, índice proteína/creatinina <0,2 o proteinuria negativa/indicios en tira reactiva durante 5 días consecutivos).
- Remisión completa: desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.
- Remisión parcial: normalización de la albuminemia (>3 g/l) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (4-40 mg/m²/hora).
- Recaída: aparición de proteinuria en tira reactiva >2+ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.

- Resistencia: persistencia de proteinuria en rango nefrótico tras 8 semanas de tratamiento.

Estrategia de seguimiento

- Remisión: retirada progresiva de la prednisona en 4-6 semanas (tiempo de tratamiento 3-7 meses) con reducción aproximada de 5 mg/semana.
- Se recomienda administrar prednisona diaria durante las infecciones respiratorias intercurrentes para reducir el riesgo de recaídas.
- Resistencia y remisión parcial: *bolus* IV de metilprednisolona a 1 g/1,73 m² (600 mg/m², máximo 1 g) hasta 3 dosis en días alternos a la corticoterapia oral. Diluir en 100 ml de suero salino 0,9%, a pasar en un periodo de 4 horas, con dosis única de furosemida oral 2 mg/kg al inicio de la perfusión.

Tratamiento de las recaídas

- Prednisona oral a 60 mg/m²/día hasta proteinuria negativa durante 5 días, seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas con retirada progresiva en 4-6 semanas.

8.1.2. Estrategia terapéutica en los distintos estados clínicos

Objetivos:

- Evitar los efectos secundarios de los corticoides.
- Terapias alternativas en SN corticodependiente y corticorresistente.

- Evitar o retrasar el desarrollo de insuficiencia renal.
- Asegurar la continuidad del seguimiento del niño en la edad adulta.

8.1.2.1. SN con recaídas infrecuentes

Tratamiento de las recaídas con prednisona oral (ver apartados anteriores).

8.1.2.2. SN con recaídas frecuentes o corticodependiente

En recaídas frecuentes, corticodependencia (dosis >0,5-1 mg/kg/días alternos) o efectos secundarios de los corticoides se recomienda terapia con fármacos inmunosupresores iniciando el tratamiento tras alcanzar remisión con prednisona.

1. Ciclofosfamida. Dosis de 2-2,5 mg/kg/día durante 8-12 semanas, vía oral, realizando una retirada progresiva de la prednisona en las 4 primeras semanas (dosis total máxima: 168 mg/kg).
2. Micofenolato:
 - Micofenolato mofetilo a dosis de 400-600 mg/m²/12 horas durante 6-12 meses, asociado durante el primer mes a prednisona oral. Disminuir dosis de forma progresiva a lo largo del segundo mes y retirar al inicio del tercer mes, para intentar mantener remisión con monoterapia (micofenolato mofetilo). Ajustar dosis para niveles (C₀) 2,5-5 ng/ml. Retirada progresiva en 3-6 meses.
 - Micofenolato sódico si existe intolerancia digestiva al anterior. Dosis: 288-432 mg/

- $m^2/12\text{ h}$ (equivalencia de 1000 mg micofenolato mofetilo con 720 micofenolato sódico). Ajustar dosis para mantener niveles (C_0) 2,5-5 ng/ml.
- Ciclosporina A. Dosis inicial 100 mg/ m^2 /día (2,5 mg/kg/día) en 2 tomas. Aumentar, cada 15 días, 10-20 mg/ m^2 /día para alcanzar niveles en sangre (C_0) de 75-150 ng/ml sin superar 200 ng/ml (dosis máxima 200 mg/ m^2 /día o 5 mg/kg/día). Mantener 6 meses y retirar progresivamente en 3-6 meses.
 - Rituximab. Restringido a pacientes con alto grado de dependencia de corticoides e inmunosupresores (MMF, CsA) o con graves efectos secundarios debidos a estos. Dosis de 375 mg/ m^2 IV administrada con una periodicidad semanal y un máximo de 2-4 dosis.
 - Levamisol. Incluido en algunos protocolos, su eficacia es controvertida tanto en la reducción de recaídas durante el tratamiento como en el mantenimiento de la remisión. Dosis: 2,5 mg/kg/2 días durante 6-12 meses.
- Persistencia de corticodependencia:
 - Corticodependencia a dosis de prednisona igual o $<0,25$ mg/kg/días alternos: considerar mantener prednisona oral 8-12 meses.
 - Corticodependencia $>0,25$ mg/kg/días alternos o yatrogenia por corticoides: mantener el fármaco efectivo MMF o CsA a la dosis mínima eficaz (ante igualdad de eficacia preferentemente MMF).
 - Valorar asociación de MMF o CsA más prednisona a dosis bajas, o MMF más CsA.

8.2. Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

Inhibidores de calcineurina (CsA, Tac) e inhibición de sistema renina-angiotensina (enalapril, fosinopril).

1.º Anticalcineurínicos

Actitud en las recaídas durante el tratamiento inmunosupresor

Prednisona oral según pauta habitual de recaída (ver apartados anteriores) asociada al tratamiento inmunosupresor prescrito.

Actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable (remisión o recaídas infrecuentes): tratamiento de las recaídas con prednisona.

- Ciclosporina. Dosis inicial y ajuste de niveles como en el apartado anterior. Asociada a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos durante 6 meses. Si se produce remisión completa o parcial, mantener 12 meses (mínima dosis eficaz). Suspender a los 6 meses en caso de que no haya respuesta o se produzca empeoramiento de la función renal.
- Tacrolimus. Dosis de 0,05-0,1 mg/kg/día para alcanzar niveles (C_0) de 5-8 ng/ml, asociado a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos durante 6 meses. Si presenta remisión, retirar progresivamente en 6 meses. Suspender a los 4-6 meses en caso de que no haya

respuesta o presente empeoramiento de la función renal.

En pacientes que no responden a anticalcineurínicos, valorar MMF, altas dosis de corticosteroides o combinación de ambos.

2.º Micofenolato mofetilo

Dosis de 600 mg/m²/12 horas durante 12 meses, asociado a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos. Ajustar dosis para niveles (C₀) de 2,5-5 ng/ml. Si presenta intolerancia digestiva, sustituir por micofenolato sódico: 432 mg/m²/12 h.

3.º Metilprednisolona

Dosis: 30 mg/kg en perfusión IV durante 2-4 horas. Pauta en intervalos crecientes: 6 dosis en días alternos, 1 dosis semanal durante 8 semanas, 1 dosis cada 2 semanas durante 2 meses, 1 dosis mensual durante 8 meses y 1 dosis cada 2 meses durante 6 meses. Asociar prednisona oral: 2 mg/kg/días alternos.

4.º Rituximab

Terapia de rescate en pacientes seleccionados. Dosis: 375 mg/m² IV, máximo 4 dosis con periodicidad semanal.

Alternativa: actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable: remisión, recaídas infrecuentes o corticodependencia. Pauta 8.1.2.1 o 8.1.2.2.
- Remisión parcial: mantener la estrategia terapéutica, intentando suspender corticoterapia y optimizar tratamiento antiproteínúrico (IECA o ARA-II).

- SN resistente a corticoides y terapia alternativa: tratamiento antiproteínúrico, hipolipemiante y antiagregante y vigilar estrechamente la evolución de la funcional renal.

8.2.1. Vigilancia de efectos secundarios a fármacos

Es necesario informar a los padres de los efectos secundarios de los fármacos y obtener el consentimiento informado, así como realizar un control periódico de toxicidad:

1. Corticoides: obesidad, síndrome de Cushing, retraso de talla, osteoporosis, aplastamiento vertebral, fracturas patológicas, necrosis avascular cabeza femoral, cataratas, glaucoma, hipertensión, hiperlipemia, diabetes *mellitus*.
2. Ciclofosfamida: citopenia (neutropenia, linfopenia, trombopenia), alopecia reversible, esterilidad (toxicidad gonadal con dosis total 200-300 mg/kg), infecciones, cistitis hemorrágica. Control de leucocitos semanal/quincenal: mantener recuento >3000/mm³, adecuada ingesta de líquidos y no superar dosis máxima acumulada de 168 mg/kg.
3. Micofenolato mofetilo y sódico: control de nivel de ácido micofenólico para no superar 5 ng/ml. Vigilar alteraciones gastrointestinales, anemia, neutropenia, trombopenia e infecciones (CMV).
4. Anticalcineurínicos (CsA/tacrolimus): nefrotóxico. Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (FG <60 ml/min/1,73 m²), HTA no controlada o hepatopatía. No recomendable en <2 años. Controles: niveles (C₀), creatinina plasmática, aclaramiento de crea-

tinina, ácido úrico, magnesio, bilirrubina, transaminasas, potasio, equilibrio ácido-base, glucemia, hemoglobina glicosilada. Suspender en caso de descenso del filtrado glomerular basal del 50%, hipertensión de difícil control, aumento de transaminasas, infecciones víricas graves, neurotoxicidad y diabetes. Otros efectos: hipertrofia gingival e hirsutismo. Presenta menos efectos estéticos con tacrolimus, más frecuente diabetes farmacológica.

5. Rituximab: fiebre, vómitos, diarrea, *rash*, broncoespasmo, fibrosis pulmonar. Prevención de síndrome de liberación de citoquinas con administración previa de paracetamol, hidrocortisona y dexclorfeniramina. Monitorización de CD19, inmunoglobulinas y vigilancia de manifestaciones infecciosas y neurológicas (neumonía por *Pneumocystis*, riesgo de leucoencefalopatía multifocal). Tras la supresión, eficacia limitada por reaparición en sangre periférica de CD19 en un tiempo promedio de 6 meses.

8.3. Tratamiento del síndrome nefrótico genético

El SN genético, el SN sindrómico y la mayoría de los SN familiares no responden al tratamiento y este no retrasa la progresión a enfermedad renal terminal, por lo que no se recomienda inmunosupresión en el SNCR genético. Se han comunicado algunos casos de SN genético que han respondido a CsA, respuesta atribuida al efecto no inmunológico de CsA por la vasoconstricción de la arteriola aferente, interacción con sinaptodina y *TRCP6* y prevención de la degradación de actina en el podocito. En SN de presentación tardía, mutaciones y polimorfismos con dudoso significado patogénico o en heterocigosis de *NPHS2*, *TRCP6*, *CD2AP*, lesión

histológica leve o moderada, función renal normal y lenta evolución, si se alcanza remisión completa o parcial, algunos autores consideran necesario mantener el tratamiento inmunosupresor a la dosis mínima eficaz.

8.4. Tratamiento del síndrome nefrótico congénito

La mayoría de los niños con SN congénito desarrollan una enfermedad grave, resistente a tratamiento médico, dependiente de infusiones de albúmina, con complicaciones tromboembólicas en el 25% de los casos y respuesta variable a tratamiento antiproteinúrico asociado a indometacina, por lo que precisan nefrectomía o binefrectomía para el control de la enfermedad y terapia renal sustitutiva. La recidiva postrasplante es poco frecuente. En poblaciones no europeas, se identifican diversas mutaciones *NPHS1* distintas a mutaciones Fin-major y Fin-minor características del SN finlandés o, menos frecuentemente, mutaciones en otros genes (*NPHS2*, *LAMB2*, *WT1*). Pueden presentar fenotipos menos graves, histología de ESF o ECM, SNCR de presentación más tardía, sensibilidad parcial a esteroides e inmunosupresores y más lenta evolución a fallo renal en segunda o tercera década de la vida.

8.5. Tratamiento de esclerosis segmentaria y focal (ESF) recurrente postrasplante

Entre el 30-50% de los niños con SNCR sin mutaciones genéticas muestran recurrencia de la proteinuria postrasplante y desarrollo de ESF en el injerto. La proteinuria puede aparecer en las 24 horas postrasplante en ausencia de lesión histológica en el injerto a pesar del tratamiento inmunosupresor postrasplante, con riesgo de pérdida del injerto en un 50%. Los factores de riesgo de recidiva son la rápida pro-

gresión a fallo renal del SNCR <3 años, edad <6 años en la primera manifestación, proliferación mesangial en la biopsia renal de riñón nativo y síndrome nefrótico activo en diálisis. Existen evidencias de que ESF recurrente postrasplante es una entidad clínica relacionada con un factor circulante adquirido que rápidamente afecta a la biología del podocito provocando proteinuria, aunque otros autores argumentan que la disfunción del podocito podría ser secundaria a la falta de un factor normal circulante. Una citoquina derivada de linfocitos T podría actuar como factor circulante pero también podría ser dependiente de linfocitos B, como queda documentado por la eficacia del tratamiento con anti-CD20 (rituximab) en el SN recurrente postrasplante. Mas recientemente se han implicado el TNF- α y el receptor uroquinasa-soluble del activador de plasminógeno (suPAR), que induce activación de integrina β 3 en la superficie del podocito, como mecanismo de la proteinuria.

El tratamiento no está uniformemente establecido, pero los mejores resultados se obtienen con la combinación de aféresis precoz (recambio plasmático o inmunoadsorción con proteína A), inmunoglobulinas IV, rituximab, ciclofosfamida y ciclosporina a altas dosis en distintos regímenes con tasas de remisión variable, de 30-70%.

10. CONCLUSIONES

- El SN idiopático es una podocitopatía de etiología desconocida cuyo factor clave es la lesión inmunológica/estructural de la barrera de filtración glomerular.
- El mecanismo fundamental del edema es el desequilibrio tubular renal, retención de

sodio y agua en el intersticio con/sin activación del SRAA si coexiste hipovolemia.

- La histología más frecuente es la ECM; el 90% de casos son corticosensibles, pero el 50% de los SN corticorresistentes evolucionan a insuficiencia renal.
- Los corticoides son la base del tratamiento y alrededor del 50% de los pacientes desarrollan corticodependencia.
- La biopsia renal no está indicada en todos los casos, pero niños >10 años, insuficiencia renal y corticorresistencia son factores de riesgo de lesión histológica subyacente.
- La respuesta a corticoides y la evolución determinan la necesidad de terapia alternativa según la eficacia y seguridad de los fármacos: ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina, en SNCD; ciclosporina, tacrolimus y micofenolato en SNCR.
- Rituximab se considera terapia de rescate ante graves efectos secundarios del tratamiento, en especial SNCD.
- Es imprescindible la monitorización periódica (desarrollo y crecimiento, tratamiento sintomático, correcta dosificación y asociación de los fármacos, prevención de efectos secundarios) y asegurar el seguimiento hasta la edad adulta.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonia Peña y al Dr. Santiago Mendiábal, autores del primer protocolo de consenso del tratamiento del SN en la edad Pediátrica para la Asociación Española de Pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benoit G, Machuca F, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1621-1632.
2. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, *et al.* Rapid Response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):245-253.
3. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-252.
4. Emma F, Montini G, Gargiulo A. Equations to estimate prednisone dose using boy weight. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):685-688.
5. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tónshorff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1689-1697.
6. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehenault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1269-1279.
7. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, *et al.* Prospective 5 year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:765-771.
8. Hodson EM, Craig JC. Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome. *Lancet.* 2014;384:1242-1243.
9. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter.* 2012; Supl. 2:139-274.
10. Korsgaard T, Andersen RF, Shivani J, Hagstrom S, Rittinger S. Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):641-648.
11. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415-426.
12. Mason PD, Hoyer PF. Minimal Change Nephrotic Syndrome. En: Floege F, Johnson RJ, Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4.ª edición. St Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 218-227.
13. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(7):914-919.
14. Mendizábal S. Evaluación del tratamiento inmunosupresor secuencial en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático (tesis doctoral). Murcia: Departamento Pediatría. Facultad de Medicina; 2011.
15. Mendizábal S, Román E. Síndrome nefrótico idiopático. Cruz Hernández M (ed.). *Tratado de Pediatría.* 11.ª edición. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2014. p. 25-30.
16. Román E, Mendizábal S. Síndrome Nefrótico en la infancia. En: Antón M, Rodríguez LM (eds.). *Nefrología Pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 97-103.
17. Santin S, Rossetti S, Salido E, Silva I, García-Maset R, Giménez I, *et al.* TRCPS mutational analysis in

- a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3089-3096.
18. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, *et al.* Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:299-310.
19. Telliers, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignon V, *et al.* Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:911-918.
20. Torban E, Bitzan M, Goodyer P. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a discrete clinical entity. *Int J Nephrol.* 2012;2012:246128.
21. Tullus K, Marks S. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1001-1009.
22. Trautmann A, Schnnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, *et al.* Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3055.

Glomerulonefritis aguda posinfecciosa

M.^a Ángeles Fernández Maseda⁽¹⁾, Francisco Javier Romero Sala⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Toledo

⁽²⁾ Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Fernández Maseda MA, Romero Sala FJ. Glomerulonefritis aguda posinfecciosa. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:339-53.



RESUMEN

La glomerulonefritis aguda posinfecciosa (GNAPI) es una lesión glomerular inmunológicamente mediada desencadenada por una infección extrarrenal. Es la causa más común de glomerulonefritis aguda en niños en el mundo. Hay un amplio espectro de agentes infecciosos causales, pero la glomerulonefritis posestreptocócica (GNAPE) es el prototipo.

La GNAPE se considera una enfermedad causada por inmunocomplejos inducida por cepas nefritógenas de estreptococo beta hemolítico del grupo A. Esta respuesta inmunológica activa una reacción inflamatoria que consume complemento y ocasiona daño glomerular.

El espectro clínico varía desde hematuria microscópica asintomática hasta formas rápidamente progresivas que precisan diálisis. En casos sintomáticos, la presentación típica es como síndrome nefrítico, caracterizado por hematuria, proteinuria, edema, hipertensión y oliguria.

El diagnóstico se basa en las características clínicas y de laboratorio; el descenso del complemento C3 en fase aguda con normalización a las 6-8 semanas es de gran importancia diagnóstica. Los pacientes con sobrecarga de volumen o daño renal agudo precisan hospitalización y el manejo es de soporte, dirigido fundamentalmente a tratar estas circunstancias. La mayoría de los niños con GNAPI no complicada tienen un pronóstico excelente, con recuperación completa de la enfermedad y sin recurrencias.

Palabras clave: glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis posinfecciosa, glomerulonefritis posestreptocócica, síndrome nefrítico, niños.

Acute postinfectious glomerulonephritis

ABSTRACT

Acute postinfectious glomerulonephritis (APIGN) is an immunologically mediated glomerular injury triggered by an extra-renal infection. APIGN is the most common cause of acute glomerulonephritis in children around the world. There is a wide spectrum of causative infectious agents but poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN) is the prototype.

PSGN appears to be caused by glomerular immune complex disease induced by specific nephritogenic strains of group A beta-hemolytic streptococcus. The immunologic response activates an inflammatory reaction that consume complement which result in glomerular damage.

The clinical spectrum of APIGN varies from asymptomatic microscopic hematuria to a rapidly progressive glomerulonephritis requiring dialysis. When symptomatic, PIGN classically presents with acute nephritic syndrome, characterized hematuria, proteinuria, edema, hypertension, and oliguria.

Diagnosis of APIGN is usually based upon clinical and laboratory finding; reduction of serum complement C3 in acute phase with return to normal levels within 6-8 weeks of onset is of foremost diagnostic importance. Hospitalization is required in patients with volume overload and/or acute kidney injury and management is supportive focused upon treating these conditions. Most children with APIGN uncomplicated have an excellent prognosis with complete recovery of renal function and no recurrence.

Key words: acute glomerulonephritis, postinfectious glomerulonephritis, poststreptococcal glomerulonephritis, nephritic syndrome, children.

1. INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis aguda posinfecciosa (GNAPI) traduce una lesión inflamatoria no supurativa de predominio glomerular desencadenada por una amplia variedad de gérmenes. Es un proceso patológico de base inmunológica, donde la inmunidad humoral y celular desempeñan un papel fundamental en la lesión renal. La presentación clínica es variable: desde pacientes oligosintomáticos, síndrome nefrítico agudo, raramente síndro-

me nefrítico y, de forma excepcional, formas rápidamente progresivas. La evolución es generalmente favorable, aunque las formas graves pueden progresar a enfermedad renal crónica. El paradigma de las GNAPI es la glomerulonefritis posestreptocócica (GNAPE) y su presentación clínica más característica es el síndrome nefrítico; esto ha llevado a que los términos glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis posestreptocócica y síndrome nefrítico agudo se usen frecuente e inadecuadamente de forma intercambiable.

2. ETIOLOGÍA

Aunque la mayor parte de las GNAPI son causadas por estreptococos, existen otros muchos agentes infecciosos, especialmente bacterias y, en menor medida, virus, parásitos y hongos que pueden producirla, así como un amplio espectro de enfermedades infecciosas asociadas a esta entidad (**Tablas 1 y 2**).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia actual de la GNAPI es mal conocida, por la existencia de formas clínicas asintomáticas. La epidemiología se ha modificado, de manera que en los países desarrollados las formas posestreptocócicas han disminuido

Tabla 2. Entidades infecciosas asociadas más frecuentemente con GNAPI

Amigdalitis aguda e infecciones nasofaríngeas
Impétigo
Neumonía y bronconeumonía
Endocarditis bacteriana
<i>Shunt</i> ventrículo-atrial o ventrículo-peritoneal infectado
Absceso visceral
Fiebre tifoidea
Brucelosis
Hepatitis B y C
Leishmaniasis
Sífilis congénita
Paludismo

Tabla 1. Agentes infecciosos asociados a glomerulonefritis aguda posinfecciosa

Bacterias	Virus	Parásitos	Hongos
Estreptococo β-hemolítico grupo A, B y C	Virus Epstein-Barr	<i>P. falciparum</i>	<i>Candida albicans</i>
Estreptococo <i>viridans</i>	Citomegalovirus	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Coccidioides immitis</i>
Estafilococo (<i>aureus, epidermidis</i>)	Coxsackie	<i>Filaria</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Neumococo	Echovirus	<i>Schistosoma mansoni</i>	
<i>Haemofilus influenzae</i>	Adenovirus	<i>Leishmania</i>	
Meningococo	Influenza	<i>Echinococcus</i>	
<i>Mycoplasma</i>	Hepatitis B y C	<i>Trypanosoma</i>	
<i>Salmonella tphi</i>	Parotiditis		
<i>E. coli</i>	Sarampión		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Varicela		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Parvovirus B19		
<i>Legionella</i>	Rubeola		
<i>Chlamydia</i>	VIH		
<i>Pseudomona</i>			
<i>Treponema pallidum</i>			
<i>Mycobacterum tuberculosis</i>			
<i>Listeria monocytogenes</i>			
<i>Bartonella henselae</i>			

considerablemente en las últimas décadas, debido a la mejora en las condiciones higiénicas, como la fluoración de las aguas (que disminuye la virulencia del *Streptococcus pyogenes*), la amplia utilización de antibióticos, el reconocimiento precoz de la enfermedad y el posible aumento de la resistencia natural del huésped. Actualmente en estos países la forma predominante de la GNAPI es la causada por infecciones no estreptocócicas, que afecta a adultos con factores de riesgo como diabetes, alcoholismo, tumores, VIH o adictos a drogas intravenosas.

La GNAPE sigue siendo la causa más común de síndrome nefrítico en niños. Se estima que hay 470 000 casos nuevos al año en el mundo, y el 97% ocurren en países en vías de desarrollo. Los niños entre 4 y 14 años son los afectados más frecuentemente por la GNAPE, y es rara su presentación en niños <2 años (<5% de casos) y >20 años. Por razones desconocidas, su incidencia es el doble en varones que en mujeres.

Los serotipos nefritógenos del estreptococo hemolítico de grupo A (SBGA) son 1, 2, 4, 12 y 25 en las infecciones faríngeas y 2, 42, 49, 56, 57 y 60 en las infecciones cutáneas. Estos serotipos son distintos de los implicados en la fiebre reumática, otra complicación inmunológica de la infección estreptocócica.

La distribución estacional es característica de las GNAPE: las formas secundarias a infecciones rinofaríngeas predominan en invierno y las secundarias a infecciones cutáneas en verano.

La GNAPE se presenta en forma de casos esporádicos y epidémicos. Las formas esporádicas

ocurren generalmente después de una infección faríngea ligada al SBGA tipo 12, mientras que las formas epidémicas ocurren por distintas cepas de SBGA productoras de infecciones de garganta o cutáneas.

El periodo de latencia entre la infección por estreptococo y la aparición de glomerulonefritis varía según el origen de infección: entre 1 a 3 semanas tras una faringitis, y de 3 a 6 semanas tras una infección cutánea. Las formas no estreptocócicas son esporádicas, y la nefropatía es simultánea al proceso infeccioso.

4. PATOGENIA

La GNAPI se considera una enfermedad causada por inmunocomplejos, y tanto la inmunidad humoral como celular están involucradas en su patogenia. La respuesta inmunológica pone en marcha distintos procesos biológicos (activación del complemento, reclutamiento de leucocitos, liberación de factores de crecimiento y citoquinas) que producen inflamación y daño glomerular.

4.1. Daño inmunológico

Los siguientes mecanismos se proponen como responsables del daño glomerular inmunológico inducido por la infección:

- Depósito de inmunocomplejos circulantes que contienen componentes antigénicos del germen.
- Formación de complejos inmunes *in situ* resultantes del depósito de componentes antigénicos del germen en la membrana basal y subsiguiente unión de anticuerpos.

- Formación de complejos inmunes promovidos por anticuerpos frente a componentes glomerulares que tienen reacción cruzada con antígenos del germen (mimetismo molecular).
- Alteración de antígenos renales normales que desencadena reactividad autoinmune.

La evidencia disponible sugiere que el mecanismo patogénico más importante es la formación de complejos inmunes *in situ*, debido a depósito de componentes antigénicos del germen dentro del glomérulo. Los posibles antígenos nefritógenos del SBGA son dos proteínas: el receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPIr) y la exotoxina B pirogénica estreptocócica (SPE B). Estos dos antígenos parecen responsables en diferente medida de la GNAPE, dependiendo de factores geográficos o genéticos del huésped. La NAPIr es una enzima glucolítica que tiene actividad gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa con actividad plasmina-like que puede provocar reacción inflamatoria local. La exotoxina B pirogénica estreptocócica (SPE B) es una proteinasa cisteína catiónica que se ha localizado en los depósitos subepiteliales. Ambas fracciones son capaces de activar la vía alternativa del complemento y aumentar la expresión de moléculas de adhesión; SPE B también estimula la producción de citoquinas quimiotácticas.

4.2. Procesos secundarios

El proceso patológico inmunológico primario activa los siguientes sistemas que contribuyen a la inflamación y daño glomerular:

- **Activación del complemento:** predominantemente por la vía alternativa, pero también

es activado por la vía de las lecitinas (la activación por la vía alternativa produce una disminución de los niveles de C3 sérico con niveles de C4 normales). En algunas GNAPI en las que existe una infección activa y exposición continua a antígenos, como son la nefritis del *shunt* o la asociada a endocarditis o hepatitis, puede ocurrir activación del complemento por la vía clásica con consumo de C3 y C4. La activación del complemento resulta en la generación de factores quimiotácticos, que atraen leucocitos al sitio de lesión y formación de complejo de ataque a la membrana C5b-9, que puede causar lesión directa de las células glomerulares y liberación de citoquinas, prostaglandinas, radicales de oxígeno y apoptosis celular.

- **Activación de la cascada de la coagulación,** que resulta en la formación de trombos y depósitos de fibrina. También hay activación y consumo de plaquetas.
- **Reclutamiento y proliferación celular:** una constante en las glomerulonefritis es la hiper celularidad glomerular difusa resultante del infiltrado de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y monocitos) reclutados en el glomérulo por la liberación de factores quimiotácticos, de la proliferación de células endoteliales y de la expansión de la matriz mesangial. Cuando se activan estas células producen y liberan moléculas vasoactivas, proteasas, citoquinas, prostaglandinas, factores de crecimiento y radicales de oxígeno que contribuyen al daño glomerular.

También existe lesión de podocitos que liberan factor de crecimiento de fibroblastos, estimulando la proliferación mesangial y agravando la lesión podocitaria.

5. PATOLOGÍA

5.1. Microscopía óptica

La presentación típica es una glomerulonefritis proliferativa endocapilar, caracterizada por proliferación celular con aumento del número de células endoteliales y, en menor grado, células mesangiales, acompañadas de infiltrado de la luz capilar y del mesangio por polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos (**Figura 1**). La hiper celularidad es difusa y global y los glomérulos muestran un aspecto agrandado y lobulado; la membrana basal glomerular es normal y el grado de oclusión capilar se correlaciona con el descenso de la tasa de filtrado glomerular. En las formas más graves se produce una proliferación extracapilar con infiltrado celular en el espacio de Bowman, con formación de semilunas epiteliales, lo que ocasiona una glomerulo-

nefritis rápidamente progresiva. Las anomalías tubulares, intersticiales y vasculares son, en general, poco llamativas.

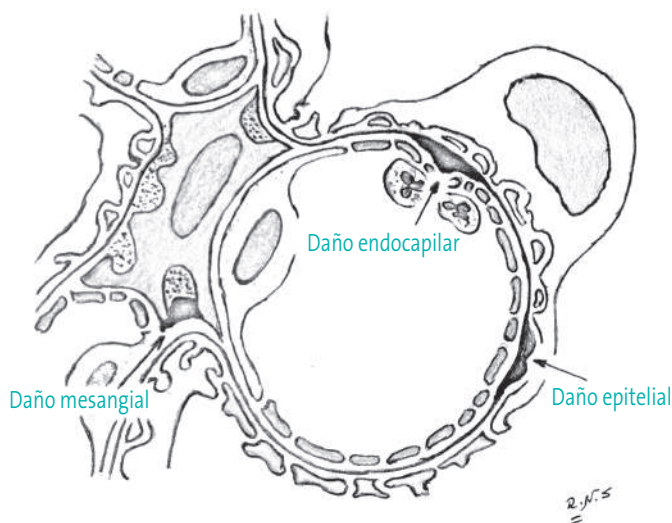
5.2. Inmunofluorescencia (IF)

Sobre la pared de los capilares y en el mesangio se encuentran depósitos granulares de C3, junto con IgG. El patrón granular de depósito C3 en las paredes capilares es denominado patrón en cielo estrellado (*starry sky*). También puede encontrarse IgM, IgA, fibrina y otros componentes del complemento.

5.3. Microscopía electrónica

La lesión más característica de la glomerulonefritis aguda, aunque no patognomónica, es la presencia en la vertiente externa de la membrana basal (subepitelial) de depósitos electro-

Figura 1. El daño glomerular y los signos clínicos está determinado por la localización de los inmunocomplejos



Daño mesangial: proteinuria y microhematuria.

Daño endocapilar: proteinuria, hematuria, insuficiencia renal, lesiones inflamatorias.

Daño epitelial: proteinuria en rango nefrótico, no lesiones inflamatorias.

densos referidos como jorobas o *humps*. También puede haber depósitos subendoteliales, intramembranosos y mesangiales. Estos depósitos son complejos inmunes y corresponden a los depósitos de IgG y C3 visualizados en la IF.

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la GNAPI puede tener un curso subclínico, generalmente se presenta como síndrome nefrítico agudo, más raramente como síndrome nefrótico y, de forma excepcional, como glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La GNAPI subclínica se caracteriza por microhematuria asintomática, presión arterial normal o elevada, y C3 disminuido, siendo necesaria la sospecha epidemiológica para su diagnóstico.

La forma clínica más característica es el **síndrome nefrítico agudo**, que se define por la aparición brusca de hematuria, edemas, hipertensión, proteinuria moderada y oliguria con deterioro de la función renal en grado variable. La hematuria microscópica es un hallazgo casi universal y la hematuria macroscópica se presenta en un 30-50% de pacientes, siendo el motivo de consulta más frecuente. Es una hematuria de características glomerulares que, cuando es macroscópica, presenta una orina de color cola o té, sin coágulos, indolora, uniforme durante toda la micción; su duración es variable y la desaparición es progresiva. La hematuria macroscópica a veces puede recurrir en las fases iniciales de la recuperación de la enfermedad aguda. El edema es más frecuente en niños (90%) que en adultos (75%). Suele ser facial y palpebral, aunque puede ser generalizado, es un edema duro (no deja fovea) y es rara la ascitis. Se debe a retención de agua y sal. La hipertensión, presente en el 60-

80% de casos, está condicionada por el aumento de volumen plasmático, de gasto cardíaco y de resistencias periféricas; se produce entonces una respuesta hormonal compensatoria adecuada a la expansión de volumen (disminución de renina, aldosterona y vasopresina y aumento de factor natriurético atrial). La oliguria es referida al ingreso en menos de la mitad de los pacientes, la insuficiencia renal ocurre en el 25-30% de los casos, pero es infrecuente la necesidad de diálisis (<5%). Otros síntomas inespecíficos incluyen malestar, astenia, fiebre moderada, cefalea, vómitos y dolor lumbar.

Las posibles complicaciones del síndrome nefrítico relacionadas con la sobrecarga de volumen son edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva y encefalopatía hipertensiva.

La proteinuria en el síndrome nefrítico suele ser moderada. La proteinuria masiva con o sin otras características de síndrome nefrótico se presenta en alrededor del 2-4% de pacientes y su persistencia es un factor de riesgo para la progresión hacia enfermedad renal crónica.

Las formas rápidamente progresivas ocurren en menos de un 0,5% de los casos y se deben a glomerulonefritis con formación de semilunas.

La presentación clínica y la evolución de las GNAPI debidas a otros microorganismos es similar a la GNAPE, excepto que no se demuestra una infección previa por EBGA.

7. DIAGNÓSTICO

Debemos sospechar una GNAPI ante la presencia de un **cuadro clínico-bioquímico de síndrome nefrítico agudo**: hematuria glomerular, con

proteinuria variable, edema con hipertensión arterial y oliguria con insuficiencia renal aguda. Suele existir el **antecedente de una infección**, con un periodo de latencia entre la infección y la nefritis en las formas posestreptocócicas, 1-3 semanas tras una infección faríngea y 3-6 semanas tras una infección cutánea, mientras que en las formas no estreptocócicas la nefritis se desarrolla simultáneamente a la infección. Además de la **historia clínica** completa, incluyendo antecedentes familiares que orienten a una glomerulopatía familiar (enfermedad de Alport, nefropatía de membrana basal fina), hay que realizar una **exploración física** minuciosa, prestando atención a hallazgos que puedan sugerir enfermedad sistémica (púrpura, exantemas, artralgias, síntomas gastrointestinales, pulmonares, etc.).

El retraso en el diagnóstico puede darse en las formas oligosintomáticas, que cursan con microhematuria y se detectan por estudio familiar de un caso índice o en situaciones de epidemia.

Además, hay formas atípicas con manifestaciones graves, generalmente crisis hipertensiva o edema agudo de pulmón, que inicialmente no presentan alteraciones urinarias típicas y donde la realización de uroanálisis seriados puede confirmar la sospecha de glomerulonefritis aguda, por lo que hay que considerar la posibilidad de GNAPI en cualquier niño con clínica secundaria a sobrecarga de volumen.

Pruebas complementarias

- **Análisis de orina.** Sistemático de orina: hematuria y proteinuria. En el sedimento de orina fresca hay presencia de hematíes dismórficos, piuria, cilindros hemáticos y

granulosos. Bioquímica de orina: proteinuria generalmente moderada, aunque en algunos casos llega a estar en rango nefrótico, cuantificada mediante índice proteínas/creatinina en orina de micción (>2) o en orina de 24 horas (>40 mg/m²/h). Los índices bioquímicos de fracaso renal son de fallo prerrenal al estar el sistema renina-angiotensina intacto; así, encontraremos Na⁺ urinario bajo <25 mEq/l y EFNa⁺ <1% (frecuentemente <0,5%) y que aumenta al comenzar la diuresis a valores de 1-2%.

- **Bioquímica sanguínea:** puede mostrar datos de insuficiencia renal (aumento de Cr y urea +/- hiperpotasemia, acidosis metabólica y/o hiperfosforemia), normo- o hipoalbuminemia, en ocasiones síndrome nefrótico bioquímico (hipoalbuminemia, hipercolesterolemia) e hiponatremia dilucional.
- **Hemograma:** leucocitosis y aumento de VSG indicativo del proceso inflamatorio subyacente. Descenso discreto de plaquetas y de hemoglobina probablemente dilucional. Si la hemoglobina es <8g/dl y/o plaquetas <50 000/ml habría que considerar otros diagnósticos.
- **Estudio inmunológico:** el complemento sérico es el examen de laboratorio principal que permite diferenciar las glomerulonefritis que cursan con complemento bajo (GNAPE, lupus eritematoso -LES- y GN membranoproliferativa) de aquellas con complementemia normal (nefropatía IgA, nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch -NPSH-, vasculitis, glomerulonefritis segmentaria y focal...).

En la GNAPI, la activación del complemento es por la vía alternativa, por lo que la

fracción C3 del complemento y el CH50 están disminuidos en un 70-90% de los casos, y el C4 es normal (su disminución sería consecuencia de activación por la vía clásica y sugestivo de otros procesos). Aunque unos niveles normales de C3 y CH50 no excluyen el diagnóstico de GNAPI, deben hacer pensar en otras etiologías (especialmente nefropatía IgA). El descenso simultáneo de C3 y C4 enfoca a nefropatía lúpica o GN membranoproliferativa, aunque también ocurre en algunas GNAPI como la nefritis del *shunt*, la asociada a endocarditis o hepatitis.

El C3 y CH50 se normalizan antes de las 6-8 semanas, confirmando el diagnóstico. Si no se normalizan, hay que plantearse otros diagnósticos como nefropatía lúpica, GNMP o glomerulopatía C3.

La IgA es normal y los ANA negativos. Hay elevación de IgG e IgM en el 80% de casos, y en la primera semana del proceso se encuentran títulos altos de factor reumatoide en el 50% de casos y crioglobulinas e inmunocomplejos circulantes en el 75% de pacientes con GNAPE.

- **Estudio microbiológico.** GNAPE: debido a la latencia entre la infección y la hematuria, el frotis faríngeo o el cultivo de piel serán positivo a SBHGA solo en el 25% de los casos. La serología frente a antígenos estreptocócicos (ASLO y anti-DNasa) que evidencia infección reciente por SBGA, muestra resultados muy variables. El título de ASLO tiene un pico a las 2-4 semanas tras la infección faríngea, por lo tanto, detectar el aumento del título en el tiempo apoyaría la sospecha diagnóstica. El título de ASLO

puede ser falsamente bajo o negativo si la determinación es muy precoz, en pacientes con infección de piel o previamente tratados con antibióticos. Los niveles DNasa pueden elevarse tanto en infecciones faríngeas como de piel. La realización de títulos frente a varios antígenos de estreptococos aumenta la especificidad frente a un solo antígeno. Otras GNAPI: serología de virus VHB, VHC, VEB, CMV, VHS y otros estudios microbiológicos en función de la sospecha clínica.

- **Ecografía renal:** puede ser normal o mostrar riñones aumentados de tamaño y generalmente hiperecogénicos, debido al edema y a la inflamación del parénquima renal.
- **Biopsia renal:** la gran mayoría de niños con un diagnóstico claro de GNAPI no necesitan inicialmente una biopsia renal. En casos atípicos o con pérdida progresiva de función renal, la biopsia ayuda a establecer el diagnóstico definitivo y descartar otras causas que requieran una terapia específica. Considerar realizar biopsia si:
 - Curso rápidamente progresivo.
 - Descenso del filtrado glomerular más de 2-4 semanas.
 - La hematuria macroscópica, proteinuria en rango nefrótico o la HTA persisten después de 4-6 semanas.
 - C3 disminuido durante más de 8-12 semanas.

En resumen, el diagnóstico de GNAPI se inicia con el reconocimiento de un síndrome

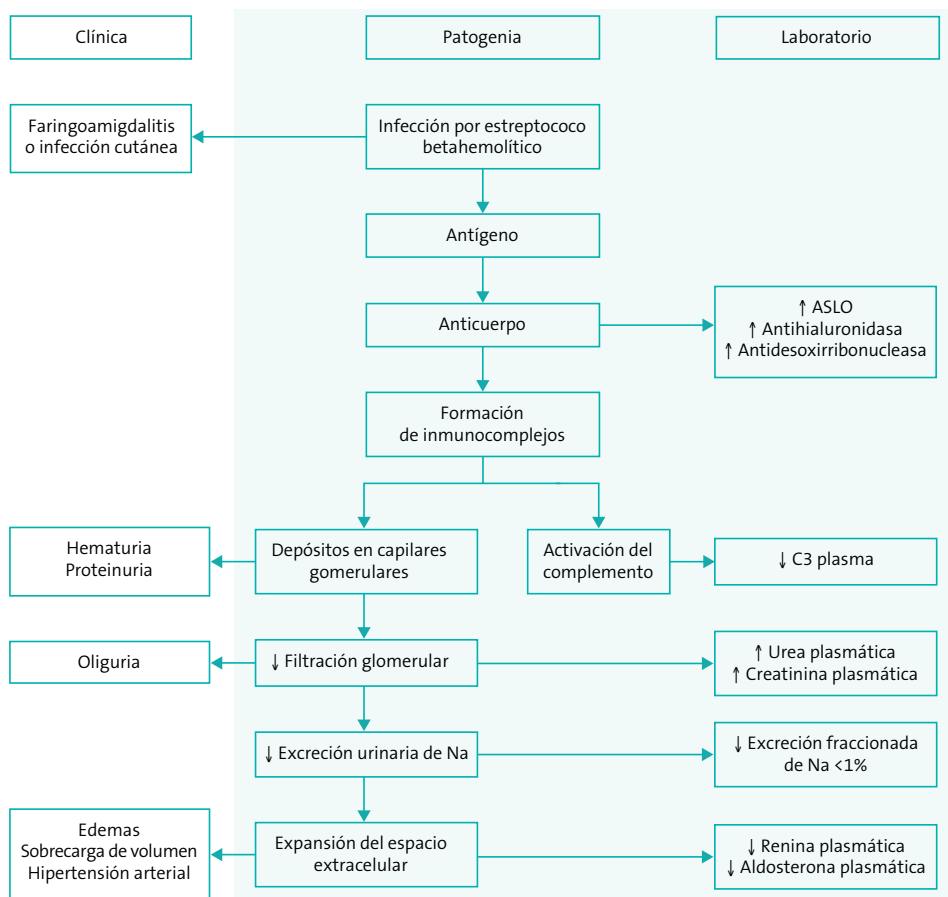
nefrítico agudo en un paciente previamente sano sin otras manifestaciones sistémicas, lo apoya el antecedente infeccioso (generalmente por SBHA) y que curse con un C3 y CH50 disminuidos, y se confirma si la clínica empieza a remitir en 1 o 2 semanas y el C3 normaliza antes de 8 semanas. La **Figura 2** resume las principales manifestaciones clínico-bioquímicas de la GNPE y su mecanismo de producción.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial (**Tabla 3**) hay que realizarlo principalmente con:

- **Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP):** indistinguible inicialmente, la nefritis y la hipocomplementemia persisten después de 4-6 semanas, con la posibilidad de aumento de la creatinina sérica.

Figura 2. Principales manifestaciones clínico-bioquímicas de la GNPE y su mecanismo de producción



Modificada de Mur *et al.*, 2004.

Tabla 3. Principales causas de síndrome nefrítico agudo

	Complemento bajo	Complemento normal
Afectación renal	GN aguda posestreptocócica GN membranoproliferativa Glomerulopatía C3	Nefropatía IgA GN rápidamente progresiva idiopática Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular Enf. de Alport
Afectación sistémica	Lupus eritematoso sistémico Crioglobulinemia Endocarditis Nefritis del <i>shunt</i>	Púrpura de Schönlein-Henoch Síndrome hemolítico urémico Síndrome de Goodpasture Panarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica Absceso visceral

- **Glomerulopatía C3:** entidad clínico-patológica definida por la presencia exclusiva o dominante de C3, en ausencia o casi ausencia de depósitos de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia directa. Según el tipo y localización de los depósitos en la microscopía electrónica se distinguen dos subtipos: la **enfermedad de depósitos densos** (EDD) y la **glomerulonefritis C3** (GNC3). La patogenia se debe a una activación anormal en la vía alternativa del complemento, fundamentalmente a nivel sérico (fase fluida). Las manifestaciones clínicas iniciales pueden estar precedidas de una infección de vías respiratorias altas, incluida infección estreptocócica, y son variables, desde anomalías urinarias asintomáticas, síndrome nefrótico o nefrítico hasta GNRP. La hipocomplementemia C3 está presente en el 45-60% de pacientes. El C3Nef (factor nefrítico C3) se encuentra aproximadamente en el 80% de EDD y en el 40% de GNC3.
- **Nefropatía IgA:** se presenta inmediatamente después de una infección respiratoria (<5 días frente a los >10 en la GNPE) y el C3

es normal. La recurrencia de brotes de hematuria, excepcional en la GNAPE, apoya el diagnóstico.

- **Enf. de Alport:** cursa con hematuria, a veces brotes de hematuria macroscópica coincidiendo con procesos intercurrentes, +/- proteinuria, el complemento es normal. Puede acompañarse de sordera neurosensorial y/o alteraciones oculares. Suele existir antecedentes familiares de enfermedad renal crónica.
- **Glomerulonefritis secundarias a enfermedades sistémicas:** LES y NPSH, que cursan con manifestaciones extrarrenales; complemento normal en la PSH, disminuidos el C3 y C4 en el LES; los ANA son positivos en el LES.

9. TRATAMIENTO

Se recomienda el ingreso hospitalario en niños con hipertensión, edema significativo o disminución de la función renal. No hay tratamiento específico y este es de soporte,

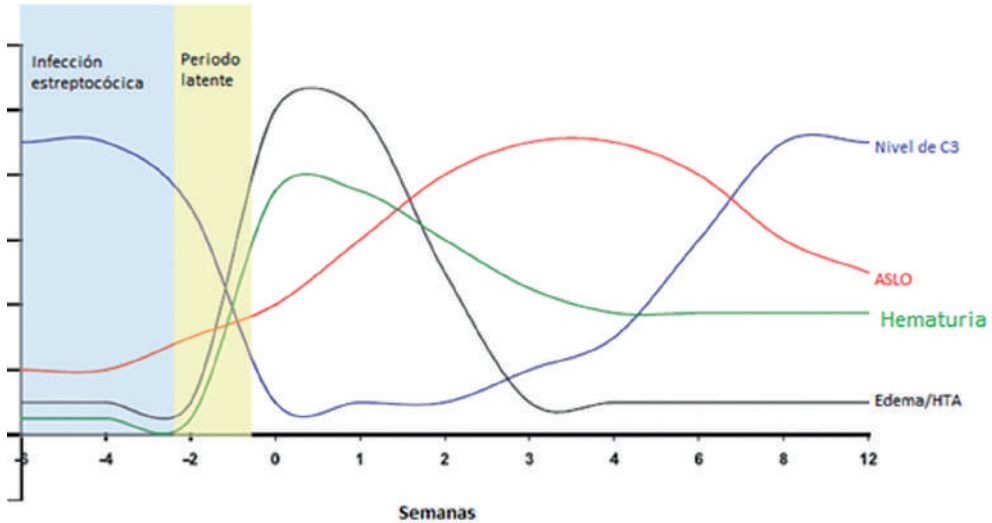
dirigido fundamentalmente a las complicaciones por sobrecarga de volumen: edema, HTA y, menos frecuentemente, edema agudo de pulmón.

• Medidas generales

- **Restricción hidrosalina:** limitando la ingesta de líquidos a 300-400 ml/m²/día (pérdidas insensibles) y la de sodio a 1-2 mEq/kg/día.
- **Evitar exposición a fármacos nefrotóxicos o disminución de volumen,** que causan daño renal sobreañadido.
- **Diuréticos del asa (furosemida):** el restablecimiento de la diuresis es fundamental para la resolución del edema, de la hipertensión y de la hipervolemia. Dosis inicial de 1 mg/kg, intravenosa (máximo 40 mg); dosis diaria: 2-4 mg/kg, en 2-3 dosis, oral o intravenosa. Son necesarios en el 80% de los casos, y generalmente durante 1-2 días.
- **Hipertensión arterial (HTA):** se requiere tratamiento antihipertensivo cuando la gravedad de la hipertensión aconseja no esperar al efecto del tratamiento con diuréticos (furosemida). Se utilizarán preferentemente vasodilatadores (directos o antagonistas de canales del calcio), evitando el uso de IECA por su efecto hipercalemiante (véase capítulo correspondiente).
 - **Hidralazina** (vasodilatador arteriolar directo). Oral: 0,75-1 mg/kg/día, repartidos cada 6-12 horas (máximo 25 mg/dosis); intravenosa (intramuscular): 0,1-0,2 mg/kg (máximo 20 mg), que se puede repetir cada 4-6 horas si se precisa.
 - **Nifedipino** (antagonista del calcio): 0,25-0,5 mg/kg/dosis (máximo 10 mg/dosis) oral. Vida media corta, de 2-5 horas, por lo que se puede repetir cada 4-6 horas. Suele ser efectivo y seguro en niños, aunque puede producir hipotensión impredecible y taquicardia refleja (en adultos, la respuesta hipotensora inducida puede ser brusca, intensa y difícil de controlar), por lo que se precisa un control riguroso de la tensión arterial.
- **Encefalopatía hipertensiva:** infrecuente, pero precisa de un tratamiento enérgico como emergencia hipertensiva.
- **Hiperpotasemia:** restricción dietética y resinas de intercambio iónico (resincalcio: 1 g/kg).
- **Tratamiento etiológico:** solo si hay evidencia de infección activa.
- **Corticoides e inmunosupresores:** se reserva para las formas rápidamente progresivas, con tendencia a la cronicidad, síndrome nefrótico, hipocomplementemia persistente o insuficiencia renal.
- **Diálisis:** en <5%, en caso de uremia, alteraciones hidroelectrolíticas inmanejables de forma conservadora o congestión cardiocirculatoria grave.

10. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO (Figura 3)

En la mayoría de los casos hay una resolución espontánea, precoz (comienza en las dos primeras semanas), progresiva y total, con independencia de la gravedad inicial. Tan solo un pequeño subgrupo tendrá complicaciones tar-

Figura 3. Curso clínico en la glomerulonefritis posestreptocócica


Modificado de VanDeVoorde, 2015.

días (hipertensión arterial, proteinuria o insuficiencia renal).

- La diuresis se normaliza a la semana y la creatinina sérica regresa a valores previos a las 3-4 semanas.
- El edema y la hipertensión suelen desaparecer en 5-10 días.
- La orina se aclara progresivamente, la hematuria microscópica suele desaparecer en 3-6 meses, aunque a veces lo hace al año o más tardíamente.
- Proteinuria: el descenso es más lento. En los casos graves, con proteinuria en rango nefrótico, la proteinuria puede persistir durante 6 meses o más, y puede encontrarse proteinuria leve a los 3 años en el 15%, y a los 7 y 10 años en un 2% de los pacientes.

Correlación clínico-histológica

Existe una disminución del número de células inflamatorias y depósitos inmunes paralelo a la mejoría clínica. Los depósitos subendoteliales son aclarados rápidamente por las células inflamatorias de la circulación general, mejorando la función renal y la hematuria. En cambio, los depósitos subepiteliales desaparecen más lentamente a través de la membrana basal glomerular, lo que explica que la proteinuria persista durante más tiempo.

Datos que apoyan una evolución favorable

- Al mes: desaparición de la hematuria macroscópica, la proteinuria o síndrome nefrótico, y normalizado el filtrado glomerular y la PA.
- A los 2-3 meses: normalización del C3 sérico.

En caso de no darse alguna de estas premisas, se planteará la realización de una biopsia renal para diagnosticar la lesión histológica y valorar si precisa un tratamiento específico.

Recurrencia

Es rara, aunque se han descrito casos sobre todo en GAPE secundaria a piodermitis, posiblemente por la persistencia a largo plazo de los anticuerpos asociados a nefritis.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes, en particular en la edad pediátrica, tienen un pronóstico excelente. Ni la gravedad del síndrome nefrítico ni el grado de disminución del complemento sérico tienen relación directa con el pronóstico a largo plazo. En un seguimiento a 15 años tras el episodio agudo, Rodríguez-Iturbe *et al.* (2009) encontraron que la incidencia de microhematuria (5%), proteinuria (7%) e hipertensión arterial (3%) no difería significativamente de la población general. Menos del 0,1% de los pacientes tendrán uremia tras 10-20 años. Los únicos datos que parecen relacionarse con peor pronóstico a largo plazo de las GNAPI son proteinuria masiva que persiste tras la fase aguda y presentación rápidamente progresiva.

PUNTOS CLAVE

- El prototipo es la GNA posestreptocócica y la presentación más característica es el síndrome nefrítico agudo, aunque el espectro clínico varía desde formas subclínicas hasta glomerulonefritis rápidamente progresivas.
- La GNA debe ser considerada en cualquier niño que se presente con síntomas secundarios a sobrecarga de volumen, y debe realizarse un uroanálisis como prueba de diagnóstico inicial.
- El descenso transitorio de C3 sérico es uno de los principales elementos de diagnóstico.
- Generalmente, no está indicada la biopsia para el diagnóstico y se reserva para casos de curso clínico atípico.
- El tratamiento habitual es de soporte, dirigido fundamentalmente a las complicaciones por sobrecarga de volumen e insuficiencia renal. Las medidas terapéuticas incluyen restricción de líquidos y de sal, tratamiento con diuréticos y erradicación del proceso infeccioso si permanece activo.
- El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos, particularmente en la edad pediátrica, con una recuperación precoz y completa; los brotes recurrentes son raros.
- La glomerulonefritis aguda posinfecciosa (GNAPI) es una lesión inflamatoria de predominio glomerular y de patogenia inmune desencadenada por gran variedad de gérmenes.
- Es la causa de GNA más frecuente en el mundo. Predomina entre los niños de 4 a 14 años y en los países en vías de desarrollo.
- De forma excepcional puede cursar con complicaciones graves relacionadas con la hipervolemia (edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca, encefalopatía hipertensiva) o necesidad de depuración extrarrenal, sobre todo en las formas rápidamente progresivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37(4):240-247.
2. Ecija Peiró JL, Vázquez Martul M. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. En: Antón M, Rodríguez LM (coords.). *Nefrología Pediátrica. Manual Práctico*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p.113-118.
3. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):165-180.
4. Fernández Maseda MA, Romero Sala FJ. Glomerulonefritis aguda. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica 3.ª edición*. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_glomerulonefritis_aguda
5. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-related glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):59-72.
6. Mur O, De la Mata G. Síndrome nefrítico. *An Pediatr Contin*. 2004;2(4):216-222.
7. Niaudet P. Overview of the pathogenesis and causes of glomerulonephritis in children. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-pathogenesis-and-causes-of-glomerulonephritis-in-children>
8. Niaudet P. Poststreptococcal glomerulonephritis in children. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/poststrep-tococcalglomerulonephritis>
9. Ramdani B, Zamd M, Hachim K, Souлами K, Ezza-hidy M, Souiri M, *et al*. Glomérulonéphrites aiguës postinfectieuses. *Nephrol Ther*. 2012;8(4):247-258.
10. Rodríguez Iturbe B, Gordillo Paniagua G. Glomerulonefritis aguda. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p.287-294.
11. Rodríguez Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):1855-1864.
12. Rodríguez Iturbe B, Mezzano S. Acute postinfectious glomerulonephritis. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*. 6.ª edición. Berlín-Heidelberg: Springer; 2009. p.743-753.
13. Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends in an old disease: the acute postinfectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. *J Nephrol*. 2014;27:229-239.
14. Van De Voorde RG 3^{er}. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2015;36(1):3-12.

Glomerulonefritis crónicas

Ana María López García⁽¹⁾, Alejandro Zarauza Santoveña⁽²⁾, María Ramos Cebrián⁽³⁾

⁽¹⁾Centro de Salud de Pravia (Asturias)

⁽²⁾Hospital Universitario La Paz (Madrid)

⁽³⁾Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona).

López García AM, Zarauza Santoveña A, Ramos Cebrián M. Glomerulonefritis crónicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:355-78.



RESUMEN

Las glomerulonefritis crónicas son un grupo muy heterogéneo de entidades anatomoclínicas, de presentación clínica diversa y pronóstico variable. Desde un punto de vista etiológico se pueden clasificar en primarias (idiopáticas) o secundarias (a infecciones, enfermedades sistémicas, fármacos...). En la patogenia de la lesión glomerular intervienen, en la mayoría de las ocasiones, mecanismos inmunológicos. Clínicamente se pueden presentar desde alteraciones asintomáticas del sedimento urinario (hematuria, proteinuria aislada) hasta síndrome nefrítico, síndrome nefrótico o insuficiencia renal rápidamente progresiva. En su evaluación es imprescindible una correcta anamnesis y una exploración física adecuada, la toma de tensión arterial, el análisis del sistemático y sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del filtrado glomerular. La biopsia renal es la prueba que permite realizar el diagnóstico definitivo, pero se trata de una prueba invasiva que en Pediatría habitualmente requiere anestesia general. Se encuentra indicada, en general, ante la sospecha de cualquier nefropatía crónica, con algunas excepciones en la edad pediátrica (síndrome nefrótico corticosensible y glomerulonefritis aguda posinfecciosa de evolución típica). El pronóstico de estas enfermedades es muy variable. En general son signos de mal pronóstico en todas ellas la persistencia de proteinuria no controlable, la hipertensión arterial y el deterioro del filtrado glomerular, así como los datos histológicos de cronicidad. El manejo general de las glomerulopatías crónicas se basa en el tratamiento de la causa (si se conoce), control de la tensión arterial y de la proteinuria, y, en último término y en casos seleccionados, el uso de corticosteroides y otros tratamientos inmunomoduladores.

Palabras clave: glomerulonefritis crónicas, biopsia renal, nefropatía IgA, púrpura de Shönlein-Henoch, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía C3, glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Chronic glomerulonephritis

ABSTRACT

Chronic glomerulonephritis are an heterogenous group of anatomical-clinical conditions, with diverse clinical presentation and prognosis. From an etiological point of view, they can be classified in primary (idiopathic) and secondary (infection, systemic diseases, drugs) forms. Immunological mechanisms of glomerular injury are usually involved. Clinical presentation may vary from asymptomatic haematuria or proteinuria to nephritic or nephrotic syndrome, or progressive kidney failure. Evaluation of a patient suspecting a chronic glomerulopathy must include: a complete anamnesis and physical examination, blood pressure measurement, urinary systematic and sediment analysis, quantification of proteinuria, and estimate of glomerular filtration rate. Kidney biopsy is the definitive test for diagnosis. It is an invasive test that usually requires general anesthesia for pediatric patients. It is generally indicated if suspecting a chronic glomerulopathy, exceptions are steroid sensitive nephrotic syndrome and typical post-infectious acute glomerulonephritis. Prognosis of these conditions is widely varied. General poor prognosis signs include persistent proteinuria, hypertension, progressive declination of glomerular filtration rate, as well as histological signs of chronicity.

General management of chronic glomerulopathies is based on treatment of the cause (if known), control of proteinuria and hypertension, and finally and in selected cases, the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs.

Key words: chronic glomerulonephritis, kidney biopsy, IgA nephropathy, Schönlein-Henoch purpura, focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, C3 nephropathy, rapidly progressive glomerulonephritis.

1. INTRODUCCIÓN

El término glomerulonefritis (GN) comprende un amplio abanico de entidades anatomoclínicas que afectan fundamentalmente al glomérulo renal. La lesión glomerular se produce en la mayoría de las ocasiones por un mecanismo inmunológico y puede obedecer a enfermedades renales específicas (GN primarias) o ser secundaria a enfermedades sistémicas.

El cuadro clínico de las GN es igualmente amplio, y abarca desde formas asintomáticas con

mínimas alteraciones del sedimento urinario (hematuria, proteinuria) a formas floridas de síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o desarrollo de insuficiencia renal.

La evaluación del niño con sospecha de enfermedad glomerular debe incluir una completa anamnesis y examen físico, insistiendo en antecedentes familiares y personales de glomerulopatías, enfermedades hereditarias, sordera y antecedentes infecciosos. Se debe interrogar acerca de la cuantía y el aspecto macroscópico de la orina y prestar especial atención a los signos

de sobrecarga de volumen y edemas, a lesiones cutáneas que puedan orientar a una enfermedad sistémica de base y a la medida de la tensión arterial. Es imprescindible la cuantificación de la proteinuria o microalbuminuria de forma cuantitativa, bien en orina de 24 horas o mediante la determinación de cocientes (proteínas/creatinina, albúmina/creatinina) en muestra aislada de orina, y el examen del sedimento urinario, así como la estimación del filtrado glomerular (FG). En función de la sospecha clínica será preciso realizar estudios etiológicos específicos (microbiológicos, inmunológicos...) para determinar un origen idiopático o secundario de la enfermedad.

La biopsia renal es un procedimiento de especial importancia en el diagnóstico de la enfermedad glomerular. Se trata de una prueba invasiva, que en la edad pediátrica habitualmente requiere anestesia general, por lo que es importante sopesar riesgos y beneficios e indicarla cuando la intensidad de los síntomas sugiera que el resultado histológico pueda ofrecer información relevante sobre el pronóstico y guiar el tratamiento. Las indicaciones generales de biopsia renal en patología pediátrica se resumen en la **Tabla 1**, y en general abarcan cualquier sospecha de enfermedad glomerular que no se encuadre en el síndrome nefrótico idiopático corticosenible o la glomerulonefritis aguda posinfecciosa **típica**. Para un buen rendimiento diagnóstico de la biopsia es preciso que la muestra contenga un número adecuado de glomérulos conservados (al menos 8) y procesarla para microscopía óptica (MO), microscopía electrónica (ME) e inmunofluorescencia (IF).

El pronóstico a largo plazo es muy variable, desde afecciones benignas con mínimas alteraciones a patología grave con progresión a enfermedad renal crónica (ERC). En general, la

proteinuria, la presencia de HTA o el deterioro del FG son signos clínicos de mal pronóstico. De la misma manera, algunos datos histológicos pueden ayudar a orientar el pronóstico.

El objetivo del tratamiento de estos pacientes es controlar los síntomas y la tensión arterial y evitar la progresión hacia la ERC. Incluirá una combinación de medidas generales (seguimiento y control de la tensión arterial y factores de riesgo cardiovascular, control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II) y tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor en función de la patología concreta.

2. NEFROPATÍA IgA

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente. Se caracteriza anatómopatológicamente por un depósito difuso y

Tabla 1. Indicaciones generales de biopsia renal en niños con sospecha de enfermedad glomerular

Proteinuria moderada-nefrótica persistente
Hematuria microscópica/macrocópica recidivante asociada a: <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia familiar • Proteinuria significativa • HTA/deterioro del FG
Insuficiencia renal aguda progresiva (sospecha GNRP)
Síndrome nefrótico corticorresistente y síndrome nefrótico del primer año de vida
Sospecha de enfermedad sistémica (lupus eritematoso, vasculitis...)
Síndrome nefrótico agudo de evolución atípica (no recuperación del FG o no normalización del complemento en 4-6 semanas)

HTA: hipertensión arterial; **FG:** filtrado glomerular; **GNRP:** glomerulonefritis rápidamente progresiva.

generalizado de IgA en el mesangio glomerular. En biopsias renales en niños es la segunda causa de enfermedad renal después de la nefropatía por cambios mínimos.

Afecta más a hombres que a mujeres en un ratio 2:1 en la raza caucásica y sin predominio claro por sexos en la raza asiática, con un pico de incidencia en la segunda y tercera década de la vida. Es más frecuente en asiáticos y caucásicos, y rara en la raza negra.

Clásicamente, se ha considerado una entidad benigna, pero un 20-50% de los adultos evolucionan a IRT en los siguientes 25 años tras el diagnóstico. En niños el pronóstico a muy largo plazo es menos conocido, pero menos del 1% desarrolla insuficiencia renal a los 10 años de evolución y hasta un 7% tienen remisiones espontáneas.

Aunque la nefropatía IgA se considera una enfermedad esporádica, la frecuente presencia de esta en varios miembros de la familia sugiere una predisposición genética.

Se han encontrado depósitos mesangiales de IgA en biopsias renales realizadas como parte de estudio de microhematuria aislada en población asiática, sin clínica de glomerulonefritis, alcanzando una incidencia de un 3-16%.

Por tanto, se puede pensar que existe una población no diagnosticada con nefropatía IgA latente y, del mismo modo, no se puede deducir que el depósito mesangial de IgA por sí mismo cause daño glomerular, ya que se observan en paciente sin nefritis. Identificar los factores independientes en ambas situaciones puede mejorar el entendimiento de la patogénesis de la nefropatía por IgA.

Por otro lado, existen otras glomerulonefritis en las que se han observado depósitos de IgA, como en la enfermedad de membrana basal fina, lupus, enfermedad de mínimos cambios y nefropatía diabética, por lo que no son exclusivos de esta entidad.

2.1. Etiopatogenia

La causa de la nefropatía IgA es desconocida en la gran mayoría de los casos, aunque puede estar relacionada con:

- Infecciones (VIH, VHB, VHC).
- Cirrosis.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

Y parece probable que exista una predisposición genética al observarse agregación familiar y al ser más común en ciertos grupos étnicos (asiáticos y caucásicos).

Los factores que desencadenan el desarrollo de la enfermedad no se conocen bien, pero se cree que existe una desregulación entre la síntesis y el metabolismo de la IgA dando como resultado inmunocomplejos que provocan depósitos mesangiales.

Los pacientes con nefropatía por IgA presentan inmunocomplejos, tanto circulantes como en el glomérulo, de polímeros de IgA1 deficientes en galactosa, IgG y C3, aunque también se han visto depósitos de C4d. Parece que el defecto de la glicosilación de la IgA puede ser un rasgo heredable, desconociéndose si existe algún gen dominante o si hay una influencia poligénica,

y también los factores ambientales como las infecciones influyen en el desarrollo de la enfermedad. Estos inmunocomplejos provocan inflamación y proliferación mesangial que genera el daño a nivel del glomérulo.

Todavía se desconoce el desencadenante responsable de una glicosilación defectuosa de la inmunoglobulina A y el lugar donde ocurre.

2.2. Clínica

Es variada:

- Hematuria macroscópica recurrente (en niños es la clínica más frecuente y generalmente 2-3 días después del inicio de una infección de vías respiratorias altas sea vírica o bacteriana).
- Microhematuria con o sin proteinuria (se desconoce la evolución de estos pacientes pero un 20% pueden presentar posteriormente brotes de hematuria macroscópica).
- Síndrome nefrítico o síndrome nefrítico menos habitual.
- Raramente se presenta como insuficiencia renal aguda y, en ese caso, se relaciona con glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas en la biopsia renal u obstrucción tubular por hematuria masiva.

2.3. Diagnóstico

La sospecha de nefropatía por IgA se basa en la clínica, pero se confirma por biopsia con IF y estudio de inmunoperoxidasas para los depósitos de IgA. Hay datos analíticos, como el aumento de los niveles séricos de IgA, que nos pueden ayudar si aparecen, y el C3 no disminuye, aun-

que esté implicado en la patogenia. Se están intentando identificar biomarcadores como los niveles de IgA1 deficiente en galactosa, pero aún no sustituyen la biopsia renal.

Los criterios de biopsia en edad pediátrica serían:

- Insuficiencia renal aguda.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Deterioro progresivo de la función renal.
- Proteinuria persistente y moderada (0,5-1 g/1,73 m²/día).

El depósito de IgA en el mesangio observado en la IF es patognomónico. En MO se observa hiper celularidad e incremento de la matriz mesangial que, en general, afectan a menos del 50% de los glomérulos. En ME se observan depósitos electro densos a nivel mesangial, subendotelial y subcapilar. Son hallazgos de mal pronóstico los depósitos endocapilares, la presencia de semilunas, junto con datos de cronicidad (atrofia tubular, glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial), aunque en niños predomina la inflamación y la hiper celularidad mesangial y endocapilar.

La clasificación histológica que se utiliza actualmente es la clasificación de Oxford (2009), desarrollada por el Grupo de Trabajo Internacional de Nefropatía IgA, que, como ventaja en comparación con las anteriores, ofrece un alto grado de reproducibilidad. Se basa en un *score* numérico MEST que puntúa la presencia o ausencia de hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), esclerosis glomerular segmentaria (S), atrofia tubular y fibrosis intersticial (T). Posteriormente evolucionó a

MEST-C (2014), al tener en cuenta la presencia de semilunas, lo que parece que se relaciona mejor con el pronóstico de la enfermedad, aunque hasta el momento no se puede correlacionar el score con un tratamiento concreto.

2.4. Diagnóstico diferencial

- El síndrome de Alport y la enfermedad de membrana basal fina frecuentemente se presentan como hematuria aislada. Se descartan por historia familiar, biopsia y estudio genético.
- La glomerulonefritis membranoproliferativa en niños se manifiesta frecuentemente como hematuria macroscópica, habitualmente con hipocomplementemia persistente.
- Púrpura de Schönlein-Henoch: la vasculitis por IgA presenta una biopsia idéntica a la nefropatía por IgA, pero con clínica extrarrenal acompañante como purpura palpable, artralgias, dolor abdominal.
- Otras enfermedades secundarias como el lupus eritematoso sistémico, que en la histología puede presentar también depósitos de IgA, pero que a nivel inmunológico presenta disminución de complemento, ANA y anti-ADN positivos.

2.5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es revertir la lesión histológica, conseguir la remisión clínica y entretener la progresión a ERC. En niños no existen estudios adecuados para establecer un protocolo de actuación, por lo que el tratamiento debe ser individualizado según el riesgo de progresión, basándose en la clínica y en los datos histológicos.

Marcadores de mal pronóstico son HTA, proteinuria masiva, alteración del filtrado glomerular al inicio de la enfermedad y datos histológicos como la proliferación extracapilar, fibrosis intersticial y atrofia capilar.

Según las guías KDIGO 2021, en niños se recomienda controlar la proteinuria $<0,5 \text{ g/día}/1,73 \text{ m}^2$ o $<0,2 \text{ g/g}$ y TA $<p90$.

Pacientes que deben tratarse, según la clínica:

- **Microhematuria o proteinuria leve** ($<0,5 \text{ gr/día}/1,73 \text{ m}^2$): no se tratan, pero se recomienda seguimiento cada 6-12 meses, porque un porcentaje de estos pacientes presentan empeoramiento de la proteinuria, HTA o disminución del filtrado glomerular durante su evolución.
- **Microhematuria y proteinuria significativa** ($0,5\text{-}1 \text{ g/día}/1,73 \text{ m}^2$) sin disminución del FG y con datos histológicos de daño leve o moderado: debe iniciarse un IECA o ARA II (no se recomienda el uso combinado), restringir la sal en la dieta, estilo de vida saludable y ejercicio. Algunos estudios recomiendan asociar ácidos grasos omega 3 en esta fase, sin que exista evidencia firme que soporte esta actitud.
- **Proteinuria persistente** $>1 \text{ g/día}$ o $>1 \text{ g/g}$, a pesar de 3 meses con IECA o ARA II, y FG $>50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ puede añadirse un ciclo de corticoesteroides durante 6-8 meses. Algunos especialistas, en esta circunstancia, inician el corticoide al mismo tiempo que inician los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. Esta pauta también se suele emplear en casos de disminución progresiva del filtrado y datos de actividad en la biopsia.

Dos de los regímenes de tratamiento avalados por las guías KDIGO 2021 para adultos son:

- Prednisona 0,8-1 mg/kg/día durante 8 semanas y disminuir 5-10 mg/día cada dos semanas durante los siguientes 8 meses.
- Prednisona 1 mg/kg/día durante 2 meses y disminuir 0,2 mg/kg/mes durante los siguientes 6 meses.

No hay protocolos que definan la dosis de corticosteroides adecuada para niños, se sugiere sin precisión en las guías KDIGO 2021 un régimen de prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 4 semanas y posteriormente a días alternos durante 4-6 meses.

- Una **enfermedad rápidamente progresiva o datos de inflamación activa intensa** son criterios para una terapia combinada de inmunosupresores: pacientes con enfermedad renal progresiva y semilunas con un FG >30 ml/min/1,73 m² se han beneficiado del tratamiento combinado de corticosteroides y ciclofosfamida o azatioprina, como si se tratara de una vasculitis ANCA positiva.

En cuanto a otros inmunosupresores:

Micofenolato mofetil: dado sus escasos efectos secundarios y su beneficio observado en algunos pacientes asiáticos, se podría utilizar como ahorrador de corticoides, pero no es un tratamiento de primera línea y no existe suficiente evidencia de eficacia.

Anticalcineurínicos: han sido utilizados en series pequeñas de pacientes en las que se ha visto una disminución de la proteinuria, pero debido a su nefrotoxicidad se observa

un empeoramiento del FG incluso mayor que en pacientes no tratados. Por otra parte, al suspender la medicación se han observado recaídas.

Rituximab: se desaconseja el uso rutinario en pacientes con nefropatía por IgA, al no haber demostrado beneficio.

Otras terapias: las guías KDIGO desaconsejan la tonsilectomía y el uso de anticoagulantes.

Hay un porcentaje de pacientes que tienen remisiones espontáneas sin recibir medicación, por lo que es aconsejable ser prudente con los tratamientos.

Pronóstico

Los niños generalmente se diagnostican en una etapa temprana de la enfermedad, con frecuencia tienen lesiones más activas (hipercelularidad y semilunas mesangiales y endocapilares), menos cambios crónicos en la biopsia renal y generalmente tienen un mayor potencial de recuperación que los adultos; muchos presentan remisión espontánea, pero no se debe considerar una enfermedad benigna ya que un 20% de los adultos evolucionan a ERC a los 20 años del diagnóstico.

2.6. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica con depósitos de IgA en diferentes órganos. A nivel renal, la histología es idéntica a la nefropatía IgA, lo que sugiere que ambas patologías tienen una patogenia similar. Es la vasculitis sistémica más común en la infancia: el 90% de los casos ocurre en edad pediátrica.

Etiología

Es desconocida, pero en el 50% de los casos existe un antecedente de una infección de vías respiratorias altas por estreptococo unos días o semanas antes, aunque también se ha asociado a infecciones víricas. Se produce un depósito de inmunocomplejos IgA1 en los vasos que provoca una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, dando lugar a un cuadro cutáneo, abdominal, articular y renal.

Clínica

Se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas:

- Afectación de la piel en forma de púrpura palpable sin trombocitopenia ni coagulopatía, simétrica y de predominio en los miembros inferiores.
- Afectación articular en forma de artralgias y artritis oligoarticular, predominantemente en rodillas y tobillos.
- Afectación digestiva: dolor abdominal que puede acompañarse de hemorragia digestiva. Complicaciones poco frecuentes son la invaginación, la perforación o la pancreatitis.
- Afectación renal en el 30-50% de los casos. Afecta más a niños mayores. La hematuria macro- o microscópica es la manifestación más frecuente, asociada o no a proteinuria, en el 79% de los casos. Solo el 21% de los que tienen afectación renal desarrollarán síndrome nefrótico o nefrítico. Las manifestaciones renales en el 80% de los casos aparecen durante los primeros 4-6 meses desde el brote, aunque pueden preceder al

resto de las manifestaciones extrarrenales. No obstante, se aconseja realizar análisis de orina y monitorizar la tensión arterial durante 12 meses. Solo el 1-3% progresarán a la insuficiencia renal terminal.

Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de depósitos de IgA en la IF, dando lugar a una lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad mesangial aislada e incluso una glomerulonefritis con presencia de semilunas, y es indistinguible de la encontrada en la nefropatía IgA.

Diagnóstico

Se realiza por cuadro clínico compatible. La púrpura palpable es un criterio obligatorio para el diagnóstico, y cuando la presentación es incompleta, ayuda al diagnóstico la biopsia de piel o riñón donde se observan los depósitos de inmunocomplejos de IgA.

En caso de nefropatía por PSH, la biopsia renal está indicada si insuficiencia renal aguda o síndrome nefrítico al inicio del cuadro, síndrome nefrítico más de 30 días, proteinuria persistente más de 3 meses.

Tratamiento

El tratamiento de la PSH es sintomático, con reposo relativo durante el brote, hidratación y analgésicos. Se recomienda la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si hay dolor articular o abdominal.

No hay evidencia de que un inicio temprano de tratamiento con corticoides se asocie a disminución del riesgo de desarrollar enfermedad

renal ni reducción del riesgo de invaginación, por lo que su uso no está indicado inicialmente y se reservaría para los casos con dolor abdominal grave o que no responde a AINE.

Al igual que en la nefropatía IgA, el tratamiento de la afectación renal está dirigido a reducir la proteinuria para disminuir la progresión de la enfermedad renal.

Se aconseja tratamiento antiproteinúrico con IECA o ARA-II en formas clínicas con proteinuria persistente ($>0,5\text{-}1\text{ g/día}/1,73\text{ m}^2$).

En aquellos pacientes en los que persiste la proteinuria $>1\text{ g/día}/1,73\text{ m}^2$ más de 6 meses y que presentan un filtrado glomerular $>50\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$ tras tratamiento con IECA o ARA-II, se aconseja un tratamiento similar al de la nefropatía IgA con tratamiento esteroideo.

No existen datos de cuándo debe comenzarse el tratamiento esteroideo ni durante cuánto tiempo se debe administrar el tratamiento con IECA o ARA-II. El pronóstico de estos pacientes es bueno a largo plazo.

Hay pocos datos del tratamiento inmunosupresor y no está clara su eficacia en la nefropatía por PSH. Debe considerarse en aquellos pacientes con proteinuria, con disminución del filtrado glomerular y con alteraciones graves en la biopsia (semilunas epiteliales). En ellos pueden estar indicados tratamientos con metilprednisolona IV, ciclofosfamida u otros inmunosupresores tras la realización de biopsia renal.

Normalmente el seguimiento es ambulatorio, aunque existen unos criterios de hospitalización: dolor abdominal grave, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor articular invali-

dante, alteración neurológica, incapacidad de asegurar la hidratación oral, insuficiencia renal, hipertensión y síndrome nefrótico.

Si bien en la gran mayoría de los pacientes con afectación renal esta aparece en los primeros tres meses, se debe mantener una vigilancia mediante análisis de orina seriados, dado que dichas alteraciones pueden presentarse hasta 12 meses tras el debut.

Pronóstico

El pronóstico en estos niños es, en general, bueno, incluso con enfermedad renal. Se recuperan de un daño renal hasta el 90% de los pacientes. Hasta un 30% presentan nuevos brotes de la PSH, sobre todo aquellos que han tenido implicación renal, y no es sinónimo de mala evolución.

La gravedad de la enfermedad va asociada a la existencia de proteinuria con síndrome nefrótico e insuficiencia renal y que se corresponde con las lesiones histológicas en biopsia renal de hiper celularidad endocapilar y semilunas en más del 50% de los glomérulos (clase IV y V de la clasificación anatomopatológica ISKDC).

3. GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) es una lesión histológica que se manifiesta mayoritariamente como síndrome nefrótico en niños y en adultos. La etiología puede ser primaria o secundaria (**Tabla 2**), pero con una lesión anatomopatológica común: la esclerosis del glomérulo de forma focal (porcentaje variable de glomérulos) y segmentaria

Tabla 2. Etiología de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal

Primaria	
Idiopática	Factor circulante sérico (suPAR)
Genética	APOL1, CD2AP, INF2, SCARB2, WT1, NPHS2, NPHS1, TRCP6, Alfa-actinina 4
Secundaria	
Virus	VIH, parvovirus, VHC
Fármacos	Anabolizantes, litio, bifosfonatos, interferón alfa
Cambios adaptativos/estructurales en el glomérulo	Agenesia unilateral renal, nefropatía por reflujo, displasia renal, nefropatía crónica del injerto
Glomerulopatías	LES, nefropatía IgA, vasculitis, diabetes, nefropatía membranosa, nefroangioesclerosis

(una parte del glomérulo) observada al MO, IF y ME. Los mecanismos patogénicos son variados, pero todos provocan un daño en el podocito (podocitopatía).

3.1. Epidemiología

En Estados Unidos, un 35% de las biopsias renales realizadas en adultos con síndrome nefrótico son compatibles con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GEFS). En otras partes del mundo, la lesión histológica más frecuente es la nefropatía membranosa, pero la GEFS sigue siendo uno de los principales diagnósticos histológicos asociados al síndrome nefrótico.

Alcanza hasta un 20% de las biopsias en niños con síndrome nefrótico y hasta un 75% de las biopsias en niños con SNCR. No hay diferencias según el género.

Se trata de la lesión glomerular que más frecuentemente evoluciona a ERC. El 40% evoluciona a ERC terminal a los 10 años del diagnóstico. Presenta recidiva en un 30-50% de

los trasplantes renales, sobre todo si existen factores de mal pronóstico: niños >6 años, si evoluciona rápidamente a ERC en menos de 3 años, si no hay respuesta a tratamiento inmunosupresor y si presenta proteinuria masiva.

3.2. Etiología

Se clasifican en:

- **Primaria:** frecuentemente se presenta como síndrome nefrótico. La causa aún no se conoce bien, pero se cree que se produce una disfunción del podocito debido a un factor circulante sérico tóxico.
- **Secundaria:** se asocia con proteinuria no nefrótica y con cierto grado de insuficiencia renal. Se incluyen las patologías con reducción de la masa renal funcionante o con masa renal normal, pero con hiperfiltración. Otras causas son infecciones, drogas, fármacos, neoplasias y otras glomerulopatías.
- **Genética:** en cuanto a las mutaciones genéticas que afectan a genes que codifican

proteínas expresadas en el podocito, aquellas que tienen un patrón de herencia autosómica recesiva (nefrina, podocina, CD2AP, fosfolipasa C épsilon) tienen un inicio en la edad pediátrica y las formas autosómicas dominantes (*LMX1B*, *ACTN4*, *TRPC6*, *INF2*) en el adolescente y adulto joven. Los pacientes con GEFS genética evolucionan a ERC más rápido y tienen menos probabilidad de recidivas en el postrasplante. La mayoría de las GEFS genéticas en niños se debe a *WT1*, *NPHS1* y *NPHS2*.

- **Desconocida o indeterminada:** se asocia a proteinuria no nefrótica. A nivel histopatológico se comporta como una GEFS secundaria, pero tras un estudio exhaustivo, no se conoce la causa, aunque probablemente sea genética o secundaria, solo que no se consigue dilucidar.

Esta clasificación tiene connotaciones terapéuticas y pronósticas, ya que en la GEFS primaria estaría indicado el tratamiento inmunosupresor, en la GEFS secundaria hay que tratar la causa subyacente y en la GEFS genética no funciona el tratamiento inmunosupresor, salvo en algunas excepciones.

3.3. Patogénesis de la GEFS primaria

Se presupone que un factor tóxico circulante en el plasma genera una disfunción del podocito, provocando aumento de permeabilidad al alterar los procesos pedicelares interdigitados y el diafragma en hendidura, dando lugar a proteinuria. Sin embargo, no se conoce con seguridad la identidad de ese factor o factores circulantes. Se cree que la forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) está involucrado.

3.4. Anatomía patológica

Se proponen cinco subtipos histológicos según sus características al MO:

- GEFS clásica (sin otra especificación): es la forma más común. Se presenta como algunas áreas del mesangio esclerosadas y solo afecta a algunos glomérulos.
- GEFS variante perihiliar: se manifiesta como esclerosis e hialinosis perihiliar en >50% de los glomérulos con esclerosis segmentaria.
- GEFS variante *tip lesion*: se observa daño en la célula epitelial y en las células espumosas al final del glomérulo donde se inicia el túbulo proximal. Parece asociarse a mejor respuesta a los glucocorticoides.
- GEFS variante colapsante: colapso y esclerosis de todo el glomérulo. Algunos investigadores piensan que es una entidad individual y no debería considerarse una variante de la GEFS. Generalmente, progresa rápido a ERC y no responde a tratamiento inmunosupresor. Es común en pacientes VIH.
- GEFS variante celular: se manifiesta con hiperplasia celular endocapilar, al menos en un glomérulo que ocluye la luz de capilar.

Las lesiones pueden cambiar de subtipo, y a medida que progresa la ERC evolucionan a una GEFS sin otra especificación. No existe relación entre el tipo de histología y la presencia o ausencia de síndrome nefrótico. El pronóstico de cada una de ellas depende de la respuesta a la terapia inmunosupresora. Si no responden, el pronóstico es sombrío, independientemente de la variedad histológica.

3.5. Clínica

En la mayoría de los casos, las formas primarias presentan síndrome nefrótico (90%) que no responde a tratamiento con esteroides y puede acompañarse de hematuria (50%), HTA (25-50%) e insuficiencia renal (25-50% de los casos). Las formas secundarias cursan con proteinuria en rango no nefrótico y suelen evolucionar más lentamente a insuficiencia renal.

3.6. Diagnóstico

Se sospechará en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. La biopsia renal nos dará el diagnóstico de la lesión histopatológica, pero

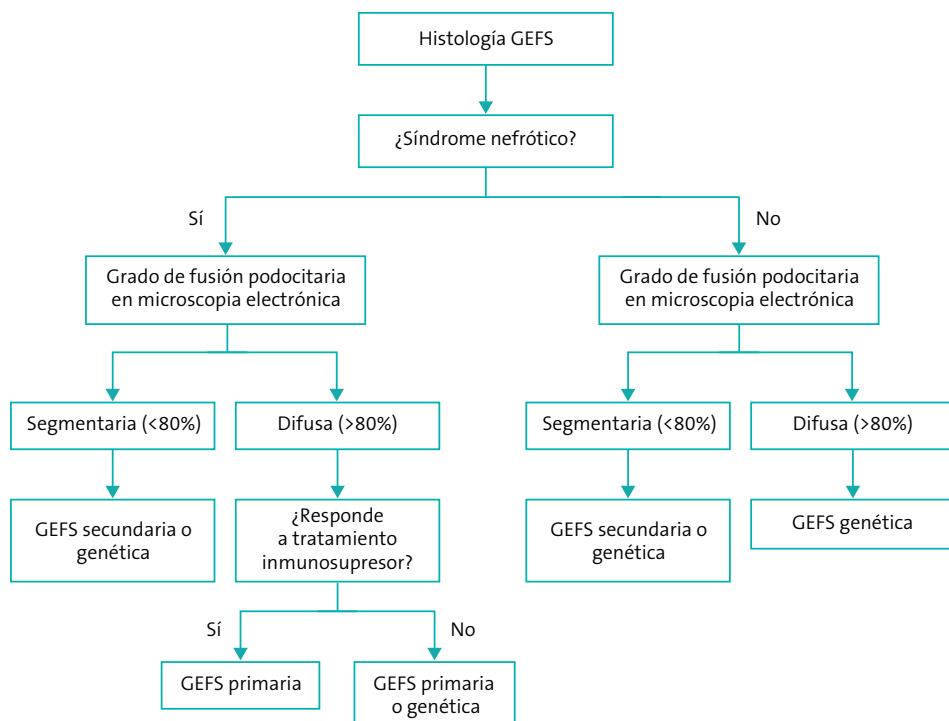
per se no es un diagnóstico de la causa, con lo que habrá que realizar un abordaje diagnóstico en función de la clínica y la histología para orientar si la causa es primaria o secundaria. Algunos datos histológicos y la respuesta al tratamiento inmunosupresor pueden ayudarnos a encuadrar la enfermedad en primaria, secundaria o genética (Figura 1).

3.7. Diagnóstico diferencial

Hay que distinguir esta entidad de:

- Glomerulosclerosis focal y global, que se asocia con HTA y suelen asociar fibrosis tubulointersticial. Se suele manifestar por proteinuria no nefrótica.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la GEFS



- Enfermedad de mínimos cambios: ambos procesos presentan alteración del podocito, proteinuria y mínima presencia o ausencia de anticuerpos y complemento.
- Curación de un proceso inflamatorio glomerular: un patrón semejante a la GEFS puede ocurrir como fase de la curación de un proceso inflamatorio a nivel del glomérulo. Por ejemplo, en una vasculitis o en la nefropatía por IgA.

Ante la confirmación de una GEFS, se debe realizar estudio genético y descartar otras causas secundarias (fármacos, virus, HTA) antes de clasificarla como primaria e idiopática.

3.8. Tratamiento

El tratamiento en las formas secundarias es el tratamiento de la enfermedad de base y la inmunosupresión no suele estar indicada.

Las formas genéticas no responden, en general, a tratamiento inmunosupresor, ya que se deben a alteraciones en la morfología del sistema de filtración del podocito. El tratamiento en estos casos incluye las medidas generales del tratamiento de las glomerulonefritis con IECA y ARA-II para reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la ERC, y el tratamiento de la HTA. Sin embargo, algunas mutaciones genéticas con presentación tardía y evolución lenta han respondido a corticoides y otros inmunosupresores.

En las formas primarias, la forma de presentación más frecuente es el síndrome nefrótico, por lo que habitualmente se inicia el tratamiento con esteroides sin practicar biopsia renal. Con este tratamiento se consiguen re-

misiones de un 20-25%, según las series. En los pacientes corticorresistentes en los que tras la realización de biopsia renal se establece el diagnóstico de GEFS se han utilizado múltiples opciones terapéuticas con inmunosupresores y esteroides, sin poder establecer un protocolo estandarizado sobre la dosis y el tiempo de tratamiento por la carencia de estudios aleatorizados, tanto en adultos como en niños.

La primera recomendación es usar ciclosporina o tacrolimus como segunda línea de tratamiento en niños con SNCR. Según las guías KDIGO 2021:

- Ciclosporina a dosis inicial de 5 mg/kg/día en dos dosis, y ajustar a niveles de 60-150 ng/ml.
- Tacrolimus a dosis inicial de 0,1 mg/kg/día en dos dosis y alcanzar niveles entre 5-10 ng/ml.

En algunos estudios se han combinado los anticalcineurínicos con dosis bajas de glucocorticoides, sin que se haya probado mayor eficacia que con el uso solo de anticalcineurínicos.

- Prednisona <0,25 mg/kg/día en días alternos.

Si se consigue remisión completa o parcial, se recomienda mantener durante un año y, posteriormente, bajar la dosis hasta la mínima efectiva. A los 24 meses se puede plantear biopsia para valorar la toxicidad renal. Al suspender los anticalcineurínicos, se producen frecuentemente recaídas.

Si no funcionan tras 6 meses, algunos expertos aconsejan suspender los anticalcineurínicos e iniciar IECA o ARA II. Algunos especialistas lo

añaden al inicio de la terapia con inmunosupresores, pero aumenta el efecto tóxico de los anticalcineurínicos en el riñón.

No se recomienda el uso de alquilantes por sus efectos secundarios y su escaso beneficio. El uso de micofenolato y de rituximab aún no se recomienda de forma habitual, aunque existen casos en que se ha visto beneficio.

Algunos autores recomiendan micofenolato si existe una respuesta parcial al anticalcineurínico y debe ser discontinuado por su efecto tóxico o bien el FG <30 ml/min/1,73 m².

3.9. Pronóstico

La eficacia del tratamiento varía en función de la historia natural de la enfermedad. Las formas primarias y las genéticas suelen evolucionar progresivamente a ERC. Los casos con proteinuria no nefrótica tienen un curso más favorable, con una preservación de la función renal del 85% a los 10 años. Si el debut es en forma de proteinuria masiva, la probabilidad de ERC a los 10 años es del 50%. Se estima que el porcentaje de remisión en las formas que debutan con síndrome nefrótico es <10%.

4. NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa (NM), una de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos, es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica. Posiblemente esté infradiagnosticada, dada la pauta habitual en Pediatría de tratar el síndrome nefrótico empíricamente con corticoides, lo que puede enmascarar casos corticosensibles de NM. Constituye en la mayoría de las series pediátricas

menos del 5% del total de biopsias renales, y es responsable del 1,5-2,5% de los síndromes nefróticos infantiles (hasta el 4-5% de los síndromes nefróticos corticorresistentes). Algunos estudios que incluyen población adolescente sugieren mayor prevalencia (hasta el 10% de las biopsias por síndrome nefrótico en esta edad).

El mecanismo etiopatogénico de la enfermedad es inmunológico, caracterizado por la presencia de depósitos subepiteliales de inmunocomplejos, formados *in situ* por la reactividad de anticuerpos circulantes frente a antígenos expresados por el podocito (NM primaria) o antígenos circulantes depositados en la membrana basal glomerular (NM secundaria a enfermedades sistémicas). Mientras en el adulto la mayoría de las NM son primarias, en la infancia predominan las formas secundarias (35-75% según series y áreas geográficas), destacando la relación con la infección por virus de hepatitis B (VHB) en áreas endémicas (Tabla 3).

En los últimos años ha habido importantes avances, al identificarse varios autoantígenos podocitarios implicados en la NM idiopática (primaria). El más relevante es el receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R): se hallan anticuerpos circulantes anti-PLA2R hasta en el 70-75% de las NM primarias en adultos, y sus títulos parecen correlacionarse directamente con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Es posible, también, demostrar la existencia de anticuerpos anti-PLA2R en las muestras histológicas mediante inmunofluorescencia. Su presencia en niños, aún no completamente establecida, parece ser mucho menor, aunque estudios en adolescentes sugieren una elevada prevalencia de anticuerpos anti-PLA2R en esta edad, con cifras similares a las vistas en población adulta. Se han identificado

Tabla 3. Etiología de la nefropatía membranosa

Nefropatía membranosa primaria	Nefropatía membranosa secundaria
Asociada a anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 (PLA2R)	Infecciones: hepatitis B y C, sífilis congénita, malaria, VIH, TBC, virus de Epstein-Barr
Anticuerpos frente a trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7. ^º (THSD7A)	Enfermedades sistémicas: LES, AR, Sjögren, tiroiditis autoinmune, síndrome antifosfolípido
Asociada a anticuerpos antialbúmina sérica bovina	Fármacos: penicilamina, sales de oro, AINE, intoxicación por mercurio...
NM neonatal aloinmune por anticuerpos frente a la endopeptidasa neutra	Otros: neoplasias, sarcoidosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos, NM postrasplante renal, NM asociada a nefritis intersticial y anticuerpos antimembrana basal tubular...

NM: nefropatía membranosa; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **TBC:** tuberculosis; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **AR:** artritis reumatoide.

algunos aloantígenos relacionados con casos excepcionales de NM neonatal (anticuerpos maternos frente a la endopeptidasa neutra fetal que pasan la barrera placentaria) o en los primeros meses de vida (anticuerpos frente a la seroalbúmina catiónica bovina).

4.1. Anatomía patológica

El dato histológico fundamental es la presencia de depósitos múltiples, granulares finos, a nivel subepitelial, dando una imagen de engrosamiento de la membrana basal glomerular. En MO estos depósitos pueden ser evidenciados por tinción con tricómico de Masson o por la aparición de proyecciones espiculares de la membrana basal glomerular (*spikes*) con tinción de plata. La ME revela la presencia de depósitos subepiteliales electrodensos y con IF se observa un patrón granular fino con reactividad frente a IgG y C3. Los datos de afectación tubulointersticial (atrofia tubular, fibrosis intersticial) indican cronicidad y mal pronóstico.

La presencia de depósitos subendoteliales y mesangiales y la positividad en la IF para otras

inmunoglobulinas o C1q son altamente sugestivas de NM secundaria (especialmente nefritis lúpica).

4.2. Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual (40-70% de los casos) es el síndrome nefrótico. Un 15-40% de los casos presentan proteinuria asintomática, la microhematuria es frecuente al diagnóstico y tanto la TA como el FG suelen ser normales al inicio del cuadro.

El pronóstico de la NM es muy variable y en adultos es similar la proporción de pacientes que alcanzan la remisión completa entre los que presentan proteinuria persistente y los que desarrollan ERC. En niños la evolución parece ser mejor, con altas cifras de remisión completa (50-75%) y escasa evolución a la ERC. Los factores de mal pronóstico identificados en adultos incluyen la HTA, la cuantía de la proteinuria o la alteración del FG al diagnóstico, datos que no han sido claramente corroborados en series pediátricas. La presencia de datos de cronicidad en la biopsia

(esclerosis glomerular, daño tubulointersticial) sí parece conferir un mal pronóstico a cualquier edad.

4.3. Abordaje diagnóstico-terapéutico

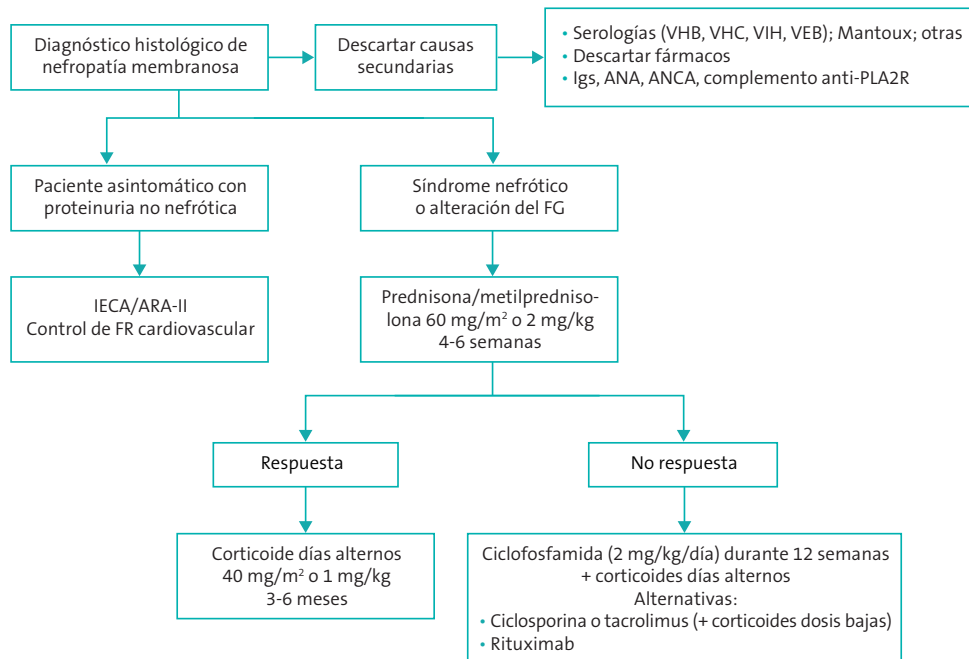
No existe un consenso basado en la evidencia para el tratamiento de la NM debido a las escasas series pediátricas. Las pautas se extrapolan de recomendaciones para adultos. Las guías recomiendan el seguimiento de los pacientes pediátricos con NM en unidades de Nefrología Pediátrica con experiencia.

Dada la alta frecuencia de NM secundaria en Pediatría, se debe descartar y corregir una posible patología de base. El estudio diagnóstico se ha de hacer guiado por la clínica: anamnesis

(fármacos, infecciones, estudio tiroideo, antecedente de trasplante, síntomas de enfermedad sistémica), estudio infeccioso (serología VHB, VHC, VEB, Mantoux y otras pruebas como serología VIH, sífilis, malaria, etc., en función de sospecha clínica) y estudio inmunológico básico (ANA, ANCA, complemento y, según disponibilidad, determinación de anticuerpos anti-PLA2R, especialmente recomendado en adolescentes).

El tratamiento de las formas secundarias es el de la enfermedad de base. Una vez descartadas causas secundarias, podemos esquematizar el tratamiento diferenciando dos grupos de pacientes (Figura 2). En pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica y FG normal, dado el porcentaje alto de remisiones espontáneas

Figura 2. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico en nefropatía membranosa



y la baja incidencia de ERC, se recomienda tratamiento conservador, con antiproteinúricos IECA o ARA-II.

En los pacientes con síndrome nefrótico o alteración del FG, además de las medidas expuestas en el apartado anterior, se recomienda tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

Los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, en la práctica, ya han recibido tratamiento con corticoides al diagnóstico de la NM, dada la indicación empírica de tratamiento esteroideo en el síndrome nefrótico pediátrico antes de realizar una biopsia. Algunas series pediátricas describen hasta 30-40% de remisiones con tratamiento con corticoides.

En pacientes corticorresistentes es necesario asociar otros fármacos inmunosupresores. El tratamiento con el que existe mayor experiencia es con ciclofosfamida (2 mg/kg/día durante 8-12 semanas) asociado a prednisona en días alternos. No se debe exceder la dosis total acumulada de ciclofosfamida de 200 mg/kg para evitar toxicidad gonadal. En una serie pediátrica se ha descrito hasta un 80% de remisión del síndrome nefrótico con tratamiento con ciclofosfamida.

Las recomendaciones actuales en adultos presentan como alternativas de similar eficacia el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus, asociados a dosis bajas de esteroides, durante 12 meses) o de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20, entre 2 y 4 dosis semanales). El uso de micofenolato mofetilo se desaconseja actualmente porque se ha observado un mayor riesgo de recaídas.

En los pacientes con anticuerpos anti-PLA2R, su monitorización periódica puede ser de mucho

interés, ya que se ha observado en adultos que el descenso del título de estos se correlaciona con la respuesta al tratamiento y que su elevación suele preceder a las recaídas clínicas.

5. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Y GLOMERULOPATÍAS C3

El término **glomerulonefritis membranoproliferativa** (GNMP) o **mesangiocapilar** define un patrón histológico de lesión glomerular caracterizado por proliferación mesangial con engrosamiento de la membrana basal glomerular. Esta lesión no obedece a una entidad única, sino que puede producirse por múltiples causas que comparten una patogenia común en la que juega un papel central la activación del sistema inmunológico y del complemento. En la última edición de las guías KDIGO de 2021 recomiendan, de hecho, el término “enfermedades glomerulares mediadas por inmunoglobulinas y complemento con patrón de lesión GNMP” para destacar la heterogeneidad en su etiopatogenia.

En niños y jóvenes predominan las GNMP idiopáticas y en la edad adulta son más frecuentes las formas secundarias (**Tabla 4**). Se trata de una glomerulopatía infrecuente en nuestro medio (4-7% de las biopsias renales).

5.1. Anatomía patológica

El patrón histológico de la GNMP con MO se caracteriza por la hiper celularidad y el aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal y la presencia de depósitos electrodensos. Es típica la imagen de la membrana basal glomerular desdoblada en “dobles

Tabla 4. Causas de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria

Infecciones crónicas	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterianas: endocarditis infecciosa, <i>shunt</i> ventrículo-auricular, abscesos viscerales • Víricas: hepatitis C, hepatitis B, VIH • Parásitos: esquistosomiasis, malaria, <i>Mycoplasma</i>, leishmaniasis
Enfermedades del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad: LES, síndrome de Sjögren, vasculitis; crioglobulinemia mixta, síndrome antifosfolípido • Déficits congénitos o adquiridos de reguladores del complemento, SHU atípico
Neoplasias	Gammopatías monoclonales (enfermedad depósito cadenas ligeras), leucemias, linfomas
Otras	Hepatopatía crónica, lipodistrofia parcial, anemia falciforme, glomerulopatía postrasplante...

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **SHU:** síndrome hemolítico-urémico.

Tabla 5. Clasificación morfológica clásica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Tipo	I	II	III
Patrón histológico	Proliferación mesangial. Dobles contornos	Variable, solo 25% tiene patrón típico	Parecido a tipo I, pero menos celularidad y depósitos subepiteliales
Localización de depósitos	Mesangiales y subendoteliales	Intramembranosos y mesangiales	Mesangiales, subendoteliales, subepiteliales
Complemento sérico	C3: N/↓ C4: ↓	C3: ↓ C4: N	C3: ↓ C4: N C5-9: ↓
Anticuerpos circulantes	ICC 50%	C3NeF 80%	
Inmunofluorescencia	C3 +/- IgG, C1, C4...	C3 aislado	C3 +/- IgG, C1...

ICC: inmunocomplejos circulantes.

contornos” con tinción de plata, debido a la interposición de material mesangial y células. Existe una clasificación clásica (cada vez más en desuso) de la GNMP en función de la localización de los depósitos inmunológicos por ME (**Tabla 5**).

La GNMP tipo II se denomina **enfermedad por depósitos densos** (EDD) por la presencia de depósitos electrodensos intramembranosos en la ME de numerosos componentes del complemento, pero no de inmunoglobulinas. Su etiopatogenia es diferente, por medio de la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento. Se caracteriza por la pre-

sencia frecuente del factor nefrítico C3NeF (anticuerpo que estabiliza la convertasa C3bBb impidiendo su degradación y perpetuando la activación de la vía alternativa) o por déficits congénitos o adquiridos del factor H u otros reguladores de dicha vía.

Recientemente ha habido importantes avances en el conocimiento sobre la patogenia de estas enfermedades, lo que ha llevado a una nueva clasificación de las GNMP según la naturaleza de los depósitos inmunes (**Tabla 6**).

Los casos en los que hay depósitos exclusivos de C3 se caracterizan por la activación de la vía

Tabla 6. Clasificación inmunohistoquímica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Depósitos aislados de C3		Depósitos mixtos (C3, IgG, otras...)	
Nefropatías C3		Glomerulonefritis membranoproliferativa	
Activación vía alternativa del complemento		Activación complemento mediada por Igs (vía clásica)	
Depósitos intramembranosos	Patrón GNMP Otros patrones	Patrón GNMP típico	Patrón típico + depósitos subepiteliales
EDD	GNC3	GNMP tipo I	GNMP tipo III

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; **EDD:** enfermedad de depósitos densos; **GNC3:** glomerulonefritis C3.

alternativa de la cascada del complemento y se denominan globalmente **nefropatías o glomerulopatías C3**, según la morfología de las lesiones la EDD, y la **glomerulonefritis C3** (GNC3). Es importante destacar que el diagnóstico de glomerulonefritis C3 se basa por completo en la IF, que debe mostrar depósitos exclusivos o claramente predominantes de C3. En MO se puede observar un patrón típico de GNMP o, con frecuencia, otros patrones histológicos inespecíficos como proliferación mesangial, glomerulonefritis proliferativa endocapilar o glomerulonefritis extracapilar con semilunas. Esta clasificación moderna, más basada en la patogenia, parece más precisa desde el punto de vista clínico. Las GNMP “clásicas” resultarían de la interacción antígeno-anticuerpo mantenida (infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes...) y las glomerulopatías C3 se basarían en la activación inadecuada de la cascada del complemento (defectos congénitos o, más frecuentemente, adquiridos de los factores reguladores). Las nefropatías C3 (especialmente EDD) parecen tener una progresión más rápida a ERC y una mayor probabilidad de recidiva postrasplante renal. Recientemente se han descrito glomerulopatías con un patrón histológico similar y depósitos exclusivos de C4d, que reciben el nombre de glomerulonefritis C4 y cuya causa y pronóstico aún no han sido bien esclarecidos.

5.2. Cuadro clínico

La GNMP es típica de niños y adultos jóvenes, y su presentación clínica es muy variable. Un 40-60% de los casos debutan con un síndrome nefrótico con hematuria y puede asociarse a insuficiencia renal. El 30% presentan únicamente proteinuria moderada o microhematuria. Es frecuente HTA al diagnóstico y, en la mitad de los casos, deterioro del FG. Suele asociar una anemia desproporcionada para el grado de disfunción renal. Algunos síntomas extrarrenales se pueden asociar a la EDD idiopática, como degeneración macular retiniana o lipodistrofia parcial, que incluso pueden preceder al cuadro renal en el tiempo. En el 80-90% de los casos existe hipocomplementemia persistente (con disminución de C3 o C4 en función de la vía de activación del complemento afecta).

El curso evolutivo es progresivo hacia la ERC (50% a los 10 años), influenciada por la presencia de insuficiencia renal al inicio del cuadro, la hipoalbuminemia o la HTA. La evolución a IRT parece ser más rápida en las glomerulopatías C3, especialmente en la EDD. La probabilidad de recidiva postrasplante renal es alta, se estima en el 20-30% de las GNMP tipo I y hasta en el 80% en las glomerulopatías C3.

5.3. Evaluación diagnóstica

Deberá incluir un despistaje de causas secundarias según clínica (más frecuentes en adultos):

- Estudios microbiológicos y serológicos: VHB, VHC, VIH, esquistosomiasis, *Plasmodium*.
- Autoinmunidad: ANA, anti-ADN, antiSS-Ro, ANCA, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes.
- Estudio del complemento: C3, C4, C3NeF. En caso de nefropatía C3, incluir niveles de factor H, factor I, anticuerpos anti-FH y anti-FI, factor B, MCP. Pueden ser útiles marcadores de laboratorio de actividad del complemento como el CH50 o la determinación de sC5b-C9 (complejo de ataque de membrana soluble). Se recomienda ampliar con estudio genético de los reguladores de la vía alternativa (CFH, CFI, MCP/CD46, CFHR1-5, CFB, C3, properdina) especialmente en caso de evolución a IRT y trasplante posterior (establecer el riesgo de recidiva).
- Otros estudios (proteínograma, HbS, biopsia médula ósea...), en función de sospecha clínica; examen oftalmológico en la EDD para descartar afectación retiniana.

5.4. Tratamiento

Existe muy poca evidencia disponible acerca del tratamiento de la GNMP primaria, aunque parece que el tratamiento inmunosupresor en los casos de síndrome nefrótico o insuficiencia renal progresiva retrasa la evolución de la enfermedad, mejorando el pronóstico a largo plazo. En las formas secundarias es prioritario tratar la enfermedad de base.

Al igual que en otras glomerulopatías, en las formas leves con proteinuria moderada y FG estable se recomienda tratamiento hipotensor y antiproteinúrico con IECA o ARA-II.

En los pacientes con síndrome nefrótico o insuficiencia renal se han publicado buenos resultados con tratamiento con corticoides a días alternos durante periodos prolongados (prednisona 40 mg/m² en días alternos durante 6-12 meses), pero los resultados no son concluyentes al carecer de ensayos clínicos. El tratamiento combinado con ciclofosfamida oral, MMF o ciclosporina, asociados a dosis baja (0,15-0,2 mg/kg) de corticoides en días alternos, puede utilizarse como alternativa en estos pacientes.

No se conoce la pauta de tratamiento idóneo de las glomerulopatías C3. En las formas leves se emplean igualmente antiproteinúricos. En casos con deterioro del FG o síndrome nefrótico se han encontrado buenas tasas de respuesta en algunas series de adultos con tratamiento combinado de corticoides y MMF. En caso de mala respuesta, nos podemos plantear el bloqueo de la vía terminal del complemento con eculizumab (anticuerpo monoclonal frente al complejo de ataque a la membrana C5-C9), aunque su eficacia aún no ha sido bien demostrada.

En el caso de GNMP asociada a infección crónica por VHC, la actitud dependerá del grado de afectación renal. En los casos más leves la prioridad ha de ser el tratamiento de la infección. En los casos de afectación renal grave se debe iniciar tratamiento inmunosupresor similar a lo descrito para las formas idiopáticas y, una vez estabilizado el cuadro renal, tratar la infección.

6. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

El término **glomerulonefritis rápidamente progresiva** (GNRP) hace referencia al síndrome clínico producido por una grave agresión glomerular, caracterizado por un deterioro agudo del FG que, sin tratamiento, evoluciona en pocas semanas o meses a la insuficiencia renal terminal. No es una entidad específica o aislada, sino que representa el estadio más agresivo de lesión glomerular, y puede corresponder a la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria.

Se trata de una presentación rara en la edad pediátrica. Según datos del Registro Español de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, se diagnosticó GNRP en el 3,6% de las 831 biopsias renales practicadas a pacientes <15 años en el periodo 1994-2008. Hay una clasificación clásica en función de los posibles mecanismos inmunológicos implicados (**Tabla 7**).

6.1. Anatomía patológica

Dada la agresividad del cuadro, la biopsia renal resulta fundamental para el diagnóstico preciso y para guiar el tratamiento, por lo que se debe realizar precozmente. El hallazgo histológico principal es la presencia de fibrina y células rellenas del espacio de Bowman, dando la característica imagen en semilunas (*crests*, en inglés). Para el diagnóstico se precisa la presencia de semilunas en al menos el 50% de los glomérulos observados. A mayor número de semilunas observadas y mayor tamaño (circunferenciales si engloban todo el glomérulo), peor pronóstico. También pueden verse datos de necrosis vascular.

El patrón en la IF orientará hacia la etiología del proceso. Así, depósitos lineales de IgG en la membrana basal indican GN por anticuerpos anti-MBG, los depósitos granulares de varias inmunoglobulinas o fracciones del complemento orientan hacia una patogenia mediada por inmunocomplejos y la escasez de depósitos inmunológicos significativos nos indica un patrón pauciinmune típico de las GNRP asociadas a ANCA.

Tabla 7. Clasificación patogénica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Tipo I	Tipo II	Tipo III
Depósitos lineales de Ac anti-MBG	Depósitos granulares de IC	Pauciinmune
<ul style="list-style-type: none"> • Sin/con hemorragia pulmonar asociada (síndrome de Goodpasture) • Asociada a NM 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a infecciones (posinfecciosa, endocarditis bacteriana) • Asociada a enfermedades sistémicas (LES, vasculitis, PSH, AR, HTA maligna, neoplasias...) • Asociada a GN primarias (GNMP, nefropatía IgA) • Idiopáticas (excepcionales) 	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA+: poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, vasculitis renal • Idiopáticas (ANCA-) <5%

Ac anti-MBG: anticuerpos anti-membrana basal glomerular; **NM:** nefropatía membranosa; **IC:** inmunocomplejos; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PSH:** púrpura de Schönlein-Henoch; **AR:** artritis reumatoide; **HTA:** hipertensión arterial; **GNMP:** glomerulonefritis membranoproliferativa; **ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

6.2. Cuadro clínico

Puede presentarse como síndrome nefrítico agudo (instauración brusca de hematuria macroscópica, oliguria, HTA y edemas) o, más frecuentemente, con un curso más larvado y progresivo. La hematuria macro o microscópica y la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento es un hallazgo casi constante. La gran mayoría de los pacientes presenta un claro deterioro del FG al diagnóstico. La proteinuria es frecuente, aunque es raro el síndrome nefrótico, posiblemente por la disminución concomitante del FG que limita la excreción de proteínas.

Es frecuente la aparición de síntomas sistémicos, expresión de la enfermedad de base (síndrome constitucional, exantema, síntomas respiratorios...). La coexistencia de GN y hemorragia pulmonar aguda se denomina síndrome pulmón-riñón y es muy rara en la edad pediátrica. Se asocia en general a la GN por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture), pero puede verse también en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Sin tratamiento, la evolución natural de la enfermedad progresa en pocas semanas o en meses a la insuficiencia renal terminal. La velocidad de esta progresión podría estar relacionada con el número de glomérulos con semilunas o la gravedad de insuficiencia renal al diagnóstico.

6.3. Evaluación diagnóstica

Dada la gravedad del cuadro, es necesario obtener un diagnóstico preciso lo antes posible. La constatación de un curso clínico agresivo junto a los posibles síntomas extrarrenales detecta-

dos nos debe alertar de la probabilidad de estar ante una GNRP.

Las pruebas complementarias, guiadas por la clínica, nos permitirán clasificarla en uno de los tres grupos etiológicos e iniciar tratamiento de forma precoz. Conviene recordar que puede existir solapamiento entre los distintos cuadros (un 20-30% de adultos con enfermedad por anticuerpos anti-MBG presentan simultáneamente ANCA+).

- Estudio inmunológico: C3, C4, inmunoglobulinas totales. ANA, ANCA, anti-MBG.
- Inmunocomplejos circulantes: C3NeF.
- Estudios microbiológicos: hemocultivo. ASLO, cultivo faríngeo para *S. pyogenes*.

6.4. Tratamiento

Su mal pronóstico justifica la urgencia de tratar precoz y agresivamente, en cuanto el diagnóstico de sospecha se haya establecido, sin esperar al resultado histológico de la biopsia.

- **Tratamiento de soporte** en la insuficiencia renal aguda (control de TA, del balance hídrico, corrección de alteraciones metabólicas). Si se requiere tratamiento sustitutivo, la hemodiálisis/hemodiafiltración es la técnica de elección, a través de acceso venoso central para poder llevar a cabo cambios plasmáticos.
- El **tratamiento inmunosupresor** está indicado, con la excepción de los pacientes con anticuerpos anti-MBG en diálisis, con 100% de glomérulos con semilunas concéntricas y sin síntomas extrarrenales, dada la prácticamente nula probabilidad de respuesta al tratamiento. Se divide en dos fases:

– **Fase de inducción:** se basa en el uso de corticoides y ciclofosfamida. Los corticoides a dosis de 1 mg/kg/día durante 3-4 meses, con descenso lento posterior. En los casos de mayor actividad de enfermedad (necesidad de diálisis, anticuerpos anti-MBG, síntomas graves extrarrenales...) se puede iniciar la pauta con 3 bolos de metilprednisolona IV (15 mg/kg) durante 3 días consecutivos, y posteriormente continuar con la pauta oral. La ciclofosfamida se asocia a los corticoides, a dosis de 2 mg/kg/día durante 12 semanas. Si existiera toxicidad por ciclofosfamida o con mala respuesta al tratamiento inductor, se puede optar por un ciclo de rituximab (4 dosis semanales a 375 mg/m²/dosis). Durante esta fase se puede utilizar plasmaféresis con recambios plasmáticos en tres situaciones: necesidad inmediata de hemodiálisis, anticuerpos anti-MBG o hemorragia pulmonar activa.

– **Fase de mantenimiento:** necesaria en las GNRP asociadas a ANCA y en la tipo II, por el riesgo de potenciales recidivas que empeoren el pronóstico renal. No se recomienda en las GN con anticuerpos anti-MBG por la baja frecuencia de recidivas en esta entidad, así como en los pacientes dependientes de diálisis que no respondieron a la inducción y que no tienen manifestaciones extrarrenales. El tratamiento de mantenimiento se inicia una vez finalizadas las 12 semanas de ciclofosfamida, y se recomienda prolongarlo al menos 18 meses. El fármaco con el que existe mayor experiencia es la azatioprina; otras alternativas son el tratamiento con micofenolato y metotrexato.

PUNTOS CLAVE

- Las **glomerulopatías crónicas** son un grupo heterogéneo de cuadros anatomoclínicos de pronóstico muy diverso. Suelen tener origen inmunológico y pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas (infecciones, autoinmunidad...). En la evaluación de un niño con patología glomerular crónica es fundamental la toma de la tensión arterial, el análisis del sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del FG. La biopsia renal es un método diagnóstico fundamental, aunque hay casos en los que no está indicada de entrada. Para un correcto diagnóstico se precisa un número adecuado de glomérulos y estudiar MO, ME e IF.
- La **nefropatía IgA** es la glomerulonefritis primaria más frecuente. La forma clínica de presentación es la hematuria recurrente con o sin proteinuria.
- La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** se manifiesta en el niño, en la mayoría de los casos, como **síndrome nefrótico corticorresistente**. Existen formas primarias (inmunológicas), secundarias a otras enfermedades y con base genética. A pesar de los diferentes tratamientos inmunosupresores, su pronóstico es malo y evoluciona a insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes.
- La **nefropatía membranosa** es rara en la edad pediátrica y está más frecuentemente asociada a infecciones o enfermedades autoinmunes. Clínicamente, se presenta con proteinuria (con o sin síndrome nefrótico), con alta incidencia de remisiones espontáneas.

- La **glomerulonefritis membranoproliferativa** y la **glomerulopatía C3** son poco frecuentes en nuestro medio. Presentan un cuadro clínico similar a otras glomerulopatías, pero con frecuencia asocian hipocomplementemia persistente. Frecuente evolución a largo plazo hacia IRT, con alta probabilidad de recidiva tras trasplante.
- La **glomerulonefritis rápidamente progresiva** constituye el estadio más agresivo de lesión glomerular, y puede ser la evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria. La clínica es extremadamente grave y evoluciona en poco tiempo a IRT, por lo que se recomienda diagnóstico y tratamiento precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1409-1418.
2. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP); Antón M, Rodríguez LM (coords.). *Nefrología pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Ayalon R, Beck L. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):31-39.
4. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):403-441.
5. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe F (eds.). *Nefrología Pediátrica.* 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006.
6. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:823-829.
7. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63:1164-1177.
8. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International* 2021;100:S1-S276.
9. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2437-2444.
10. Niaudet P, Appel G, Hunder G. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Kidney manifestations. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-kidney-manifestations>
11. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;82:840-856.
12. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:203-213.
13. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, *et al.* C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012; 82(4):465-473.
14. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, *et al.* C3 glomerulopathy – understanding a rare complement– driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143.
15. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, *et al.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014-1021.

Afectación renal en las enfermedades sistémicas

Marta García Ramírez⁽¹⁾, Elena García Martínez⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Vithas. Málaga. Hospital Vithas Xanit. Benalmádena

⁽²⁾Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

García Ramírez M, García Martínez, E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:379-403.



RESUMEN

En la edad pediátrica, las enfermedades sistémicas con mayor afectación renal son las vasculitis, el lupus eritematoso sistémico (LES), las microangiopatías trombóticas y la diabetes *mellitus*. Las vasculitis producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la enfermedad de Kawasaki son las vasculitis más frecuentes en niños. La afectación renal de las vasculitis, especialmente en las de vaso pequeño, condiciona generalmente el pronóstico. La PSH se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos IgA en la pared de vasos pequeños. La clínica típica consiste en púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor abdominal y afectación renal. La afectación renal del LES es más frecuente y grave en el paciente pediátrico. No existe correlación entre los parámetros clínico-biológicos y las lesiones histológicas por lo que es preciso realizar biopsia renal para planificar el tratamiento adecuado en niños. El síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son las principales formas de las microangiopatías trombóticas. En el SHU es importante orientar, según la forma de presentación clínica, si estamos ante un caso asociado a ECTS (*E. coli* productor de toxina Shiga) o no asociado o atípico. El SHU atípico es una entidad rara, debida a disregulación del sistema de complemento, con peor pronóstico, dada la tasa de recurrencia. La nefropatía diabética aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados. El diagnóstico precoz se basa en la detección de microalbuminuria. El primer escalón en el tratamiento es el control de factores de riesgo, y el segundo, el uso de IECA.

Palabras clave: vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, nefropatía diabética.

Kidney involvement in systemic diseases

ABSTRACT

In pediatric age, the systemic diseases with the greatest kidney involvement are vasculitis, systemic lupus erythematosus, thrombotic microangiopathy, and diabetes mellitus. Vasculitis causes inflammation and necrosis of the blood vessels. Henoch-Schönlein purpura (HSP) and Kawasaki disease are the most frequent vasculitis of children. Renal involvement of vasculitis, especially in small-vessel vasculitis, generally conditions the prognosis. HSP is characterized by the deposition of IgA immune complexes in the wall of small vessels. The typical symptoms consist of palpable purpura, arthritis or arthralgia, abdominal pain, and kidney involvement. Lupus nephritis is more frequent in pediatric patients. There is no correlation between biologic biomarkers and histologic findings, so a kidney biopsy is necessary to adequate treatment in children. Hemolytic uremic syndrome (HUS) and Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are main clinical forms of thrombotic microangiopathy. Clinical presentation of HUS is important to establish differential diagnosis between STEC or non STEC HUS (aHUS). aHUS is an unusual disease, due to a complement system dysregulation with poor prognosis due to disease recurrence. Diabetic nephropathy significantly increases the morbidity and mortality of affected patients. Early diagnosis is based on the determination of microalbuminuria. The first step in treatment is the control of risk factors, and the second is the use of ACE inhibitors.

Key words: vasculitis, systemic lupus erythematosus, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, diabetic nephropathy.

1. VASCULITIS SISTÉMICAS

1.1. Introducción

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades que producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Cada entidad afecta de forma predominante a un tipo y tamaño de vaso. La biopsia renal o la de otros órganos afectados permite el diagnóstico en la mayoría de los casos. Casi todos los síndromes vasculíticos tienen su máxima incidencia y prevalencia en la edad adulta, salvo la enfermedad de Kawasaki, que es casi exclusiva de la edad pediátrica, y la púrpura de Schönlein-Henoch, también con

mayor prevalencia en niños. Otras, como la arteritis de células gigantes, son prácticamente inexistentes en niños.

Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño de los vasos afectados y de la localización de estos, y la gravedad dependerá de la afectación de múltiples órganos, especialmente cerebro, corazón y riñón. El compromiso renal condiciona generalmente el pronóstico (excepto en la enfermedad de Kawasaki). Existe un alto porcentaje de pacientes con progresión a insuficiencia renal crónica terminal, por lo que es sumamente importante en todos los pacientes con vasculitis la evaluación periódica de la función renal.

Debido a la diversidad anatómica de los vasos renales (arterias renales, arcuatas, interlobulares; arteriolas, capilares glomerulares), la afectación renal es frecuente, especialmente en las vasculitis de pequeño vaso. La afectación renal en la vasculitis de vasos grandes y medianos es rara, aunque puede ser causa de hipertensión renovascular o fenómenos isquémicos-trombóticos, como ocurre en la arteritis de Takayasu.

1.2. Clasificación

La clasificación más aceptada en adultos es la propuesta en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), que fue revisada en el año 2012, cuando se añadieron nuevas subcategorías de vasculitis con afectación de un único órgano y se modificó el sistema de nomenclatura de algunas vasculitis, sobre todo, el uso de epónimos, que fue sustituido por nombres des-

criptivos. Así, la granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg-Strauss (SCH) y la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) fueron renombrados como poliangeítis granulomatosa, poliangeítis granulomatosa eosinofílica y vasculitis inmuno globulina A, respectivamente. En niños, la clasificación de las vasculitis y los criterios diagnósticos se elaboraron en la Conferencia de Consenso de Ankara en 2008, avalados por los grupos de trabajo de vasculitis de la European League Against Rheumatism (EULAR)/Pediatric Rheumatology European Society (PRES), el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Propusieron una clasificación general para las vasculitis en niños, principalmente según el tamaño de los vasos afectados (pequeño, mediano y grande) (**Tabla 1**) y publicaron criterios específicos para algunas vasculitis en 2010. En la edad pediá-

Tabla 1. Clasificación de vasculitis en niños

Vasculitis principalmente de vaso grande	Vasculitis principalmente de vaso mediano	Vasculitis principalmente de vaso pequeño	Otras vasculitis
Arteritis de Takayasu	Poliarteritis nodosa infantil (c-PAN)	Asociada a ANCA <ul style="list-style-type: none"> • Poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener) • Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (Churg-Strauss) • Poliangeítis microscópica 	Enfermedad de Behçet
	Poliarteritis cutánea	Asociada a inmunocomplejos: <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) • Vasculitis hipocomplementémica urticarial 	Vasculitis secundaria a infección (incluyendo hepatitis B asociada a infección), neoplasias y fármacos, incluyendo las vasculitis por hipersensibilidad
	Enfermedad de Kawasaki		Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo
			Vasculitis aisladas del SNC
			Síndrome de Cogan
			No clasificadas

Modificada de Özen *et al.*, 2018.

trica se ha introducido la nueva nomenclatura propuesta por CCCH en 2012, pero los criterios diagnósticos de las vasculitis se mantienen los publicados en 2010, a la espera de que finalice la revisión de los de adultos que se está realizando actualmente. La **Tabla 2** representa los

criterios diagnósticos que han sido validados hasta ahora en niños.

Las vasculitis de pequeño vaso se dividieron en dos grandes grupos en la CCCH 2012: vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neu-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diferentes vasculitis en niños

<p>Poliangeítis granulomatosa</p> <p>Al menos tres de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteraciones en el sedimento urinario (hematuria o proteinuria significativa) 2. Presencia de granulomas en la biopsia^a 3. Inflamación de senos nasales 4. Estenosis subglótica, traqueal o endobronquial 5. Alteraciones en radiografía o TAC de tórax (nódulos, cavidades o infiltrados) 6. Títulos altos de C-ANCA o PR3-ANCA^b
<p>Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)</p> <p>Presencia de púrpura palpable o petequias (sin trombocitopenia) de predominio en miembros inferiores (criterio obligatorio) más al menos 1 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal 2. Artritis aguda o artralgias 3. Vasculitis leucocitoclástica o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA en la histología 4. Nefropatía (hematuria o proteinuria)
<p>Poliarteritis nodosa infantil</p> <p>Presencia en la biopsia de vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos o anomalías en la angiografía^c (criterio obligatorio), tales como aneurisma u oclusiones, más al menos 2 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lesiones cutáneas 2. Mialgias o debilidad muscular 3. Hipertensión arterial 4. Mononeuropatía o polineuropatía 5. Alteraciones en el sedimento urinario o afectación de la función renal^d
<p>Arteritis de Takayasu</p> <p>Presencia en la angiografía, TAC o resonancia magnética de aneurismas, dilatación, estenosis o oclusión en la aorta, sus ramas principales o arterias pulmonares (criterio obligatorio) más al menos 1 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pulso débil o claudicación 2. Diferencia de presión arterial entre los cuatro miembros >10 mmHg 3. Hipertensión arterial (>p95) 4. Reactantes de fase aguda elevados

^a La biopsia renal muestra característicamente glomerulonefritis paucimune necrotizante.

^b C-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático, PR3: antiproteína 3.

^c Se debe de realizar angiografía convencional si la resonancia magnética es normal.

^d Tasa de filtración glomerular <50% del normal para su edad.

Modificada de Özen *et al.*, 2018.

trófilos (ANCA) y vasculitis asociada a inmuno-complejos (fundamentalmente, vasculitis IgA o púrpura de Schönlein-Henoch).

1.3. Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

En niños se describen tres tipos de vasculitis asociada a ANCA: la poliangeítis microscópica (PAM), la poliangeítis granulomatosa (PAG) y la poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PAGE). Son raras en la infancia, con una incidencia de 2,4 por millón de habitantes y año, y la tercera de ellas es la más frecuente.

Se trata de vasculitis necrotizantes, idénticas morfológicamente, salvo que en la PAM no se observan granulomas en el tracto respiratorio.

1.3.1. Manifestaciones renales

Clínicamente, a nivel renal se manifiestan con microhematuria, proteinuria (que suele ser no nefrótica) e insuficiencia renal rápidamente progresiva (días/semanas). La glomerulonefritis, a menudo, se presenta de forma proliferativa agresiva o necrotizante. En la PAM, la hipertensión arterial (HTA) puede ser el síntoma predominante.

1.3.2. Manifestaciones extrarrenales

Las manifestaciones extrarrenales dependen de los órganos afectados, que suelen ser vía respiratoria alta y baja, piel, ojos y sistema nervioso central. Es frecuente el cuadro constitucional (fiebre, debilidad y pérdida de peso). En la PAM se observa a menudo capilaritis pulmonar. La PAG se caracteriza por la presencia de estenosis subglótica por granulomas de la

tráquea, opacificación de senos, compromiso del tracto respiratorio inferior y presencia de masa retrorbitaria. En el cuadro clínico de la PAGE destaca asma, eosinofilia e infiltrados pulmonares. En los niños, a diferencia de en los adultos, es más frecuente la afectación cardiopulmonar y menos habitual la neuropatía periférica.

1.3.3. Diagnóstico

La asociación con ANCA es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, aunque no son exclusivos de las vasculitis de pequeño vaso y pueden aparecer en otras enfermedades renales. La PAM se asocia con frecuencia a altos títulos de ANCA periféricos (ANCA_p), la mayoría de los cuales son antimieloperoxidasa (MPO). En la GW tienen más especificidad los ANCA con patrón citoplasmático (ANCA_c), y la mayoría son antiproteínasa 3 (PR3).

Los criterios diagnósticos (**Tabla 2**) fueron definidos por EULAR/PRES/PRINTO para la PAG; para la PAM y PAGE no han sido propuestos criterios específicos de clasificación.

1.3.4. Tratamiento y pronóstico

El tratamiento debe ser precoz, antes de que se instauren lesiones irreversibles. El tratamiento inmunosupresor está indicado en todos los casos, puesto que ha reducido drásticamente la mortalidad asociada. La primera línea del tratamiento de inducción consiste en bolos de glucocorticoides más ciclofosfamida, que puede sustituirse por rituximab en casos graves. En los casos con rápido deterioro de la función renal, necesidad de diálisis o enfermedad pulmonar asociada, debe añadirse plasmaféresis al

tratamiento. El tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de corticoides a bajas dosis, junto con inmunosupresores, siendo los más utilizados la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclosporina.

A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, estas tres entidades todavía conllevan una importante morbilidad y mortalidad, debido fundamentalmente al fallo renal y a la afectación de la vía respiratoria. La PAGE es la que tiene peor pronóstico vital en niños, sobre todo si se compara con adultos.

1.4. Púrpura de Schönlein-Henoch

1.4.1. Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica caracterizada por el depósito de inmunocomplejos que incluyen inmunoglobulina A (IgA) en la pared de vasos pequeños. Es la vasculitis más frecuente en niños, con una incidencia anual que varía entre 13 y 20 casos por 100 000 niños menores de 17 años y que es más frecuente entre los 5 y los 15 años. Estudios recientes sugieren una incidencia igual entre niños y niñas.

1.4.2. Etiopatogenia

La mayoría de los casos aparecen precedidos de una infección del tracto respiratorio superior (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Parainfluenza* los más frecuentes), lo que sugiere un potencial desencadenante infeccioso. El depósito de IgA en la pared de pequeños vasos de los órganos afectados y del mesangio renal desempeña un papel muy importante en la etiopatogenia. La glicosilación anormal de IgA₁ predispone a

formar grandes complejos inmunes, que hacen difícil el aclaramiento de estos. El depósito de estos inmunocomplejos en la pared de pequeños vasos activa la vía alternativa del complemento (con depósito de C3) y desencadena una reacción inflamatoria responsable de la clínica.

1.4.3. Manifestaciones clínicas

La PSH es una vasculitis sistémica con afectación multiorgánica. La tetralogía clásica incluye púrpura palpable, artritis o artralgiás, dolor abdominal y afectación renal.

- **Púrpura:** las manifestaciones cutáneas están presentes en todos los niños con PSH. La púrpura palpable y las petequias son las más frecuentes, pero también se describen maculas eritematosas, urticaria o exantema bulloso. La púrpura generalmente se distribuye de forma simétrica sobre las superficies de extensión de miembros inferiores, nalgas y antebrazos.
- **Artritis/artralgiás:** presentes en el 75% de los niños con PSH. Suele ser oligoarticular y afectar a las grandes articulaciones de miembros inferiores (rodilla, tobillo y cadera). Cursan con edema periarticular y dolor. El pronóstico es bueno y se resuelve sin secuelas en unas semanas.
- **Dolor abdominal:** aproximadamente 2/3 de los niños con PSH presentan dolor abdominal, que generalmente es difuso y aumenta después de las comidas. Frecuentemente, el dolor abdominal precede a la púrpura y a veces se asocia a vómitos. Se produce por la hemorragia submucosa y el edema de la pared intestinal, habitualmente duodenal. La invaginación ocurre en el 3-4% de los pa-

cientes. Otras complicaciones más raras son la perforación y la hemorragia masiva.

- **Afectación renal:** se describe en el 20-25% de los niños con PSH. El hallazgo más frecuente es hematuria microscópica (asociada o no a proteinuria en diversos grados), que generalmente se desarrolla dentro de las 4 semanas siguientes al debut de la enfermedad. Se puede presentar también como síndrome nefrítico (13%) o nefrótico (8%). La HTA puede estar presente al diagnóstico o desarrollarse más tarde. La función renal está generalmente preservada, aunque algunos pacientes desarrollan una glomerulonefritis progresiva con insuficiencia renal.
- **Otras manifestaciones:** de forma mucho menos frecuente se puede observar vasculitis cerebral, hemorragia testicular o escrotal, hemorragia pulmonar intersticial, vasculitis ureteral, miositis y miocarditis.

1.4.4. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la PSH propuestos por EULAR/PRES/PRINTO están definidos en la **Tabla 2**. Los hallazgos de laboratorio (sedimento, examen microscópico de la orina, cociente albúmina/creatinina y creatinina sérica) son complementarios para definir el grado de nefropatía. Los estudios de imagen (fundamentalmente, ecografía abdominal) son útiles para la evaluación de la afectación intestinal y sus posibles complicaciones.

En niños con presentación incompleta o inusual, la biopsia de piel o riñón confirma el diagnóstico. La biopsia renal se realiza en los pacientes con diagnóstico incierto o en aquellos en los que la afectación renal es grave (nefritis rápidamente

progresiva o síndrome nefrótico). Histológicamente, es indistinguible de la nefropatía IgA y se caracteriza por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad que pueden variar desde proliferación mesangial hasta glomerulonefritis con semilunas. Los depósitos mesangiales difusos de IgA son el sello distintivo de la nefritis de la PSH y coexisten con depósitos de C3 en un 70-85% de los casos.

1.4.5. Tratamiento

El manejo de la PSH incluye cuidados de soporte, tratamiento sintomático y, en casos seleccionados, tratamiento inmunosupresor.

- **Cuidados de soporte y tratamiento sintomático:** consisten en reposo, mantener una adecuada hidratación (oral o intravenosa en casos necesarios) y controlar el dolor. En cuanto al dolor, las artritis/artralgias responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no están asociados a aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal pero sí requieren monitorización de su dosis, de la presión arterial y de la función renal en los casos de nefropatía.
- **Tratamiento inmunosupresor:**
 - Las pautas cortas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día, durante 5-7 días) se indican generalmente en pacientes con dolor abdominal grave, y se asocian frecuentemente a una rápida mejoría sintomática. Es tema de debate si el uso precoz de glucocorticoides orales prescritos en el momento de diagnóstico de la PSH evitaría la afectación renal posterior, aunque varios estudios recientes controlados y aleatorizados concluyen que no hay evidencia

de que el uso profiláctico de prednisona prevenga la aparición de nefropatía.

- El tratamiento inmunosupresor de la nefritis de la PSH se recomienda en los pacientes con afectación renal grave (proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis progresiva), previa realización de biopsia renal. Aunque la mayoría de los estudios no aportan datos suficientes para obtener grados altos de recomendación (A o B) de ningún tratamiento específico, se han usado con éxito bolos intravenosos de metilprednisolona (1 g/m²/24 h, durante 3 días), ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día, durante 8-12 semanas) asociada o no a corticoides, plasmaféresis y ciclosporina A (5 mg/kg/día).

- **IECA y ARA-II:** el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) han demostrado beneficio en los pacientes con proteinuria persistente, no solo disminuyendo la proteinuria, sino también inhibiendo la fibrosis renal.

1.4.6. Pronóstico

En la mayoría de los niños, el pronóstico de la PSH es excelente, con resolución espontánea de todos los signos y síntomas. La recurrencia de la púrpura se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes, típicamente ocurre tras las 4 primeras semanas del debut y se asocia con mayor afectación renal. Los niños mayores tienen peor pronóstico renal y más recaídas que los más jóvenes.

La morbilidad a largo plazo de la PSH está relacionada con el grado de nefritis. La evolución a enfermedad renal crónica es menos frecuente

que en adultos y ocurre en un 1,8-15% de los casos. Los pacientes con afectación leve (hematuria microscópica y proteinuria mínima) tienen un riesgo <1% de evolucionar a enfermedad renal crónica y los factores de riesgo para el desarrollo de esta son: HTA al inicio, síndrome nefrótico o nefrítico, insuficiencia renal al debut, proteinuria persistente tras varios años de seguimiento y presencia en la biopsia renal de esclerosis glomerular, semilunas o afectación tubulointerstitial.

1.5. Poliarteritis nodosa infantil

La poliarteritis nodosa (PAN) infantil es una vasculitis necrotizante que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre, en la que es típica la formación de aneurismas en los vasos afectados. La incidencia anual en niños es desconocida, pero se estima que es la tercera vasculitis más frecuente en la edad pediátrica.

1.5.1. Manifestaciones clínicas

El debut suele ser entre los 9 y 10 años, sin predominio de género. El cuadro clínico se caracteriza por síndrome general, con afectación gastrointestinal frecuente, lesiones cutáneas (nódulos, *livedo reticularis*, púrpura o úlceras) y manifestaciones neurológicas como hemiplejía y pérdida de visión; la mononeuritis múltiple es muy sugestiva de esta enfermedad.

La afectación de arterias renales puede ocasionar isquemia, hipertensión renovascular, infartos o hematomas perirrenales. De forma menos frecuente, se puede presentar como proteinuria o microhematuria aislada, síndrome nefrítico o fallo renal.

La PAN infantil tiene un curso clínico más benigno que la del adulto por menor incidencia de afectación renal y neurológica.

1.5.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos definidos por EULAR/PRES/PRINTO quedan reflejados en la **Tabla 2**. A diferencia de la PAM, los ANCA son negativos. La biopsia renal no es de utilidad en el diagnóstico, y existe además riesgo de hemorragia. La arteriografía mesentérica o renal constituye el procedimiento diagnóstico de elección.

1.5.3. Tratamiento y pronóstico

En cuanto al tratamiento, la mayoría de las series publicadas recomiendan corticoides (pulsos intravenosos o prednisona oral dependiendo de la gravedad), asociados a ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo vía oral.

El pronóstico en niños es mejor que en adultos, con una mortalidad de aproximadamente un 10%.

1.6. Enfermedad de Behcet

La enfermedad de Behcet se manifiesta como úlceras aftosas recurrentes orales o genitales. Adicionalmente, se puede observar afectación cutánea, ocular, articular, gastrointestinal y en el sistema nervioso central. La afectación renal en la enfermedad de Behcet está descrita en un tercio de los casos. Las manifestaciones renales varían desde casos asintomáticos con sedimentos patológicos a glomerulonefritis con fracaso renal. En la biopsia renal el hallazgo histológico más frecuente es amiloidosis secundaria, que se manifiesta generalmente como síndrome nefrótico y es la causa más frecuente de fallo renal en estos pacientes. También se puede encontrar cambios mínimos, glomerulonefritis proliferativa, nefropatía IgA y nefritis intersticial.

Los corticoides son los fármacos empleados con mayor frecuencia en pacientes con afectación moderada-grave, aunque existen también evidencias sobre la utilidad de ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida e infliximab.

1.7. Enfermedad de Kawasaki

En la enfermedad de Kawasaki existe un compromiso arterial sistémico, que además de afectar a arterias coronarias afecta a las arterias renales aproximadamente en un 25% de los pacientes. El compromiso renal incluye también proteinuria no nefrótica asociada a cambios mesangiales en la biopsia renal y nefritis túbulo intersticial. Los ANCA pueden ser positivos.

Tras el inicio de la pandemia por coronavirus-2 (SARS-CoV-2), desde abril del 2020, se ha evidenciado un notable incremento en la incidencia de la Enfermedad Kawasaki presentada como un síndrome inflamatorio multisistémico asociada a infección por SARS-CoV-2. Las principales complicaciones de este síndrome son derivadas del distrés respiratorio agudo y de la afectación miocárdica. Sin embargo, dentro de la afectación multisistémica también se evidencian casos de afectación renal, fundamentalmente en forma de insuficiencia renal aguda con buen pronóstico final.

2. NEFRITIS LÚPICA

2.1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad rara en la infancia (0,5-0,6/100 000), pero de gran importancia por su elevada morbilidad. La afectación renal en la infancia

es más frecuente y grave que en la época adulta y suele presentarse en la segunda década de la vida. Predomina en mujeres (5:1), aunque es algo más frecuente en los varones en edad pediátrica.

2.2. Etiopatogenia

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune con participación demostrada de los principales componentes del sistema inmune. Existen factores genéticos y ambientales que conducen a la pérdida de tolerancia del sistema contra antígenos nucleares expuestos tras la apoptosis celular inducida por factores como la exposición solar, las infecciones y determinados fármacos. Existe una alteración de los linfocitos B con producción de anticuerpos frente a antígenos nucleares. Estos anticuerpos pueden unirse localmente o formar inmunocomplejos que se depositan posteriormente y provocan daño en distintas localizaciones.

2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y esto puede dificultar el reconocimiento de la enfermedad.

2.3.1. Renales

La afectación lúpica puede ser muy variada, desde una alteración mínima del sedimento, hematuria macroscópica o deterioro agudo de la función renal. En la Task Force de la Academia Americana de Reumatología de 2012 se redefinieron los criterios de nefritis lúpica (**Tabla 3**). La nefritis lúpica es la mayor causa aislada de morbilidad en el LES y existe una clasificación de las lesiones histológicas con demostrada implicación pronóstica. Las lesiones no se correlacionan con las manifestaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad, por lo que está indicada la realización de biopsia renal para la adecuada clasificación del grado de afectación. La clasificación vigente de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal fue revisada en 2004 (**Tabla 4**).

2.3.2. Extrarrenales

La forma de presentación en la infancia y adolescencia es más abrupta que en los adultos y suele acompañarse de fiebre, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones generales habituales son malestar general, cansancio, artralgias migratorias o entume-

Tabla 3. Criterios de afectación renal en el lupus eritematoso sistémico según la Academia Americana de Reumatología (2012)

Bioquímica de orina	Proteinuria >0,5 g/día en orina de 24 horas	Cociente proteínas/ creatinina >0,5 mg/mg en micción aislada	Proteínas >3 + en la tira reactiva
Sedimento	Cilindros granulares Cilindros tubulares Cilindros mixtos	>5 hematíes/campo	>5 leucocitos/campo en ausencia de infección
Biopsia renal	Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos		

Tabla 4. Clasificación histológica de la nefropatía lúpica de la ISNR (2004)

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima (glomérulos normales con depósitos mesangiales)
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa (hipercelularidad o aumento de matriz mesangial con depósitos subendoteliales o subepiteliales)
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% glomérulos) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar focal)
	III (A): lesiones activas
	III (A/C): lesiones activas y crónicas
	III (C): lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (>50% glomérulos involucrados) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar difusa)
	Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
	IV(A): lesiones activas
	IV (A/C): lesiones activas y crónicas
	IV (C): lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa (en combinación o no con clase III o IV)
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (>90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual)

cimiento. También pueden aparecer manifestaciones cutáneo-mucosas, en forma de eritema malar “en alas de mariposa”, caída de cabello o úlceras orales. Otras manifestaciones de la enfermedad son serositis (pleuritis o pericarditis), afectación reticuloendotelial (adenopatías, hepatomegalia), manifestaciones neurológicas (cefalea, psicosis o convulsiones) y hematológicas (anemia de trastorno crónico o hemolítica, leucopenia y trombopenia).

2.4. Diagnóstico

El LES es un síndrome clínico definido por los criterios de la Academia Americana de Reumatología. Es necesaria la presencia de 4 de los 11 criterios para hacer el diagnóstico de LES (**Tabla 5**) con una sensibilidad y especificidad alrededor del 95%. Sin embargo, hasta un 35% de los pacientes pueden tener rasgos sugestivos sin completar los criterios clínicos.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (American College of Rheumatology, 1997)

Erupción malar
Erupción discoidal
Fotosensibilidad
Úlceras orales: orales o nasofaríngeas por lo general indoloras
Artritis no erosiva con afectación de 2 o más localizaciones
Serositis: pleuritis o pericarditis
Nefropatía: proteinuria persistente o sedimento activo con cilindros
Enfermedad neurológica: convulsiones o psicosis (en ausencia de otras causas)
Enfermedad hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (<4x10 ³ en dos o más ocasiones) o linfopenia (<1,5x10 ³ en dos o más ocasiones) o trombocitopenia (<150x10 ³ en 2 o más ocasiones)
Cambios inmunológicos: anti-dsADN elevado, anti-Sm elevado o antifosfolípidos elevados (basados en ATC anticardiolipina IgM o IgG elevados, positividad para anticoagulante lúpico o falso positivo de serología de sífilis)
Anticuerpos antinucleares elevados (tras la exclusión de drogas que causan LES)

La afectación renal puede llegar hasta un 80% en el caso de los pacientes pediátricos y está indicada la realización de biopsia renal en todos los pacientes con datos de afectación renal.

La evaluación de laboratorio inicial del paciente con lupus y nefropatía lúpica debería incluir:

- Evaluación hematológica: valoración de las tres series, perfil de anemia y determinación de Coombs directa.
- Estudio de coagulación básico y determinación de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (presentes en el 30-80% casos) y anti-β2 glicoproteínas (IgG e IgM) para determinación de riesgo tromboembólico.
- Evaluación de la función renal: urea y creatinina séricas, así como determinación de filtrado glomerular, proteinuria en orina de 24 horas o cociente de proteína/ creatinina en orina de micción aislada (preferiblemente la primera de la mañana), sedimento urinario y ecografía abdominal según indicación.
- Despistaje de infección urinaria mediante urocultivo.
- Otros marcadores bioquímicos de interés: glucosa, albúmina y proteinograma, factor reumatoide, perfil lipídico, perfil tiroideo, evaluación del metabolismo mineral (calcio y fósforo, niveles de calcidiol y PTH).
- Evaluación inmunológica y de autoinmunidad: niveles de C3 y C4 (marcadores de actividad de la enfermedad), inmunoglobulinas, título de ANA, determinación de anti-dsADN (positivos 40-90% de los casos), anti-Sm, anti-C1q (los más específicos, cuyo descenso acom-

paña a la disminución de la actividad), anti-Ro, anti-La, anti-RNP y determinación de ANCA.

En función de la presentación clínica serán necesarias otras pruebas, como radiografía de tórax, ECG o ecocardiograma, espirometría o estudios de neuroimagen.

2.5. Tratamiento

El tratamiento será individualizado según el escenario clínico e histopatológico en caso de afectación renal. Siempre será multidisciplinar, con un papel especial de los departamentos de Reumatología y Nefrología pediátricas, si bien puede ser necesaria la participación de otros especialistas pediátricos según la situación clínica.

Es necesario la realización de biopsia renal para la indicación de tratamiento inmunosupresor, que está indicado en pacientes con:

- Nefritis lúpica clase III (A) o (A/C).
- Nefritis lúpica clase IV (A/C) +/- V.
- Nefritis lúpica clase V si proteinuria >1 g/24 h.

El objetivo del tratamiento es preservar la función renal y prevenir la aparición de brotes, evitando efectos secundarios de la medicación y mejorando la calidad de vida de los pacientes. El manejo varía según la clase histológica.

- Clase II: la proteinuria debe manejarse inicialmente con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta categoría no suele requerir tratamiento inmunosupresor, salvo que pudiese plantearse por una afectación podocitaria extensa, en cuyo caso

las guías KDIGO lo recomiendan. La EULAR/EDTA (European Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) recomienda dosis bajas o moderadas de glucocorticoides (0,25-0,5 mg/kg/día), solas o en combinación con azatioprina (1-2 mg/kg/día) si es necesario como ahorrador de esteroides en casos de proteinuria extensa.

- Clases III/IV: para el control de la actividad de la enfermedad distinguimos dos fases de tratamiento:

– Fase de inducción: más intensa, durante los 6 primeros meses.

- Corticoides: existen dos opciones:
 - * Solo oral, 1-2 mg/kg/día durante 6 semanas, máximo de 60 mg, con descenso de 10-20% cada 1-2 semanas, según mejoría clínica.
 - * Añadir, al comienzo, *bolus* IV de 500-750 mg (250-1000) diarios durante 3 días, seguidos en casos de afectación grave con filtrado glomerular inferior a 80 ml/min/1,73m²; proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis crescéntica en la biopsia renal.
- Inmunosupresión: existen dos opciones:
 - * Micofenolato: 1200 mg/m²/día, máximo de 2 g/día, que presenta similares resultados y mejor tolerancia, por lo que se plantea como primera opción en niños. Si la respuesta no es adecuada, podría incrementarse dosis hasta 1800 mg/m²/día, o

* Ciclofosfamida IV, 500-1000 mg/m² quincenal/mensual durante 6 ciclos.

– Fase de mantenimiento:

- Corticoides: bajas dosis (5-10 mg/día) durante el tratamiento inmunosupresor y durante un tiempo posterior a la suspensión de este. Posteriormente plantear suspensión según la actividad de la enfermedad.
- Inmunosupresión: micofenolato a dosis más bajas que las de inducción, sobre todo si ha habido respuesta en la fase de inducción. La duración aconsejada es de 1-5 años, con recomendación de un mínimo de 1 año (KDIGO) o 2 años (GEAS) tras remisión completa.
- Clase V: existe poca evidencia en niños, pero en conjunto se recomienda micofenolato en combinación con corticoides a baja dosis (0,5 mg/kg/día) en la fase de inducción y micofenolato o azatioprina en la fase de mantenimiento.

En situaciones de refractariedad de nefropatía lúpica proliferativa se puede plantear el uso de rituximab, que ha demostrado particular eficacia del tratamiento de las citopenias del LES y, en caso de afectación multiorgánica grave, en combinación con ciclofosfamida.

2.5.1. Terapia adyuvante y de comorbilidades

- Hidroxicloroquina: previene las recurrencias y mejora la supervivencia a largo plazo. Es preciso monitorizar los efectos secundarios oftalmológicos anualmente, o más frecuentemente si existe alteración de la función renal.

- Antiproteínúricos: IECA o ARA-II de manera similar que en otras glomerulopatías o en la nefropatía diabética.
- Antihipertensivos: el control de la presión arterial disminuye el riesgo cardiovascular y enlentece la progresión del daño renal crónico.
- Fármacos hipolipemiantes: existe una mayor incidencia de aterosclerosis en pacientes con LES por el estado inflamatorio crónico y los tratamientos.
- Gastroprotección: sobre todo en casos de asociación de corticoides con antiinflamatorios no esteroideos.
- Protección ósea: es aconsejable la administración de suplementos orales de calcio y vitamina D si no existe contraindicación en todos los pacientes que reciban esteroides.
- Vacunaciones: se recomienda completar los calendarios vacunales apropiados a la edad.
- Bortezomib: inhibidor de proteasoma de las células plasmáticas que en series pequeñas ha mostrado eficacia en casos refractarios.
- Inhibición de células T, cuya disfunción se ha demostrado en pacientes con LES: abatacept ha mostrado resultados positivos en combinación con otras drogas.
- Inhibición de citoquinas: tocilizumab (antirreceptor de IL-6), infliximab y etanercept (ambos, anti-TNF), sin que exista de momento evidencia científica sobre su eficacia.
- Inhibición mTOR: rapamicina, que bloquea la activación de células T que precede a los brotes.
- Inhibición del complemento: aún no se ha demostrado la eficacia de eculizumab (anticuerpo anti-C5) en pacientes con LES, pero ya existen modelos animales en los que ha sido demostrada su utilidad y comienza a haber evidencia en humanos.

2.5.2 Terapias biológicas

Las terapias biológicas en el campo de la nefritis lúpica se han desarrollado en torno a diferentes aspectos fundamentales en la patogenia de la enfermedad.

- Modulación de los linfocitos B:
 - Belimumab: es un anticuerpo completamente humanizado contra la fracción soluble del estimulador de linfocitos B. Los resultados han sido positivos, por lo que la FDA y la EMEA han aprobado su uso en LES.

2.6. Evolución y pronóstico

Existen numerosos estudios que demuestran un peor pronóstico de la nefropatía lúpica en pacientes pediátricos con respecto a los adultos. Parece que el factor pronóstico fundamental es la lesión histológica responsable, aunque existen otros factores de mal pronóstico como la elevación de creatinina, descenso de niveles de C3 y la hipertensión, sobre todo si se presentan en combinación. Se han llevado a cabo estudios en los últimos años para correlacionar diferentes parámetros clínicos en la presentación con la progre-

sión de la afectación renal, en especial con la remisión de la proteinuria. Los parámetros más relacionados con un peor pronóstico son una menor edad al debut, la afectación hematológica concomitante y un bajo filtrado glomerular.

3. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

3.1. Introducción

La microangiopatía trombótica (MAT) comprende un grupo amplio de enfermedades caracterizadas por un proceso patológico común que incluye lesión endotelial, pérdida de integridad, acumulación de detritus y formación de microtrombos que ocluyen la luz de los vasos de pequeño calibre. Ocasiona efectos en territorios muy vascularizados como el riñón, el cerebro, el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

De forma secundaria a la alteración de la microvasculatura se produce fragmentación de los hematíes (anemia hemolítica) y consumo plaquetario en la formación de trombos (trombopenia) y daño renal agudo, que conforman la tríada clásica de la MAT. Cuando existe afectación de otros territorios pueden aparecer afectación neurológica o pulmonar, isquemia miocárdica, etc.

3.2. Clasificación

El Grupo Europeo Pediátrico de Investigación de SHU propuso en 2006 una clasificación común las microangiopatías trombóticas según su etiología. El síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son las principales formas y comparten

similitudes clínicas, aunque fisiopatológicamente son muy diferentes. También incluye el síndrome HELLP.

3.3. Síndrome hemolítico urémico

3.3.1. Definición

Es una forma de MAT en la que el daño renal agudo aparece en el 100% de los casos y existe gran controversia sobre la clasificación actual del síndrome hemolítico urémico. Hematólogos y nefrólogos coinciden en que el término SHUa debe reservarse para aquellos casos en los que no exista una enfermedad coexistente. Dichos casos serían aquellos relacionados con la desregulación de la vía alternativa del complemento debida a mutaciones de los genes de las proteínas implicadas o al desarrollo de anticuerpos anti-factor H. Una clasificación actual propone la división en **formas primarias**, relacionadas con anomalías de los genes reguladores del complemento o autoanticuerpos dirigidos contra tales proteínas, y **formas secundarias** a infecciones, toxicidad y desórdenes autoinmunes.

3.3.2. Síndrome hemolítico urémico asociado a ECTS

Es la causa más frecuente de daño renal agudo en la infancia. Supone el 90% de los casos de SHU. Existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia y es muy poco frecuente en Europa, mientras que en Argentina la incidencia llega a los 22 casos/100 000 niños sanos.

Está asociado a infección por ECTS (*E. coli* productor de toxina Shiga), habitualmente el serotipo O157:H7, aunque se han descrito otros

serotipos. El principal reservorio son especies bovinas infectadas y la transmisión se debe al consumo de leche no pasteurizada o carne deficientemente cocinada. Tras la ingestión del microorganismo se produce destrucción de la mucosa intestinal, lo que produce diarrea y deshidratación. La toxina (Stx) pasa a la circulación y se une a su receptor Gb3 (globotriaosilceramida), muy abundante en la corteza renal, induciendo daño endotelial y formación de trombos. Además, la Stx induce respuesta inflamatoria y se ha demostrado la activación de la vía alternativa del complemento con aumento de los niveles de factor B activado y C5b9 soluble.

La clínica se inicia con diarrea sanguinolenta (91% casos) y deshidratación, a lo que se asocian palidez, púrpura o equimosis, junto con oliguria, hematuria e hipertensión. Pueden existir síntomas neurológicos.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la tríada clásica. Tras confirmar la hemólisis intravascular, el diagnóstico etiológico se basa en la investigación de *E. coli* productor de toxina Shiga en cultivo de heces en medio de MacConckey o mediante técnicas de PCR.

El tratamiento es de soporte del daño renal agudo y no existe tratamiento específico. En cuanto al uso de hemoderivados, se transfundirá concentrado de hematíes solo con cifras de 5-7 g/dl según la situación clínica del paciente, y plaquetas solo si presenta sangrado activo o procedimiento quirúrgico con recuento plaquetario inferior a 10 000/ μ l.

Los antibióticos para tratar la infección están contraindicados porque destruyen la pared bacteriana y liberan toxina.

El curso de la enfermedad suele ser autolimitado y de buen pronóstico, aunque también puede ocasionar ERC y ERT. No se asocia a recurrencia en el trasplante en caso necesario.

3.3.3. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Es una enfermedad ultra-rara con una incidencia reportada de 0,23-0,42 casos por millón de habitantes por año. En este grupo se incluyen todos los casos no relacionados con ECTS. Incluye un grupo heterogéneo de causas, aunque, como hemos mencionado, actualmente la tendencia es relacionar el término SHUa con condiciones de activación incontrolada de la vía alternativa del complemento. Es menos común (5-10% casos) y suele tener un peor pronóstico con tendencia a la recurrencia y mayor evolución a ERT. La introducción de eculizumab en su tratamiento ha permitido el control de la enfermedad y la prevención de la progresión hacia daño renal crónico.

Actualmente, las clasificaciones patogénicas hablan de:

- El SHU primario, debido a una anomalía de la vía alternativa del complemento debido a alteraciones de los factores reguladores circulantes (factor H o CFH, factor I o CFI, factor B o CFB, trombomodulina [THBD] y factores de membrana [MCP]). También se han descrito mutaciones de otras proteínas como responsables de formas hereditarias, como la mutación del gen *DKGE*, que se expresa en endotelio, plaquetas y podocitos. Habitualmente la regulación se mantiene, aunque existan factores deficientes, pero desencadenantes como infecciones, va-

cunas o embarazo se asocian con inflamación y activación del complemento con la formación final de un complejo de ataque de membrana que ocasiona daño endotelial.

- El SHU secundario, en el que numerosos desencadenantes o *triggers* como infecciones neumocócicas, VIH, H1N1, drogas, malignidad, trasplante, inmunosupresores y gestación conducen a una microangiopatía trombótica. Se describe que en estos casos podría existir alguna situación de riesgo relacionada con el complemento que predispusiera a tal condición.

El capilar glomerular es especialmente sensible, debido a que, por su fenestración, existe una exposición constante de la matriz subendotelial.

Diagnóstico

Ante la tríada clásica (anemia, trombopenia y daño renal agudo) sin proceso diarreico tenemos que sospechar que pueda tratarse de un SHUa. Sin olvidar las causas esporádicas y la detección de verotoxina de *E. coli* aunque la presentación clínica no curse con diarrea, determinaremos actividad ADAMTS13 y *screening* de defecto de metabolismo de la cobalamina. Posteriormente es necesario realizar el estudio de un posible desorden de la regulación del complemento: niveles de C3 y C4, CFH, CFI y CFB; expresión de MCP en la superficie de los leucocitos y, según los resultados, búsqueda de mutaciones en los genes de las principales proteínas implicadas. La investigación de mutaciones del gen *DKGE* suele realizarse orientada con la forma de presentación. Además, debe investigarse también la presencia de anticuerpos anti-CFH, relacionados con la presencia de alte-

raciones genéticas en los genes de las proteínas relacionadas con CFH. El conocimiento actual de las relaciones genotipo-fenotipo pueden predecir el curso clínico de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la posible recurrencia tras un eventual trasplante.

Tratamiento

Al igual que en el SHU típico, esta forma requiere un tratamiento de soporte para alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión y alteraciones hematológicas.

Ante la sospecha de SHUa, se debe iniciar el tratamiento con eculizumab, sin retrasar su administración hasta obtener los resultados de investigación etiológica, dada la importancia de un tratamiento precoz para preservar la función renal y evitar la aparición de daño irreversible. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea específicamente C5, eslabón final de la cascada del complemento, e impide la formación del complejo de ataque de membrana.

La monitorización de la efectividad del tratamiento solo sería necesaria al inicio del tratamiento, para comprobar si la dosis es apropiada, en caso de proteinuria masiva, e incluso en casos de ineficacia del tratamiento por variantes de C5 que no se unan a eculizumab. En fase de mantenimiento, podría ser necesaria la comprobación del bloqueo de C5 en situaciones que podrían suponer una activación del complemento, como infecciones, vacunaciones, cirugía, gestación y posparto. El marcador disponible actualmente para monitorizar el tratamiento es la actividad de CH50, que en situación de bloqueo se situaría por debajo del 10% de su valor normal.

El bloqueo del complemento supone un riesgo aumentado de infección por *Neisseria meningitidis*, por lo que se exige la vacunación frente a todos los serotipos, previa a su uso. No obstante, a pesar de la vacunación, el riesgo no desaparece completamente, por lo que es necesaria la vigilancia de síntomas y la profilaxis antibiótica indefinida en pacientes que mantienen tratamiento con eculizumab. Actualmente, se investiga en qué situaciones se puede plantear una terapia interrumpida con dicho tratamiento. Ya se apunta que no debe plantearse en casos de presentación grave o en los que no se produce una recuperación completa de la función renal. Incluso se plantea posponer la retirada del tratamiento a partir de los 3-5 años de edad, con el fin de evitar los episodios infecciosos estacionales repetidos.

La plasmaféresis ha sido tratamiento de primera línea en la era pre-eculizumab, pero actualmente se desaconseja en pacientes pediátricos por la escasa disponibilidad, por la dificultad para los accesos vasculares en niños y por la morbilidad asociada a la técnica.

3.4. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

3.4.1. Definición

En la PTT, a la tríada clásica de la MAT se asocian la presencia de fiebre y síntomas neurológicos. A diferencia del SHU, en el que predomina la fibrina, en la PTT las formaciones plaquetarias son más prominentes.

Dado que en el SHU pueden existir manifestaciones neurológicas y que en la PTT un proceso gastrointestinal puede ser el desencadenante,

puede existir solapamiento de estas dos entidades y es necesario establecer el diagnóstico diferencial.

3.4.2. Patogenia

La PTT se debe a un defecto del clivaje del factor de Von Willebrand, que habitualmente circula en forma de multímeros de gran tamaño. Su degradación por parte de la molécula ADAMTS-13 (*a dysintegrin-like and metalloprotease domain with trombospondin type 1, number 13*), secretada por las células endoteliales, impide la acumulación en el torrente sanguíneo. El déficit congénito (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirido de ADAMTS-13 (por producción de anticuerpos; secundario a neoplasias, embarazo, trasplante, fármacos) se asocia con episodios de PTT. Los niveles de ADAMTS13 se normalizan con la resolución del evento agudo.

3.4.3. Clínica

La microangiopatía trombótica en la PTT tiene como órganos diana el cerebro, riñones, corazón y ocasionalmente pulmones y otros órganos, de forma similar al SHU, aunque a la tríada clásica se añaden la fiebre y síntomas neurológicos. La afectación neurológica es predominante y puede producirse cefalea, alteración del nivel de conciencia, afasia, alteraciones sensitivomotoras y convulsiones.

3.4.4. Diagnóstico

Con la sospecha clínica, la confirmación se realiza mediante determinación de actividad de ADAMTS-13. Se puede determinar los niveles de antígeno, actividad y títulos de autoanticuerpos. En la actualidad se requiere para el

diagnóstico la determinación de niveles de ADAMTS-13 y de actividad enzimática. El diagnóstico habitualmente se basa en los niveles de actividad, que estarán por debajo del 5%; en las formas congénitas, la actividad desciende coincidiendo con algún proceso intercurrente.

3.4.5. Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento de la PTT es el recambio plasmático, habitualmente con un volumen diario, aunque en casos refractarios se puede aumentar el volumen y frecuencia de los recambios. En pacientes pediátricos suele existir mejor respuesta a la terapia de soporte, por lo que se reserva la plasmaféresis para casos refractarios. Los corticoides pueden inducir la remisión hasta en un tercio de los casos y también pueden emplearse agentes inmunosupresores.

3.4.6. Pronóstico

La respuesta al tratamiento suele ser buena, aunque hasta un 40% de los pacientes tiene recaídas. La mortalidad de esta enfermedad es <10%.

4. NEFROPATÍA DIABÉTICA

4.1. Introducción

La nefropatía diabética (ND) es uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad de los niños con diabetes *mellitus* tipo I. Actualmente en adultos es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. Por ello, los objetivos deben ser la prevención de su aparición y el diagnóstico precoz. La hiperglucemia crónica es el hecho determinante en

la etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabética. El curso evolutivo se desarrolla en 5 estadios marcados por la aparición de microalbuminuria (MAB) y proteinuria. Recientemente se han descrito en niños y en adultos biomarcadores más precoces que la MAB para la detección de la nefropatía diabética, como TGF- β 1 y NGLA (lipocaina asociada a gelatinasa del neutrófilo). Sin embargo, no se realizan en todos los laboratorios.

4.2. Estadios de la nefropatía diabética

4.2.1. Estadio 1: hipertrofia renal e hiperfiltración

Tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, se producen cambios funcionales (hiperfiltración) y estructurales (aumento del volumen renal) muy relacionados con el control metabólico y de carácter reversible. Tiene una duración aproximada de 3 años. No existe HTA, pero sí puede aparecer MAB transitoria, que se suele normalizar después de un control metabólico adecuado, en 3-6 meses.

4.2.2. Estadio 2: lesión renal sin evidencia clínica

Abarca un periodo aproximado entre 3 y 10 años tras el diagnóstico. Persiste la hiperfiltración glomerular y a nivel histológico aparecen las primeras lesiones (engrosamiento de la membrana basal glomerular y proliferación mesangial). Puede aparecer MAB intermitente. No hay HTA, pero sí pérdida del patrón *dipper* nocturno detectable mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial 24 horas (MAPA). El patrón *dipper* se define como caída nocturna de 10 a 20% del valor promedio de presión arterial sistólica o diastólica diurna.

4.2.3. Estadio 3: nefropatía diabética incipiente

Generalmente ocurre 10 años después del diagnóstico de la enfermedad. Está definido por la aparición de MAB (descrita en la **Tabla 6**). Inicialmente la MAB puede ser intermitente, relacionada con factores de riesgo, fundamentalmente un mal control metabólico; posteriormente se hace persistente. El filtrado glomerular es normal y las lesiones histológicas progresan y se hacen irreversibles. Se suele asociar a HTA y alteraciones en el perfil lipídico.

4.2.4. Estadio 4: nefropatía diabética establecida

Se caracteriza por la aparición de macroalbuminuria (ver **Tabla 6**) que aparece después de 5-10 años de establecerse la MAB. Histológicamente, encontramos hialinosis arteriolar, expansión mesangial y glomeruloesclerosis difusa. La proteinuria es menos selectiva y puede dar lugar a síndrome nefrótico. La función renal comienza a deteriorarse desde el comienzo de la proteinuria y la HTA es constante.

4.2.5. Estadio 5: insuficiencia renal terminal

Tras 25-30 años de evolución de la diabetes, un tercio de los pacientes desarrolla insuficiencia renal terminal. Se caracteriza por la pérdida

progresiva del filtrado glomerular, con la aparición de sintomatología urémica y sus complicaciones asociadas.

4.3. Diagnóstico

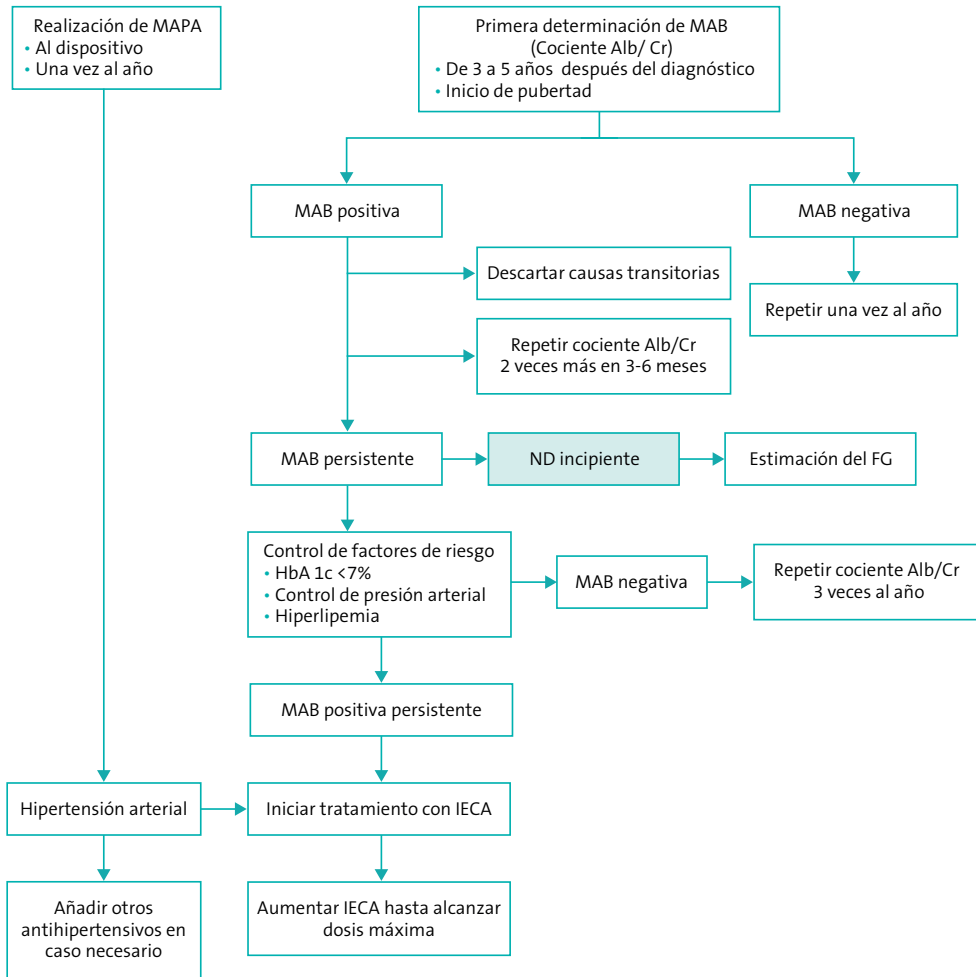
El diagnóstico (**Figura 1**) se basa en la detección y estimación de la MAB y del filtrado glomerular. Se debe realizar despistaje anual de MAB en todos los niños con diabetes *mellitus* de 3 a 5 años después del diagnóstico o inicio de pubertad. Aunque el criterio estándar es la cuantificación de la excreción de albúmina en orina de 24 horas, en el despistaje inicial se recomienda el cociente albúmina/creatinina (Alb/Cr), que evita errores derivados de una mala recolección de orina. Para un correcto diagnóstico, la MAB debe ser persistente (2-3 determinaciones positivas en un periodo de 3-6 meses) y descartar factores precipitantes como fiebre, ejercicio físico intenso, mal control metabólico o infecciones.

Hay series que demuestran que si al cociente Alb/Cr sumamos la cistatina C sérica aumenta la rentabilidad diagnóstica.

Igualmente, se recomienda realizar MAPA de 24 horas de forma anual en estadios iniciales, ya que se ha demostrado que la pérdida del patrón circadiano de la presión arterial precede a la aparición de MAB.

Tabla 6. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)

	Orina de 24 horas (mg)	Índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg) en muestra aislada	Orina minutada (µg/min)
Normal	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥300	≥300	≥200

Figura 1. Manejo diagnóstico-terapéutico de la nefropatía diabética


Alb/Cr: Cociente Albúmina/creatinina
Modificado de Navarro *et al.*, 2006.

4.4. Tratamiento

El tratamiento (Figura 1) en fase de MAB es efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad renal. Para ello, el primer escalón es el control de factores de riesgo: control glucémico

(Hb glicosilada <7%), control de hiperlipemia y control de presión arterial.

El segundo escalón es el tratamiento farmacológico, y es de elección un IECA, con el objetivo de conseguir el control de la presión

arterial y la MAB. En caso de intolerancia o efectos secundarios, se recomienda un ARA-II. Este tratamiento debe establecerse en todos los casos de MAB persistente, aunque no exista aún HTA. La dosis de estos fármacos se aumentará de forma progresiva hasta alcanzar la dosis máxima recomendada y en caso necesario se añadirán otros antihipertensivos.

En cuanto a medidas dietéticas, en niños no se recomienda restricción de proteínas, sino una dieta normoproteica, que no exceda los requerimientos mínimos diarios recomendados.

5. MISCELÁNEA

En la **Tabla 7** se resumen los aspectos más importantes de otras enfermedades sistémicas en las que se produce afectación renal.

6. PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La clasificación más recomendada en niños es la propuesta por EULAR/PRES/PRINTO, basada en el

Tabla 7. Otras enfermedades sistémicas con afectación renal

	Sarcoidosis	Sjögren	Amiloidosis	Enfermedad de Fabry
Etiología y patogenia	Infiltración multiorgánica de monocitos con formación de granulomas no caseificantes	Afectación autoinmune de glándulas exocrinas Desregulación de linfocitos T con hiperreactividad de linfocitos B	Desconocida Depósito de sustancia amorfa (amiloide)	Enfermedad de depósito lisosomal debida a defecto de α -galactosidasa A
Tipos y epidemiología	Afectación renal primaria (infiltración) Secundaria a hipervitaminosis D	Primario Secundario a otras enfermedades autoinmunes	AA AL (más frecuente afectación renal) ATTR	Afectación renal rara en niños
Clínica	Depende del órgano afectado En crisis Riñón: Nefritis intersticial Hipercalciuria	Xerostomía Xeroftalmía Parotidomegalia Síndrome febril Renal: disfunción tubular o glomerular	Proteinuria ERC Afectación neurológica, cardíaca y hematológica	Proteinuria Síndrome nefrítico ERC
Diagnóstico	Detección de nódulos linfoides y biopsia Biopsia renal	Criterios clínicos americanos y europeos de 2002	Sospecha clínica Inmunofijación Biopsia rectal	Determinación de actividad α -galactosidasa A
Tratamiento	Corticoides	Sintomático Evitar sequedad bucal Lágrimas artificiales	Colchicina	
Pronóstico	Depende de la extensión de afectación	Depende de afectación extraglandular	Mal pronóstico	Mejor con tratamiento

tamaño de los vasos afectados (pequeño, mediano y grande).

- La afectación renal de las vasculitis, frecuente especialmente en las de vaso pequeño, condiciona generalmente el pronóstico, por lo que se debe de realizar una evaluación periódica de la función renal.
- La púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis sistémica más frecuente en niños y se caracteriza por el depósito de inmuno-complejos que incluyen IgA en la pared de vasos pequeños. La clínica típica consiste en púrpura palpable, artritis o artralgiás, dolor abdominal y afectación renal. El pronóstico depende del grado de nefropatía.
- La afectación renal del LES es más frecuente y grave en el paciente pediátrico. Al igual que en el adulto, no existe correlación entre los parámetros clínico-biológicos y las lesiones histológicas, por lo que es preciso realizar biopsia renal para establecer el tipo de lesión y planificar el tratamiento según el escenario clínico-histológico.
- El síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica son las principales formas de las microangiopatías trombóticas. En el SHU es importante orientar, según la forma de presentación clínica, si estamos ante un caso asociado a ECTS o no asociado o atípico, dadas las implicaciones diagnóstico-terapéuticas.
- El SHU atípico es mucho menos frecuente y generalmente es debido a anomalías de la regulación de la vía alternativa del complemento. Se asocia a peor pronóstico y mayor tendencia a la recurrencia. El tratamiento

con eculizumab ha supuesto una nueva era en el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

- La nefropatía diabética aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados. El objetivo fundamental es el diagnóstico precoz, que se basa en la detección de microalbuminuria y realización de MAPA de 24 horas. El primer escalón en el tratamiento es el control de factores de riesgo, y el segundo, el uso de IECA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, *et al.* Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38(3):241-248.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema A, Berden JHM, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-1782.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. Actualización en síndrome hemolítico urémico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2013;33(1):27-45.
4. Eknayan G. Renal involvement in sarcoidosis. En: Schrier R (ed.). *Atlas of Kidney Diseases.* Disponible en: <https://www.kidneyatlas.org/>
5. Fakouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2017;12: 681-696.

6. Goodship T, Cook T, Fakhouri F, Fervenza F, Fremieux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-551.
7. Groot N, Graff N, Marks SD, Brogan P, Acvin T, Bader-Meunier B, *et al.* European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1965-1973.
8. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al.* American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(6):797-808.
9. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr.* 2018;6:226.
10. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603-606.
11. Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41:19-32.
12. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney International Supplements.* 2012;2:218-220.
13. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15-39.
14. Morcillo Valle M. Síndrome de Sjögren. *Medicine.* 2009;10(29):1942-1948.
15. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet.* 2013;382(9894):809-818.
16. Navarro J, Mora C. Nefropatía diabética. En: García V, Santos F, Rodríguez B (eds.) *Nefrología pediátrica.* 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 391-397.
17. Niaudet P, Salomon R. Systemic Lupus Erythematosus. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.) *Pediatric Nephrology.* 6.ª edición. Nueva York: Springer; 2009. p. 1127-1153.
18. Özen S, Emine H, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):137-147.
19. Özen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, *et al.* EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.
20. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología.* 2012;32 (suppl 1):1-35.
21. Ruperto N, Özen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, *et al.* EULAR/PRINTO/PreS criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:790-797.

22. Salgado PP, Silva IN, Vieira EC, Silva AC. Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(12):1311-1320.
23. Smith EM, Peng Y, Jorgensen AL, Beresford MW; UK JSLE study group. Clinical predictors of proteinuric remission following an LN flare-evidence from the JSLE cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):14.
24. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2016;3:209-219.
25. Trachtman H. HUS and TTP in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1513-1526.
26. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003.
27. Ubetagoyena Arrieta M, Areses Trapote R, Artola Aizalde E, Cancela Muñiz V, Arruebarrena Lizarraga D. Renal function and blood pressure in type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(2):104-8.
28. Van't Hoff WG. Renal manifestations of metabolic disorders. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology.* 6.ª edición. Nueva York: Springer; 2009. p. 1219-34.
29. Wilhelmus S, Bajema I, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightston L, *et al.* Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:904-13.

Daño renal agudo

Montserrat Antón Gamero⁽¹⁾, Angustias Fernández Escribano⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

⁽²⁾ Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc diagn ter pediatri*. 2022;1:405-21.



RESUMEN

El daño renal agudo (DRA) se define por el deterioro brusco de las funciones del riñón. Su diagnóstico debe basarse en criterios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), modificados por la European Renal Best Practice (ERBP), de aclaramiento de creatinina y diuresis. Debido a la alta incidencia (especialmente en niños hospitalizados y pacientes críticos) y a su influencia negativa en la morbimortalidad es preciso identificar el riesgo individual del paciente, aplicar medidas de prevención y monitorizar su función renal y la diuresis. El tratamiento precoz, sobre todo preventivo, sigue siendo el más eficaz y debe ir dirigido al control de la sobrecarga de volumen, que empeora el pronóstico. El tratamiento médico se basa en un adecuado manejo de agua y electrolitos, así como de las complicaciones. Es difícil establecer el momento ideal del inicio de tratamiento sustitutivo; su objetivo es conseguir un adecuado control hidroelectrolítico, evitar complicaciones y permitir una nutrición adecuada. El tipo de técnica de depuración depende de los requerimientos y limitaciones del paciente, la experiencia personal y los recursos locales, sin que se haya podido demostrar superioridad de alguna de ellas. El DRA aumenta 4 veces la mortalidad, hasta un 11% en los DRA graves en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Se recomienda un control a los 3 meses para valorar la evolución a enfermedad renal crónica, proteinuria e hipertensión arterial.

Palabras clave: daño renal agudo, sobrecarga de volumen, tratamiento sustitutivo, terapias lentas continuas.

Acute kidney injury

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is the abrupt loss of kidney functions. Its diagnosis should be based on KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria, modified by ERBP (European Renal Best Practice), creatinine clearance and diuresis. Due to the high incidence -especially in

hospitalized children and critically ill patients- and their negative influence on morbidity and mortality, the individual risk of the patient should be identified, applying preventive measures and monitoring their renal function and diuresis. Early treatment, especially preventive one, is the most effective and should be focused at volume overload that worsens the prognosis. Conservative treatment is based on an adequate management of water and electrolytes and complications. It is difficult to establish the time for the initiation of replacement treatment. Its objective is to achieve adequate hydroelectrolytic homeostasis, to avoid complications and achieve adequate nutrition. The type of replacement therapy depends on the patient's requirements and limitations, personal experience and local resources, without any evidence of superiority of any of them. Mortality is fourfold increased in children with AKI up to 11% with severe AKI. A 3-month follow-up of the DRA is recommended to evaluate the evolution to chronic kidney disease, proteinuria and arterial hypertension.

Key words: acute kidney injury, fluid overload, renal replacement therapy, slow continuous renal replacement therapies.

1. INTRODUCCIÓN

El daño renal agudo (DRA) es un síndrome clínico amplio en el que se produce un fallo brusco de las funciones del riñón. Abarca desde muy sutiles alteraciones hidroelectrolíticas hasta la necesidad de terapia sustitutiva. La incidencia es muy alta, y complica con frecuencia otras patologías y empeora su pronóstico agudo y a largo plazo. La definición y la gravedad del DRA se establecen mediante consensos de criterios clínicos específicos para la edad pediátrica. El diagnóstico precoz será posible con marcadores bioquímicos actualmente en desarrollo que facilitarán una rápida actuación. Mientras tanto, la prevención y la vigilancia de los pacientes en riesgo siguen siendo cruciales en la evolución. En fases avanzadas, el tratamiento sustitutivo es necesario. El mejor conocimiento de la patogenia también nos va a permitir en los próximos años el desarrollo de terapias dirigidas a mecanismos específicos involucrados en el DRA.

2. INCIDENCIA

La utilización universal en los últimos años de los criterios para definir el DRA permite comparar series de pacientes. Ha supuesto un aumento en la incidencia, que depende de la población estudiada. En el ámbito domiciliario con frecuencia pasa desapercibido tras infecciones, deshidratación o fármacos nefrotóxicos. En Urgencias Pediátricas generales un 1,5% de los niños tuvieron DRA, pero no se diagnosticó en la tercera parte de los casos. En niños hospitalizados por cualquier causa y en cualquier área del hospital, hasta un 5-10% presenta DRA, en porcentaje creciente al aumentar la gravedad de la enfermedad de base. En UCI, el 30% de los niños presentan DRA, el 40-50% si tienen patología cardíaca y hasta un 80% si están graves. En neonatos ocurre en el 30% y varía según la edad gestacional (48% entre 22 y 29 semanas). El riesgo en UCI es 5-10% mayor respecto a la hospitalización general y se multiplica por 5 en

los que precisan ventilación mecánica o drogas vasoactivas. En series globales, a nivel mundial, la incidencia en niños hospitalizados, aplicando los criterios KDIGO, se ha estimado en 1 de cada 3, con una mortalidad del 14%. Tanto la incidencia como la mortalidad son mayores en los países menos desarrollados.

3. ETIOLOGÍA

La etiología depende de las patologías atendidas en cada hospital y en cada país. Las enfermedades renales primarias, principalmente el síndrome hemolítico-urémico, siguen destacando en los países en desarrollo. En nuestro medio predomina el DRA secundario a patología sistémica, con frecuencia multifactorial (cirugía cardíaca, sepsis y nefrotóxicos). Hasta el 80% de los niños que precisan tratamiento sustitutivo agudo tienen causa extrarrenal.

Del 20 al 40% de las cirugías cardíacas en niños se complican con DRA y un tercio de los pacientes con sepsis también lo desarrollan; las sepsis constituyen el 50% de todos los casos de DRA.

Los nefrotóxicos, aislados o sumados a otras patologías, son causa frecuente de DRA. Destacan los antiinflamatorios no esteroideos, para patologías banales y correctamente dosificados, que producen el 2,7% de los DRA en niños, con casos más graves cuanto menor es el paciente. En niños ingresados fuera de UCI, la administración de 3 o más nefrotóxicos o de 1 aminoglucósido durante más de 3 días produce DRA en un 30%, incluso en un porcentaje mayor cuanto menor es el paciente.

Otros pacientes con alta incidencia de DRA son los quemados (50% de los ingresados en UCI) y los

oncológicos, sobre todo por cisplatino (22-50%) y trasplante de células hematopoyéticas (10-40%).

Es muy importante establecer pronto la etiología del DRA para iniciar tratamiento específico en los casos en que se pueda. Algunos biomarcadores podrían ayudar, porque están más elevados en determinadas etiologías.

4. PATOGENIA

Es diferente según el agente causal y pueden converger diferentes mecanismos. Los cuadros clínicos con hipovolemia e hipotensión producen hipoperfusión renal con liberación de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, no solo a nivel renal. Estos dan lugar a una disfunción endotelial y coagulación en cascada por disminución de ADAMTS 13. En el epitelio tubular se enlentece la infiltración de células mononucleares, retrasando su reparación. Para limitar el daño en la fase aguda, las células responden con una reprogramación, enlenteciendo su metabolismo, pero esta situación puede extenderse a la fase de recuperación, empeorándolo. Se puede producir una disminución irreversible de los capilares peritubulares que a su vez aumenta la hipoxia y contribuye al daño renal permanente. A veces, también se mantienen activadas vías moleculares que perpetúan la inflamación y producen fibrosis renal.

Hay una susceptibilidad individual según la presencia de polimorfismos de promotores de citoquinas y otras proteínas que puede modificar el resultado de la balanza del daño-reparación.

En la cirugía cardíaca se produce hipoperfusión, a la que se añaden los fármacos utilizados para

la propia insuficiencia cardiaca y los fármacos nefrotóxicos.

Los nefrotóxicos actúan de diferentes maneras. Pueden producir hipoperfusión renal (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del sistema renina-angiotensina) o daño directo sobre glomérulo, túbulo (aminoglucósidos), obstrucción por cristales (sulfamidas, aciclovir, ciprofloxacina) o nefritis tubulointersticial (antibióticos, AINE, inhibidores de la bomba de protones antiepilépticos, diuréticos de asa).

En las sepsis se produce una circulación hiperdinámica, a la que puede sumarse una hipoperfusión, con respuesta inicialmente adaptativa del organismo, pero que induce un círculo daño-reacción. Se liberan citoquinas, hay estasis capilar y coagulación intravascular, alterando el funcionamiento de las células tubulares y de la microcirculación. De forma recíproca en el DRA se producen alteraciones en el reclutamiento de neutrófilos que empeora la respuesta del organismo contra la infección.

A nivel renal, todos estos mecanismos patogénicos alteran la función glomerular o tubular, dando lugar a desequilibrios hidroelectrolíticos. Pero, además del daño local, los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios también inducen daño a distancia en otros órganos. A nivel cardiaco, aumentan la interleucina 1 y el factor alfa de necrosis tumoral, y empeora la función ventricular días después del DRA. A nivel pulmonar, aumentan las citoquinas con actividad proinflamatoria, pero también antiinflamatoria, predominando una u otra según la etiología del DRA, lo que incide en aumentar la permeabilidad alveolar. También se producen alteraciones de la inmunidad que aumentan el riesgo infeccioso.

5. DIAGNÓSTICO

La identificación precoz es el principal reto en el DRA para actuar en etapas tempranas que permitan aún la recuperación. Actualmente, se acepta a nivel mundial el diagnóstico basado en un consenso de criterios sencillos, universalmente reproducibles en la práctica clínica diaria de cualquier hospital, utilizando las cifras de creatinina sérica (Cr_s) y la diuresis.

Este consenso se empezó a desarrollar a partir de 2004, cuando se definieron los criterios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage), para continuar con el desarrollo pediátrico pRIFLE y AKIN (Acute Kidney Injury Network), que se unificaron en 2012 en los criterios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). El consenso de la European Renal Best Practice (ERBP) recomienda utilizar los criterios KDIGO con 3 estadios. La diuresis se valora en bloques separados de 6 horas y se considera Cr_s basal la primera documentada en el ingreso actual y no las cifras históricas. En neonatos discrimina mejor un valor de Cr_s >0,3 mg/dl que porcentajes de aumento (Tabla 1). Es diagnóstico de DRA si se cumple cualquiera de los criterios aislados del estadio 1.

Aunque son muy sencillos de aplicar, estos criterios tienen el inconveniente de que la Cr_s está influida por muchos factores, más en la infancia, y solo aumenta cuando hay pérdida de más del 50% de la masa renal funcionante, por lo que es un indicador tardío de DRA.

Los marcadores bioquímicos de daño renal aún no se utilizan rutinariamente, pero hay grandes expectativas de que faciliten el diagnóstico precoz y la búsqueda de la etiología, sobre todo, utilizados en panel (NGAL, TIMP2,

Tabla 1. Diagnóstico del DRA en niños. Criterios KDIGO modificados por ERBP

Estadio	Un criterio de entre los siguientes
1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de creatinina sérica de 1,5-1,9 veces de la basal (presumiblemente los 7 días previos) • Aumento de creatinina sérica >0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) en 48 h • Diuresis <0,5 ml/kg/h en 6 h (en neonatos de 0,5 a 1 ml/kg/h)
2	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de creatinina sérica de 2 a 2,9 veces de la basal • Diuresis <0,5 ml/kg/h en 2 bloques de 6 h (en neonatos de 0,3 a 0,5 ml/kg/h)
3	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de creatinina sérica de 3 veces de la basal • Aumento de creatinina sérica >4 mg/dl (353 μmol/l). En neonatos >2,5 mg/dl • Diuresis <0,3 ml/kg/hora en 24 h • Anuria >12 h • Inicio de tratamiento renal sustitutivo

IGFBP7, KIM-1, IL 18, piGST, L-FABP). Se validan más fácilmente cuando existe un factor desencadenante abrupto y conocido, como la cirugía cardíaca, y su eficacia varía según la etiología del insulto.

NGAL (*urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) es el marcador más estudiado y prometedor. Es secretado precozmente por las células tubulares distales y colectoras tras la isquemia, estimulando la proliferación de células tubulares y quelando el hierro, que empeora el daño renal. Predice una peor recuperación, sobre todo asociado a elevación de cistatina. Aumenta más en DRA por sepsis que en otras etiologías.

La cistatina sérica puede ser más sensible que la Crs en algunas patologías y tiene la ventaja de no afectarse por la masa muscular. Esto la hace más útil en recién nacidos, pero no hay

acuerdo definitivo sobre si las cifras los 3 primeros días corresponden a las maternas, al igual que la Crs, y existen nomogramas para la cistatina en relación con la edad gestacional y edad posnatal. No hay consenso definitivo respecto a este marcador y aún debe probarse su coste-beneficio.

Las proteínas de parada de ciclo celular se expresan en las células tubulares tras un insulto, limitando la proliferación de células dañadas. Son precoces como NGAL y tienen alta sensibilidad, pero poca especificidad. Están aprobadas para uso clínico conjunto la TIMP-2 (*tissue inhibitor of metalloproteinasa 2*) y la IGFBP7 (*insulin-like growth factor-binding protein 7*). En algunos problemas, como la enfermedad renal crónica, están elevados de base todos los marcadores. La investigación en diferentes contextos de DRA probablemente lleve en un futuro a utilizar esta herramienta.

El concepto empírico de angina renal ideado por Goldstein, en similitud con el dolor precordial que avisa del infarto cardíaco, nos permite predecir los pacientes en riesgo de DRA, intentando adelantarnos al diagnóstico. El índice de angina renal (IRA) se puntúa de 1 a 40, marcando la diferencia el día del ingreso un valor de 8, que es umbral entre un buen pronóstico (o daño reversible) y un fallo renal establecido al tercer día (Tabla 2). Tiene un valor predictivo mayor que la clasificación KDIGO en todos sus estadios, pero sobre todo en el estadio 1 de daño precoz, cuando más interesa discriminar a los pacientes que van a desarrollar DRA. Aún está por confirmar, como parece, si sirve para discriminar la necesidad de infusión de volumen en los pacientes con daño renal reversible (IRA <8) y de restricción hídrica en aquellos que van a mantener el daño renal (IRA >8). Aun sin cifras basales de

Tabla 2. Índice de angina renal (IRA)**a) Riesgo de DRA Puntuación**

Moderado Ingreso en UCI	1
Alto Trasplante renal o de médula ósea	3
Muy alto Intubados + inotrópicos o vasopresores	5

b) Evidencia de DRA

Disminución del ClCr	% sobrecarga de volumen	
Sin cambios	<5%	1
0-25%	≥5%	2
25-50%	≥10%	4
>50%	≥15%	8

Índice de angina renal (IRA) = Riesgo de DRA x evidencia de DRA (puntuaciones de 1 a 40, siendo el valor de 8 el día del ingreso discriminativo para la evolución al tercer día).

Crs del paciente, el IRA se ha mostrado igualmente eficaz cuando se asigna un aclaramiento de creatinina basal por nomogramas de talla para valorar los cambios. Mejora la predicción de daño renal de los marcadores bioquímicos y permite aplicar estos de forma individualizada a pacientes seleccionados, aumentando su eficacia. En estos pacientes se vigila estrechamente la función renal para realizar un diagnóstico clínico temprano y una prevención, claves de un tratamiento más eficaz.

6. PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la situación basal del paciente a nivel general y renal, así como del agente desencadenante y de la duración del DRA. El DRA aumenta 4 veces la mortalidad, la estancia en UCI y la necesidad de asistencia res-

piratoria de forma independiente a la gravedad de la enfermedad de base. Pequeños incrementos de la Crs de 0,3 mg/dl empeoran la evolución del paciente. La mortalidad en pacientes hospitalizados aumenta de forma lineal con los estadios de afectación renal desde el estadio 1, que triplica la mortalidad. En los pacientes que precisan diálisis, el inicio tardío del tratamiento sustitutivo (después de 5 días) supone un aumento de la mortalidad del 50%, mayor cuanto más tardío ha sido el inicio. La mortalidad en niños con DRA grave en UCI es de un 11%.

En el pronóstico del DRA también influye de forma independiente y lineal el porcentaje de sobrecarga hídrica. A largo plazo, hay más estudios en adultos que precisaron tratamiento sustitutivo, continuando hasta un tercio en diálisis. En niños hay menos seguimientos a largo plazo y la recuperación depende de la definición que se utilice: al mes del DRA, el 84% no precisan diálisis, pero solo el 27% tiene un filtrado glomerular normal. En la evolución a 5 años, entre el 14% y el 40% presentan una disminución del filtrado glomerular <90 ml/min, un 10-20% tienen proteinuria y un 3-10%, hipertensión arterial. Dada la gran influencia del DRA como factor pronóstico independiente en la morbilidad y mortalidad, el desarrollo de marcadores tempranos de lesión renal permitirá establecer un tratamiento precoz, actualmente preventivo, que mejore el pronóstico de estos pacientes.

7. VALORACIÓN DEL RIESGO DE DRA

Es importante identificar en todos los niños los factores de riesgo individual para sufrir DRA antes de la exposición a determinados insultos, como la cirugía o la administración

de nefrotóxicos. En la **Tabla 3** se desglosan los más frecuentes. El uso de sistemas de estratificación del riesgo de padecer DRA como el IRA mejora la predicción y facilitan un diagnóstico precoz del DRA.

8. PREVENCIÓN DEL DRA

En los pacientes con riesgo de padecer DRA hay que hacer un seguimiento clínico y analítico, valorando el estado de hidratación, la diuresis, el peso diario, así como la medición de los ni-

veles plasmáticos de iones y Crs. La frecuencia de las determinaciones se individualizará según la evolución y el riesgo. En aquellos de riesgo elevado, la medición de Crs se realizará diariamente, incluso de forma más frecuente si existe exposición a algún otro factor, y se monitorizará la diuresis valorando los riesgos y beneficios de la cateterización vesical.

Se debe evitar el uso de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos como aminoglucósidos y vancomicina, antiviricos, antitumorales e inmunosupresores) y,

Tabla 3. Factores de riesgo de DRA

Factores de riesgo de DRA	
Susceptibilidad	Exposición a insultos
Enfermedad renal crónica	Fármacos
Insuficiencia cardiaca	AINE
Enfermedad hepática	IECA
Antecedente de DRA	ARA-II
Oliguria. Hipovolemia. Hipotensión	Diuréticos
Dificultad de acceso al agua (recién nacidos, lactantes, enfermedad neurológica)	Aminoglucósidos
Diarrea	Contrastes
Síntomas o historia de uropatía obstructiva	Cirugía (especialmente cardiaca)
Síntomas de síndrome nefrítico	Traumatismo
Soporte cardiaco	Quemaduras
Sepsis	
Enfermedad hematológica maligna	
Factores neonatales	
Peso al nacimiento <1500 g	Administración materna de drogas (AINE, antibióticos)
Apgar bajo a los 5 minutos	Intubación al nacimiento
Distrés respiratorio	Fototerapia
Ductus arterioso persistente	Administración de fármacos (AINE, antibióticos, diuréticos)
Cardiopatías congénitas	

DRA: daño renal agudo; **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo; **IECA:** inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; **ARA-II:** antagonistas de los receptores de la angiotensina.

en caso necesario, deberá ajustarse la dosis al filtrado glomerular estimado. En situaciones de diarrea, hipotensión o *shock* se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con IECA y ARA-II, con el objetivo de conseguir un manejo adecuado de la volemia, evitando la hipotensión. Los niños con nefropatía conocida y que tengan un defecto de concentración urinaria evitarán los periodos de ayunas prolongados para los procedimientos quirúrgicos mayores o menores ambulatorios. En caso necesario, deberán ser hidratados por vía intravenosa para disminuir el riesgo de DRA.

La valoración del riesgo individual y el seguimiento clínico y analítico permitirá el reconocimiento precoz del DRA. Una vez diagnosticado, la identificación de la causa, sobre todo si es reversible, y una intervención rápida pueden mejorar el pronóstico de este. Cuando no existe causa aparente o hay historia previa de uropatía obstructiva, se recomienda realizar una ecografía abdominal urgente para valorar la dilatación de la vía urinaria.

8.1. Prevención de la nefropatía por contraste

Es necesario evaluar el riesgo de DRA antes de la administración de contrastes yodados. En los pacientes de riesgo, se valorará la posibilidad de utilizar otras técnicas de imagen, optimizando la indicación de las TAC y angiografías y administrando la menor dosis posible de contraste, a ser posible isoosmolar o de baja osmolaridad. Se ha de efectuar previamente la expansión de volumen con cristaloides (suero salino fisiológico o soluciones balanceadas). No hay evidencia de la utilidad de la administración de N-acetilcisteína, aunque debido a sus escasos efectos secundarios se podría valorar su administración en niños de alto riesgo. Otros

fármacos como el alopurinol son prometedoros. La utilización de técnicas de depuración, como la hemodiálisis intermitente o hemofiltración para la eliminación del medio de contraste, no ha demostrado un beneficio claro y presenta riesgos.

8.2. Prevención del síndrome de lisis tumoral

Cuando existe gran masa tumoral y antes de administrar tratamiento quimio o radioterápico, se recomienda hiperhidratar. Solo en aquellos casos en que se asocie una acidosis metabólica se recomienda también alcalinizar la orina, ya que no existe evidencia de su beneficio y puede tener riesgos potenciales, especialmente si existe hiperfosforemia. En casos de hiperuricemia, valorar el tratamiento con alopurinol o rasburicasa.

9. MANEJO DEL DRA Y DE LAS COMPLICACIONES

No existe un tratamiento específico que consiga interrumpir o revertir el DRA. El tratamiento general es de soporte, con el objetivo de disminuir el daño renal y evitar sus complicaciones logrando un adecuado control metabólico y de nutrición. Pocas veces es posible realizar un tratamiento etiológico y ocasionalmente es necesario el tratamiento quirúrgico.

9.1. Tratamiento conservador

9.1.1. Fármacos nefrotóxicos

Se deben suspender cuando sea posible y utilizar otras alternativas, así como ajustar la dosis al filtrado glomerular estimado en cada situación y monitorizar los niveles.

- **Aminoglucósidos:** utilizar dosis única diaria y monitorizar niveles valle si se utilizan más de 48 horas.
- **Anfotericina B:** utilizar formulaciones lipídicas de anfotericina B en lugar de formulación convencional. Es preferible el uso de azoles o equinocandinas para el tratamiento de las micosis sistémica y parasitosis en lugar de la anfotericina B convencional.

9.1.2. Manejo hemodinámico

En pacientes críticos y en otros de riesgo se recomienda la monitorización hemodinámica para valoración de la volemia. En situación de *shock* se prefiere la reanimación inicial con cristaloides (excepto en el *shock* hemorrágico) y la aplicación de estrategias protocolizadas, junto con el uso apropiado de drogas vasoactivas (dopamina, noradrenalina, terlipresina) para alcanzar objetivos terapéuticos hemodinámicos predefinidos que mejoren la perfusión renal y el transporte de oxígeno a los tejidos. En pacientes sépticos se debe valorar la posible insuficiencia suprarrenal relativa y en casos de *shock* resistente a catecolaminas la indicación de soporte extracorpóreo (ECMO).

9.1.3. Fluidoterapia

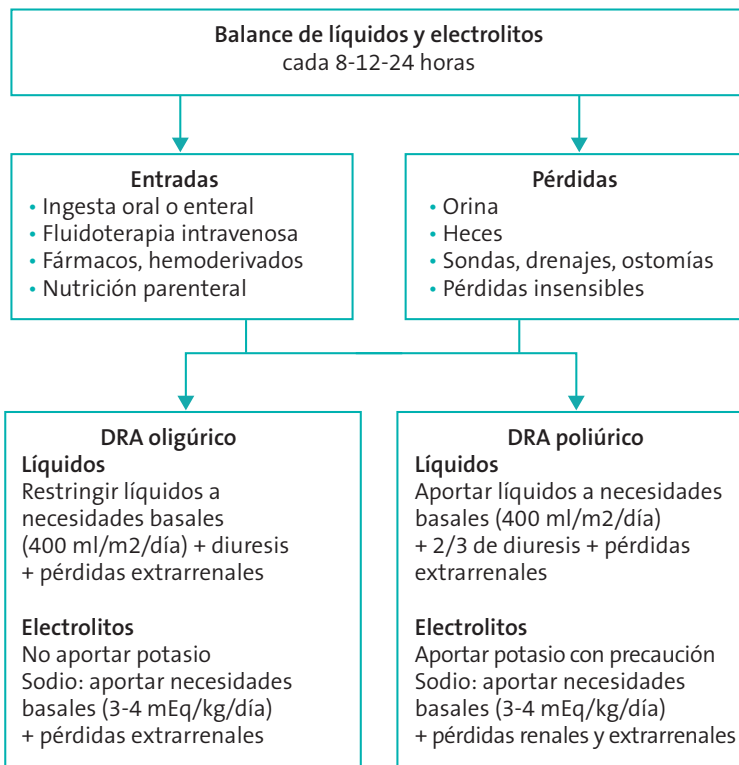
Su objetivo es conseguir un volumen circulante efectivo, evitando la sobrecarga de volumen. Los aportes de líquidos y electrolitos dependen de la situación de la volemia. En caso de deshidratación o *shock*, la fase inicial de rescate consiste en la administración de bolos de soluciones cristaloides balanceadas en los primeros minutos (evitando el uso de coloides sintéticos), seguida por la fase de optimización en que

se valoran las necesidades de líquidos, según la situación clínica en las siguientes horas. Una vez estabilizado el paciente, el objetivo es conseguir un balance neutro o discretamente negativo que continuará en la fase de recuperación. En situación de euvolemia se mantiene un equilibrio entre las entradas y salidas. Cuando existe sobrecarga de volumen, se ajustan las entradas a las pérdidas insensibles para conseguir un balance negativo. En el DRA poliúrico se recomienda reponer dos tercios de la diuresis para evitar perpetuar la poliuria. En general, no es necesaria la administración de suero-terapia, ya que la nutrición y medicación son suficientes o superan las necesidades diarias de líquidos. No existe evidencia de la superioridad de la administración de sueros hipotónicos o isotónicos y el aporte de sodio diario recomendado es de 2-3 mEq/kg cuando hay sobrecarga de volumen, para evitar la hipertensión arterial y retención hidrosalina. La orientación sobre la administración de líquidos y electrolitos durante el DRA se resume en la **Figura 1**.

9.1.4. Diuréticos

La administración sistemática de diuréticos no está indicada en el tratamiento ni en la prevención del DRA. Su utilización juiciosa en situaciones de sobrecarga de volumen e hiperpotasemia facilita el manejo conservador al incrementar la diuresis. Pueden ocasionar hipovolemia, que empeora la perfusión renal y aumenta el daño. Suelen ser necesarias dosis más altas y por vía intravenosa (furosemina, 0,5-1 mg/kg dosis). En pacientes críticos se prefiere la perfusión continua de 0,1-1 mg/kg/h tras el bolo inicial. En caso de resistencia a la acción de los diuréticos, se puede contemplar el bloqueo secuencial de la nefrona, añadiendo hidroclorotiazida y espironolactona por vía oral.

Figura 1. Aporte de líquidos y electrolitos



Las pérdidas extrarrenales de sodio y potasio se estimarán mediante el análisis bioquímico de la orina y otros fluidos.

9.1.5. Teofilina

Está indicada en una dosis única en recién nacidos con asfisia perinatal y riesgo de DRA una hora después del nacimiento (dosis variable en los diferentes ensayos clínicos de 1-8 mg/kg).

9.1.6. Otros fármacos

La dopamina no está indicada en la prevención y el tratamiento del DRA, como tampoco el uso sistemático de fármacos vasodilatado-

res (fenoldopam y péptido natriurético atrial) ni otros fármacos como la N-acetilcisteína, eritropoyetina, factor de crecimiento hepatocitario e IGF-1, ya que no existe evidencia de su beneficio.

Los glucocorticoides, estatinas, inhibidores de la apoptosis, inmunomoduladores, hipotermia terapéutica, estrategias de acondicionamiento previo con isquemia remota no han demostrado eficacia. La dexmedetomidina y la infusión renal de células madre mesenquimales podrían tener algún papel futuro.

9.2. Nutrición

En el DRA, especialmente en niños críticos, hay una situación de estrés con aumento del catabolismo proteico y de los requerimientos energéticos de hasta el 20-30%. Los requerimientos calóricos y proteicos dependen de la edad, la situación clínica, la gravedad del daño renal y el tratamiento sustitutivo. El objetivo es conseguir una nutrición precoz en las primeras 24-48 horas del ingreso, si es posible por vía enteral, con balance metabólico adecuado, ajustando el

volumen de líquidos a la diuresis y la utilización o no de técnicas de reemplazo renal (**Tablas 4 y 5**). En pacientes con tratamiento sustitutivo es preciso tener en cuenta la pérdida proteica y de nutrientes hidrosolubles. En recién nacidos se prefiere la lactancia materna siempre que sea posible, por el menor aporte de potasio y fósforo.

9.3. Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento de las principales complicaciones del DRA se resume en la **Tabla 6**.

Tabla 4. Nutrición en el DRA

Nutrición en el DRA			
	Catabolismo normal	Catabolismo medio	Catabolismo alto
Situación clínica	Nefrotoxicidad	Infecciones	Niños críticos Traumatismos graves Quemaduras Sepsis
Aporte calórico	20 kcal/kg/día	25 kcal/kg/día	30-35 kcal/kg/día
Aporte hidratos de carbono (insulina si es necesario)	20-25%	20-25%	20-25%
Aporte lípidos	30-40%	30-40%	30-40%
Aporte proteico	0,8-1 g/kg/día	1-1,5 g/kg/día	1,5-3 g/kg/día 0-2 años: 2-3 g/kg/día 2-13 años: 1,5-2 g/kg/día >13 años: 1,5 g/kg/día
Otros aportes	No	No	Vitaminas hidrosolubles Folato
Modalidad	Oral	Enteral SNG	Enteral Parenteral
Tratamiento sustitutivo	Excepcional	Posible	Habitual

SNG: sonda nasogástrica.

Los aportes calóricos y proteicos deben adaptarse a la edad del paciente, y ser más elevados cuanto menor es la edad. Se recomienda alcanzar el 100-130% del gasto energético en reposo (kcal/kg/día basales en DRA: <1 año, 53; 1-13 años, 31; >13 años, 21). En tratamiento renal sustitutivo con terapias lentas continuas, es necesario aumentar el aporte de aminoácidos un 10-20%.

Tabla 5. Fórmulas enterales para la nutrición en el DRA

Composición/100 ml	Blemil Plus IRC®	Kindergen®	Renilón 4.0®	Renilón 7.5®
Calorías	100	101	200	200
Proteínas	1,8 g	1,5 g	4 g	7,5 g
Fósforo	25 mg	18,6 mg	2 mg	3 mg
Potasio	35 mg	24 mg	21 mg	22 mg
Edad	Lactantes	Lactantes	>2-3 años	>2-3 años

Se recomienda monitorizar los iones en caso de tratamiento sustitutivo.

Tabla 6. Tratamiento de las complicaciones del DRA

Tratamiento de las complicaciones del DRA	
Complicación	Tratamiento
Hipertensión arterial	Diuréticos: furosemida
Acidosis metabólica	Controlar equilibrio ácido-base Si pH <7,2 aportar bicarbonato oral o IV (1-2 mEq/kg/día, en 3-4 dosis)
Hiperpotasemia	Suspender aporte IV de potasio Disminuir ingesta de potasio Resinas de intercambio iónico (resinsodio o resincalcio) 0,5-1 g/kg (máximo 30 g/dosis) Salbutamol nebulizado 0,15 mg/kg Gluconato cálcico 10% 0,5 ml/kg/dosis IV diluido al medio en 5-10 min Glucosa 0,5-1 g/kg + perfusión de insulina regular 0,1-0,2 U/kg
Hiponatremia	En DRA oligúrico restringir líquidos y valorar diurético En DRA poliúrico estimar y reponer pérdidas de sodio en orina Si clínica neurológica cloruro sódico 3% IV (1-2 ml/kg en 15-30 minutos)
Metabolismo calcio/fósforo	Restringir aportes de fósforo Quelantes del fósforo: carbonato cálcico oral o sevelamer (si hipercalcemia) Si hipocalcemia sintomática gluconato cálcico 10%

9.4. Tratamiento sustitutivo

9.4.1. Inicio de la técnica

Las indicaciones clásicas del tratamiento sustitutivo en el DRA son los síntomas de uremia, sobrecarga de volumen y trastornos electro-líticos graves. Sin embargo, es difícil definir

el momento óptimo para iniciarlo, ya que no existen parámetros objetivos que orienten la decisión. El objetivo es mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos, permitiendo la recuperación del daño renal, y el tratamiento de soporte, evitando nuevos insultos. Se deben sopesar los riesgos propios de la técnica, del acceso vascular y de la anticoagulación.

Actualmente, se tiende al inicio precoz, adelantándose a la aparición de las complicaciones graves del DRA, especialmente la sobrecarga de volumen, expresada en porcentaje y calculada como $([\text{volumen administrado en litros} - \text{volumen eliminado en litros}] / \text{peso al ingreso en kg} \times 100)$. En la **Tabla 7** se definen los criterios orientativos.

9.4.2. Tipo de técnica

La indicación del tipo de técnica depende de los requerimientos y limitaciones del paciente, de la experiencia del personal y de los recursos locales. Es difícil establecer la superioridad de alguna de ellas (**Tabla 8**). El desarrollo técnico

Tabla 7. Indicaciones de inicio del tratamiento renal sustitutivo

Indicaciones de inicio de tratamiento renal sustitutivo
• Oliguria refractaria a tratamiento diurético
• Trastornos metabólicos graves refractarios al tratamiento médico (acidosis metabólica grave, hiperpotasemia, hiper o hiponatremia)
• Sobrecarga de volumen >15-20%
• BUN de 80-100 mg/dl
• Aumento progresivo de la asistencia respiratoria secundario a la sobrecarga de volumen
• Limitación para la nutrición por la restricción hídrica o los trastornos electrolíticos

Tabla 8. Comparación de las técnicas de diálisis

Comparación de las técnicas de depuración extrarrenal			
Técnica	Hemodiálisis intermitente	Diálisis peritoneal	Terapias lentas continuas
Indicación	Hemodinámicamente estables Intoxicaciones	Neonatos y lactantes pequeños SHU	Hemodinámicamente inestables SDMO
Membrana	Sintética semipermeable	Peritoneo	Sintética semipermeable
Mecanismo de diálisis	Difusión	Difusión	Convección/difusión
Continua/ Intermitente	Intermitente	Continua	Continua
Dosis	Diaria	Pases cortos y frecuentes	Flujos de recambios altos
Necesidad de anticoagulación	Sí (heparina)	No	Sí (heparina, citrato)
Requerimientos técnicos	Máquina Acceso vascular Personal entrenado	Sistema manual Cicladora (no imprescindible) Catéter	Máquina Acceso vascular Personal entrenado
Complicaciones	Hipotensión Síndrome de desequilibrio	Malfuncionamiento catéter Peritonitis Hiperglucemia	Coagulación del filtro Sangrado Trastornos electrolíticos
Ventajas	Muy eficaz	Fácil de aplicar Sencilla	Buena tolerancia hemodinámica
Inconvenientes	Requiere personal entrenado	Manejo inadecuado de la sobrecarga de volumen	Requiere personal entrenado

SHU: síndrome hemolítico urémico; SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica

de las terapias lentas continuas en los últimos años ha extendido su utilización y la diálisis peritoneal ha quedado prácticamente relegada al tratamiento de recién nacidos y lactantes pequeños con dificultades de acceso vascular o en DRA secundario a enfermedades renales sin participación de otros órganos.

9.4.3. Criterios de finalización

No existen criterios sobre la retirada de la técnica o cambios en la modalidad, frecuencia o duración. Se debe valorar su retirada cuando la función del riñón se ha recuperado lo suficiente o por la limitación del esfuerzo terapéutico y retirada del soporte vital en el daño multiorgánico. La recuperación espontánea de la diuresis es predictiva de la retirada exitosa de la técnica, aunque no está indicado administrar diuréticos para forzar la diuresis con el objetivo de retirar la técnica.

9.5. Hemodiálisis intermitente (Tabla 9)

Es una técnica rápida y eficaz debido al alto flujo de la sangre y la solución de diálisis. Su principal indicación son pacientes con DRA hemodinámicamente estables e intoxicaciones. La dosis óptima y la frecuencia de utilización en el DRA no están bien determinadas, aunque en gene-

ral se aconsejan sesiones diarias por el estado catabólico de estos pacientes, la sobrecarga de volumen y los frecuentes trastornos electrolíticos. Requiere un acceso vascular similar a las terapias lentas continuas y anticoagulación. Sus principales complicaciones son la hipotensión y el síndrome de desequilibrio electrolítico.

9.6. Diálisis peritoneal (Tabla 10)

Es una técnica de fácil aplicación, bajo coste, mínimo equipo y larga experiencia. Era la técnica de depuración continua más utilizada hasta la década de 1990 en los niños con DRA. Está contraindicada en cirugía abdominal reciente, sepsis de origen abdominal, malformaciones de la pared abdominal y, de forma relativa, en las ostomías. La utilización de catéteres agudos de inserción percutánea y cicladoras automáticas han minimizado los problemas técnicos. Se utilizan ciclos cortos y frecuentes. Las soluciones estándar de diálisis aportan diferentes concentraciones de glucosa, con lactato o bicarbonato. Este último está indicado en recién nacidos y situaciones de hiperlactacidemia y fallo hepático. No requiere anticoagulación y la limitación principal es la dificultad de control de la ultrafiltración y sus principales complicaciones son el malfuncionamiento del catéter y las peritonitis.

Tabla 9. Hemodiálisis intermitente

Parámetros	Hemodiálisis intermitente
Superficie dializador	Igual a superficie corporal del niño
Flujo de sangre	6-8 ml/kg/min
Flujo de diálisis	500 ml/min
Ultrafiltrado	0,2 ml/kg/min
Solución diálisis	Estándar con bicarbonato
Duración sesión	Inicio 2-3 h, después 4 h

Tabla 10. Diálisis peritoneal

Parámetros	Diálisis peritoneal
Solución diálisis	Glucosa 1,5%, 2,30%, 4,25% con lactato Con bicarbonato Icodextrina
Volumen infusión	Iniciar 10-20 ml/kg (300-600 ml/m ²) hasta 800-1200 ml/m ² SC, según tolerancia
Permanencia del ciclo	30-60 min

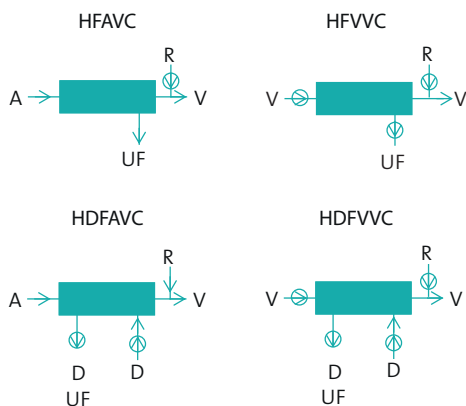
9.7. Terapias lentas continuas (Tabla 11)

Las terapias lentas continuas (TLC) utilizan una nomenclatura por siglas que hace referencia al tipo de técnica empleada y el acceso vascular (Figura 2). En estas técnicas la sangre circula lentamente por un circuito extracorpóreo a través de un filtro con membranas de elevado coeficiente de filtración, que permiten mediante mecanismo de convección tasas elevadas de eliminación de líquidos y solutos. El líquido y los solutos eliminados son repuestos parcialmente por una solución con una composición similar a la del plasma para mantener la homeostasis. En pacientes críticos, se prefieren aquellas soluciones que utilizan bicarbonato como tampón, ya que la sobrecarga de lactato dificulta la medición de este en la sangre del paciente para la monitorización hemodinámica y metabólica y, además, en neonatos y niños con insuficiencia hepática esta sobrecarga no puede ser metabolizada. Cuando la necesidad de depuración es alta, se puede modificar la técnica añadiendo una solución de diálisis a contracorriente a través de la cámara externa del filtro, combinando así el mecanismo convectivo con el de difusión.

Tabla 11. Terapias lentas continuas

Parámetros	Terapias lentas continuas
Superficie del dializador	Igual a superficie corporal del niño
Flujo de sangre	6-9 ml/kg/min
Flujo de diálisis	500-1000 ml/h (2-3 veces el flujo de sangre)
Flujo de recambio	20-30 ml/kg/h Alto recambio >50 ml/kg/h <20% del flujo sangre
Solución de la diálisis	Igual que la de reposición
Solución de la reposición	Con bicarbonato

Figura 2. Terapias lentas continuas



A: arteria; **V:** vena; **UF:** ultrafiltrado; **R:** reposición; **D:** diálisis; **→:** línea de flujo; **⊖:** línea de flujo con bomba
HFAVC: hemofiltración arteriovenosa continua; **HFVVC:** hemofiltración venovenosa continua; **HDFAVC:** hemodiafiltración arteriovenosa continua; **H**

Estas técnicas requieren un acceso vascular (Tabla 12) y anticoagulación (con heparina, o local con citrato). El desarrollo de equipos técnicos de más fácil y cómodo manejo ha hecho que cada vez sea más frecuente su utilización, especialmente gracias a la mejora de los controladores térmicos y a la introducción de monitores más precisos para el control de la ultrafiltración.

Están indicadas en niños con DRA hemodinámicamente inestables. La utilización precoz con un probable efecto inmunomodulador en niños con síndrome de disfunción multiorgánica, sepsis grave y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es controvertida ya que, aunque facilita el manejo clínico, permitiendo un mejor control de la volemia, soporte nutricional y administración de fármacos y hemoderivados, no se ha demostrado que disminuya la mortalidad. La dosis óptima de las TLC de la que depende el aclaramiento de solutos no está bien determinada.

Tabla 12. Accesos vasculares

Tamaño paciente	Acceso vascular
2,5-10 kg	6,5 F 10 cm doble luz
10-20 kg	8 F 15 cm doble luz
>20 kg	10-11 F 20 cm doble luz

Catéteres no tunelizados sin cuff (valorar cambiar tunelizado si no mejora la función renal y se prolonga el tratamiento). Preferencia de colocación en yugular interna derecha. Evitar subclavia y femoral cuando se prevea posibilidad futura de tratamiento sustitutivo prolongado o trasplante renal.

DFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua.

9.8. Tratamiento quirúrgico

En caso de obstrucción del tracto urinario superior es preciso el tratamiento quirúrgico mediante nefrostomía o colocación de un tutor ureteral. Se realizará de forma urgente en caso de pionefrosis, riñón único obstruido u obstrucción alta bilateral.

9.9. Seguimiento

Se recomienda seguimiento del paciente que ha padecido DRA a los 3 meses para evaluar la recuperación del DRA, posible evolución a enfermedad renal crónica o situación de riesgo de padecerla, valorando la presencia de hipertensión arterial y proteinuria. Son grupos de especial riesgo aquellos con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:355-371.
2. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L, Griffin R, Raina R, Neonatal Kidney Collaborative; *et al*. Opti-

mizing the AKI definition during first postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res*. 2019;85:329-338.

3. Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M, Finkelshtein FO, Wald R, Tolwani AJ, *et al*. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43:841-854.
4. Basu RK. Acute kidney injury in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Ann*. 2018;47:e286-e291.
5. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(7):1067-1078.
6. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, *et al*. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int*. 2014; 85(3):659-667.
7. Beltramo F, Dicarlo J, Gruber JB, Taylor T, Totally BR. Renal replacement therapy modalities in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20:e1-e9.
8. Bernardo EO, AT Cruz, Devaraj MPH S, Loftis LL, Arikan AA. Community-acquired Acute Kidney Injury Among Children Seen in the Pediatric Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2018;25:758-768.
9. Brophy PD, Muff-Luett M. Pediatric acute kidney injury: Indications, timing, and choice of modality for renal replacement therapy (RRT). En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pediatric-acute-kidney-injury-aki-indications-timing-and-choice-of-modality-for-kidney-replacement-therapy-krt>
10. Ciccía E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:77-84.

11. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, *et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management, and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4263-4272.
12. Fragasso T, Ricci Z, Goldstein SL. Pediatric Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2018;193:113-126.
13. Godin M, Bouchard J, Mehta RL. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron Clin Pract.* 2013;123:238-245.
14. Hayes W. Stop adding insult to injury-identifying and managing risk factors for the progression of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32:2235-2243.
15. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S; Neonatal Kidney Collaborative (NKC); *et al.* Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(3):184-194.
16. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):59-69.
17. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017;376:11-20.
18. Kwiatkowski DM, Scott M, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:427-439.
19. López-Herce Cid J, Ferrero de la Mano L. Manual de técnicas de depuración extrarrenal aguda en niños. Madrid: Ergón; 2013.
20. Martin JL, Gruszczyk AV, Beach TE, Murphy MP, Saeb-Parsy K. Mitochondrial mechanisms, and therapeutics in ischaemia reperfusion injury. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(7):1167-1174.
21. Ronco C, Ricci Z. Pediatric continuous renal replacement: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2015;41:985-993.
22. Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:589-601.
23. Sethi SK, Bunchman T, Raina R, Kher V. Unique Considerations in Renal Replacement Therapy in Children: Core Curriculum 2014. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):329-345.
24. Sigurjonsdottir VK, Chaturvedi S, Mammen C, Sutherland SM. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr Nephrol.* 2018;33(11):2047-2055.
25. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, *et al.* Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(9):1482-1493.
26. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):213-220.
27. Wald EL, Finer G, McBride ME, Nguyen N, Costello JM, Epting CL. Fluid Management: Pharmacologic and Renal Replacement Therapies. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:S257-S265.
28. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA, *et al.* Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res.* 2017;82:569-573.

Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. Enfermedad renal progresiva

Cristina Aparicio López⁽¹⁾, Carlota Fernández Cambor⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

⁽²⁾ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Aparicio López C, Fernández Cambor C. Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. Enfermedad renal progresiva. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:423-35.



RESUMEN

La nefropatía cicatricial, así como todas aquellas situaciones que suponen una pérdida de parénquima renal, bien sean adquiridas, como nefrectomías por tumores o traumatismos o congénitas, como agenesia renal o displasias renales, van a estar sometidas a un aumento de la presión intraglomerular en las nefronas restantes. Ello condiciona un proceso de hiperfiltración y proteinuria, que puede asociarse a una hipertrofia glomerular y provocar fibrosis tubulointersticial y glomeruloesclerosis, con empeoramiento del daño renal crónico, lo que puede progresar a enfermedad renal terminal.

Existen diversos factores que van a condicionar la progresión de la enfermedad renal. Unos son factores no modificables, como la enfermedad de base, la dotación nefronal, el bajo peso al nacimiento, la raza, el sexo, y otros, modificables, como la hipertensión arterial, la ingesta proteica, la hiperlipemia, la diabetes, la obesidad, la administración de fármacos nefrotóxicos, la anemia y el nivel sociosanitario y estilo de vida.

Por ello, todos los pacientes que padecen algún tipo de enfermedad que condiciona pérdida de parénquima renal deben ser diagnosticados y evaluados de forma periódica, con el fin de evitar, o tratar, aquellos factores que puedan provocar una progresión más rápida a enfermedad renal terminal.

Follow-up of the child with loss renal parenchyma and cicatricial nephropathy. Progressive kidney disease

ABSTRACT

Cicatricial nephropathy as well as all those situations that involve a loss of renal parenchyma, whether acquired as nephrectomies due to tumors or trauma or congenital such as renal agenesis or renal dysplasia, will be subject to an increase in intraglomerular pressure in the remaining nephrons. It conditions a process of hyperfiltration and proteinuria, which can be associated with glomerular hypertrophy and cause tubulointerstitial fibrosis and glomerulosclerosis with worsening chronic kidney damage that can progress to end-stage kidney disease.

There are several factors that will condition the progression of kidney disease: Some are non-modifiable factors such as the underlying disease, nephron endowment, low birth weight, race, sex, and others are modifiable such as hypertension blood pressure, protein intake, hyperlipidemia, diabetes, obesity, administration of nephrotoxic drugs, anemia, and social and health status and lifestyle.

For this reason, all patients suffering from some type of disease that causes loss of renal parenchyma must be diagnosed and evaluated periodically in order to avoid or treat those factors that may cause a more rapid progression to end-stage renal disease.

1. INTRODUCCIÓN

La nefropatía cicatricial (NC) define la presencia de cicatrices renales, focales o difusas, secundarias a un daño irreversible del parénquima renal, lo que se corresponde con zonas de hipocaptación en la gammagrafía con Tc99 (en caso de pielonefritis cuando se haya superado la fase aguda del episodio).

El término nefropatía cicatricial engloba distintas entidades clínicas: las cicatrices posnatales secundarias a infección urinaria asociada o no a reflujo vesicoureteral (RVU) y las cicatrices prenatales en ausencia de infección que representan un grado variable de hipoplasia-displasia renal.

La NC y otras patologías renales estructurales, tanto congénitas como adquiridas, condicionan una situación de pérdida de masa renal. Según

la hipótesis de Brenner, una reducción crítica en la masa renal funcionante, independientemente de la enfermedad renal de base que la cause, se traduce en un aumento de la presión intraglomerular en la nefronas restantes, lo que conduce a un proceso de hiperfiltración y proteinuria, que puede asociarse a un aumento del tamaño (hipertrofia) glomerular y, a través de mecanismos inflamatorios, provocar fibrosis tubulointerstitial y glomerulosclerosis, con empeoramiento del daño renal crónico que puede progresar hasta una situación de enfermedad renal terminal.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En España, la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) no terminal (estadios 2-5 sin tratamiento sustitutivo), según los datos del registro español pediátrico (REPIR II), es de 7,27 por mi-

llón de población pediátrica (pmpp), con una prevalencia de 128 pmpp. La incidencia en distintos registros europeos es similar (entre 7 y 10 pmpp).

La causa más frecuente de ERC en la edad pediátrica son las malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT, por sus siglas en inglés), que a su vez constituyen aproximadamente el 20-30% del total de las anomalías congénitas identificadas en el periodo neonatal.

La nefropatía cicatricial se desarrolla después de una pielonefritis aguda en un 25-57% de los casos y es la causa de entrada en tratamiento sustitutivo del 2-20% de los niños según registros europeos y norteamericanos.

3. ETIOPATOGENIA

3.1. Nefropatía cicatricial

3.1.1. Nefropatía cicatricial congénita

Se debe a anomalías del desarrollo embrionario renal, que dan lugar tanto a alteración de la morfología ureterovesical (obstrucción o reflujo) como del parénquima renal (displasia, hipoplasia, agenesia renal, displasias quísticas), en muchos casos asociado a reflujo vesicoureteral de alto grado.

La patogenia de estas alteraciones es multifactorial (factores ambientales y genéticos). Se han implicado varios factores en la patogenia de las malformaciones renales, asociadas en muchas ocasiones a otras malformaciones congénitas no renales y síndromes polimalformativos. Es más frecuente en varones y los factores ambientales incluyen la exposición a agentes teratogénicos y nutricionales.

3.1.2. Nefropatía cicatricial adquirida

Entre los factores implicados en la formación de cicatrices en la etapa posnatal destacan:

- **Reflujo vesicoureteral (RVU):** las cicatrices renales están asociadas al RVU. Diferentes estudios indican que el 30-60% de los pacientes ya tienen cicatrices renales al diagnóstico del RVU. Factores predisponentes:

- Grado del reflujo vesicoureteral (RVU): aunque la ausencia de reflujo no excluye la existencia de cicatrices, sí que parece existir una relación entre el grado de RVU y la presencia de cicatrices. Aproximadamente la mitad de los niños que padecen una ITU y tiene RVU de grado igual o superior a III desarrollan cicatrices, frente <20% en niños con RVU inferior o igual a grado II.

- Reflujo intrarrenal (reflujo a sistemas colectores).

- **Infecciones urinarias (ITU):** el riesgo de cicatriz depende, entre otros factores, de las características del germen (capacidad de adherencia, resistencia al efecto bactericida del suero, antígeno H, antígeno K...) y del número de pielonefritis. Existen evidencias, pero con datos contradictorios, en relación con la edad del paciente y al retraso del inicio del tratamiento como factores de riesgo de NC.

- **Factores dependientes del huésped:** (genotipo para el gen *ECA*, grado de respuesta inmune, nivel de expresión de la óxido nítrico sintetasa y niveles de óxido nítrico a nivel glomerular y tubular, nivel de citoquinas,

grado de expresión de COX-2 a nivel tubulointersticial...).

la sobreestimulación de los receptores mineralocorticoides se traduce en un aumento de la remodelación vascular y la fibrosis.

3.2. Progresión del daño renal secundario a pérdida de masa renal

Sea cual sea la patología que ocasione una pérdida significativa de masa renal (NC, nefrectomía...) se activan una serie de factores que contribuyen a la progresión del daño renal, entre los que destacan:

- **Daño directo del endotelio glomerular** por aumento de la presión.
- **Inflamación tubulointersticial y fibrogénesis:** mediada por liberación de citoquinas, sustancias proinflamatorias, factores de crecimiento y fibroblastos con infiltración de macrófagos y linfocitos T en el túbulo e intersticio, lo que conduce a un aumento de síntesis de matriz y fibrosis tubulointersticial.
- **Pérdida de podocitos y alteración en su estructura y función,** con el consiguiente aumento de proteinuria.
- **Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** la angiotensina II se une a sus receptores tipo 1 y genera factores profibróticos y distintos factores de crecimiento. Así mismo, la angiotensina II, a través de la estimulación de receptores de factor de crecimiento epidérmico presentes en las nefronas, promueve la producción de colágeno y la proliferación celular. La angiotensina II también contribuye a la liberación de citoquinas y al reclutamiento de células inflamatorias a nivel tubulointersticial. Por otro lado, existe evidencia de que el exceso de aldosterona y

- **Prostaglandinas:** aumentadas a nivel glomerular, como mecanismo adaptativo (ya que por su efecto dilatador contribuyen a mantener el filtrado glomerular), provocan un aumento en la secreción de renina y aumentan la producción de matriz extracelular.
- **Óxido nítrico:** es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa, una de cuyas tres isoformas (iNOS) tiene aumentada su expresión a nivel glomerular y tubular. En los pacientes con NC, el óxido nítrico favorece la apoptosis, activa los macrófagos y aumenta la producción de matriz extracelular.
- **Acúmulo de amonio:** el aumento de este puede activar directamente el complemento y contribuir al daño tubulointersticial.

4. FACTORES QUE CONDICIONAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

4.1. Factores no modificables

- **Enfermedad de base:** es uno de los factores que más influyen en la progresión espontánea de la lesión renal, lo que sugiere mecanismos patogénicos específicos de cada enfermedad. Las nefropatías glomerulares y la nefropatía diabética presentan más rápida progresión de la enfermedad renal.
- **Dotación nefronal:** como ya hemos comentado y según la teoría de la hiperfiltración de Brenner, la reducción de la masa nefronal condiciona gran sobrecarga funcional de las

nefronas restantes, que se verán sometidas a un estado de permanente hiperfiltración en un intento de mantener la función renal. Estos cambios inicialmente beneficiosos pueden condicionar a la larga un deterioro de la función renal. Los niños y adultos con riñón único funcional y sin otros factores de riesgo añadidos pueden mantener función renal normal sin proteinuria ni HTA, aunque a largo plazo el desarrollo de ERC, así como de HTA y microalbuminuria, está aumentado, lo que sugiere la existencia de un nivel umbral de reducción de la masa renal para el empeoramiento progresivo de la función renal.

- **Bajo peso al nacimiento:** el bajo peso al nacimiento determina una menor masa nefronal, y por ello una menor superficie de filtración; la hipertensión glomerular compensadora y el incremento de la presión arterial, para mantener la natriuria y volemia estable, ocasionan mayor daño renal.
- **Filtrado glomerular inicial:** a menor FG inicial mayor progresión de la ERC.
- **Raza:** en niños afroamericanos es más frecuente que en la población caucásica la presencia del genotipo de riesgo *APLO1*, que se asocia de forma particular con un riesgo incrementado de desarrollo de patología glomerular: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- **Sexo:** algunos estudios sugieren que los pacientes varones tienen un deterioro más rápido de la función renal.
- **Edad:** en niños con patología glomerular, a mayor edad, mayor velocidad de progresión.

4.2. Factores modificables

- **Fármacos nefrotóxicos:** los enfermos con ERC son más susceptibles a la nefrotoxicidad de fármacos y medios de contraste intravenosos. Los aminoglucósidos pueden causar deterioro de función renal y su riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuanto más prolongado sea el tratamiento, mayor la dosis total, más frecuentes los intervalos y cuando existe hipovolemia o disfunción hepática asociada. Los AINE empeoran la función renal por fracaso renal agudo vasomotor, sobre todo si existe tratamiento diurético asociado, disminución de volumen, insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico.
- **Hipertensión arterial (HTA):** la HTA, fundamentalmente la elevación de la presión arterial sistólica se asocia a un deterioro más rápido de la función renal. La pérdida del ritmo circadiano y la mayor variabilidad intrínseca de la PA, evaluadas mediante monitorización de PA ambulatoria, se han relacionado con el daño en órganos diana.
- **Proteinuria:** es, junto a la HTA, un factor de riesgo independiente para la progresión del daño renal; incluso con FG normal, la proteinuria persistente y masiva constituye un factor de riesgo para la progresión del daño renal.
- **Ingesta proteica:** las dietas hiperproteicas mantienen un estado continuo de hiperfiltración glomerular que favorece el deterioro de la función renal. Tras la ingesta de proteínas hay un aumento del flujo plasmático y del filtrado glomerular secundario al descenso de las resistencias vasculares renales.

- **Hiperlipemia:** los niveles sanguíneos elevados de lípidos aceleran el desarrollo de aterosclerosis y promueven la progresión del daño renal, aumentando la proteinuria y el daño tubulointersticial, a través de distintos mecanismos, incluyendo la inducción del estrés oxidativo. En adultos se ha objetivado una correlación entre niveles altos de colesterol y triglicéridos y pérdida acelerada de FG.
- **Diabetes:** la hiperfiltración glomerular ya presente en el primer estadio de la nefropatía diabética condiciona la aparición de albuminuria. El inadecuado control metabólico de la diabetes incrementa la progresión de la lesión renal.
- **Obesidad:** constituye un factor de riesgo tanto de daño renal como de progresión de este. Su mecanismo patogénico es multifactorial y, como sabemos, se asocia frecuentemente con HTA, resistencia a la insulina e hiperglucemia.
- **Anemia:** la hipoxia tisular incrementa la producción de sustancias profibróticas y matriz extracelular.
- **Nivel socio sanitario y estilo de vida:** los pacientes de bajo nivel socio sanitario tienen una evolución más rápida de la pérdida de función. Por otro lado, el actual estilo de vida de los países más desarrollados (sedentarismo, dietas hiperproteicas y ricas en grasas, obesidad...) condiciona un incremento de los factores de riesgo cardiovascular, que influyen negativamente en la progresión de la enfermedad renal.
- **Otros:** tabaquismo, hipoalbuminemia, alteración en el metabolismo fosfocálcico

(hiperfosforemia, déficit de 25-OH vitamina D, aumento de FGF-23), hiperuricemia y acidosis metabólica.

5. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes con pérdida de parénquima renal, independientemente de la causa, congénita o adquirida, y especialmente los que tiene afectación bilateral tienen un riesgo aumentado de desarrollar ERC. Todo niño que presente NC asociada o no a reflujo vesicoureteral, así como todos aquellos pacientes con pérdida de masa nefronal, deben seguir revisiones rutinarias que incluyan la evaluación de la función renal, parámetros de crecimiento y control de la presión arterial (PA).

Estos controles incluirán:

- Exploración clínica: peso, talla y control de la PA.
- Estudios de laboratorio:
 - Detección y tratamiento de infección urinaria precoz (sedimento urinario, urocultivo si clínica de infección urinaria).
 - Creatinina sérica y estimación del FG con fórmulas basadas en la creatinina sérica. En circunstancias en que la estimación del FG por creatinina sea poco valorable (por ejemplo, disminución de masa muscular), se recomienda realizar su determinación con fórmulas basadas en cistatina C.
 - Proteinuria/albuminuria: dado que la proteinuria es un indicador importan-

te de daño renal, se debe monitorizar y cuantificar. Los valores que definen proteinuria y microalbuminuria en niños dependen no solo de la edad, sino también de la guía consultada. En general, en el niño se utiliza el índice proteína/creatinina (mg/mg) en orina de una micción (preferiblemente la primera orina de la mañana), excepto en niños con diabetes de inicio pospuberal y de más de 5 años de evolución, en los que se aconseja (como en adultos) la detección de microalbuminuria/creatinina (mg/g). Los valores de referencia de proteinuria en niños se recogen en la **Tabla 1**. Se considerará significativa y expresión de lesión renal la presencia de concentraciones superiores a estos valores de referencia en dos o más ocasiones durante un periodo igual o superior a 3 meses, excluyendo la proteinuria ortostática.

– Otros marcadores precoces de disfunción renal incluyen:

- Cociente NAG/creatinina en orina: la NAG (enzima característica de las células tubulares proximales renales) aparece en situaciones normales en pequeñas cantidades en orina, y cuando existe agresión tubular sus niveles urinarios se incrementan. Los valores normales del cociente NAG/creatinina se recogen en la **Tabla 2**.
- Manejo renal del agua, estudiado mediante la prueba de concentración renal y la cuantificación del volumen urinario corregido por 100 ml de FG. Estos parámetros son los primeros que se afectan y los últimos que se recuperan.

Tabla 1. Valores de referencia para la definición de proteinuria en niños según distintas sociedades científicas

	Cociente concentración proteína/creatinina en orina de micción
PARADE	6 meses-2 años: >0,5 mg/mg >2 años: >0,2 mg/mg
KDOQI	>200 mg/g Cr
CARI	<2 años: >50 mg/mmol >2 años: >20-25 mg/mmol

Cr: creatinina.

Tabla 2. Valores normales del cociente NAG: creatinina en orina a partir del primer año de vida

Edad	Límite superior de la normalidad
1-2 años	11 U/g
2-6 años	9,8 U/g
>6 años	6,6 U/g

- Recientemente se ha empezado a considerar que el receptor soluble de la uroquinasa (suPAR), marcador de activación inmune involucrado en la patogénesis de la glomeruloesclerosis, puede ser un marcador precoz de riesgo de deterioro de la función renal.
- Pruebas de imagen:
 - La ecografía renal, aunque no detecta todas las cicatrices renales y no cuantifica la función renal, es el método de imagen inicial preferido por su disponibilidad, bajo coste y la ausencia de radiación. Tiene menos sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de NC, pero es muy útil para el diagnóstico y seguimiento de patologías estructurales y seguimiento del crecimiento renal. La gammagrafía renal realizada con ácido dimercaptosuccínico

marcado con Tc99m (DMSA) es el método de elección, ya que es superior a la ecografía en detectar anomalías corticales y además se puede calcular la función renal diferencial entre ambos riñones. Es más cara y no hay disponibilidad universal.

La **periodicidad** con que se deben realizar los estudios reseñados dependerá de distintos factores:

- Edad: la pérdida de función renal no es lineal, sino que se deteriora más rápidamente al final de la infancia y pubertad.
- Proteinuria y FG: a mayor proteinuria y menor FG, la velocidad de progresión de la ERC será mayor y estos pacientes requerirán también monitorización más frecuente.
- Enfermedad de base: mayor rapidez de deterioro en enfermedades glomerulares.
- Presencia de otros factores de comorbilidad: HTA, sobrepeso o malnutrición, diabetes, anemia o alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, entre otros.

6. TRATAMIENTO: MEDIDAS PARA PREVENIR O ENLENTECER LA PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL

Las estrategias para frenar o enlenteceer el deterioro de la función renal requieren un abordaje múltiple, dirigido hacia la causa que generó la enfermedad, al control de los mecanismos desencadenados como consecuencia del evento inicial, y que persisten una vez que la causa ha desaparecido, y hacia los mecanismos ex-

trarrenales que modifican la evolución de la lesión renal. Las estrategias para enlenteceer la progresión renal tienen impacto en la duración y la calidad de vida.

6.1. Tratamiento etiológico de la enfermedad de base

En el caso de la NC, la corrección de la uropatía obstructiva o el reflujo vesicoureteral de alto grado. Las indicaciones para realizar cistografía tras infecciones urinarias o en dilataciones de la vía urinaria se discuten en el capítulo correspondiente.

6.2. Medidas de protección de daño renal agudo

- Ajuste y monitorización de niveles de fármacos según el FG (en pacientes malnutridos o con pérdida de masa muscular ajustar la dosis de fármacos en base a FG estimado por creatinina C).
- Limitar el uso de fármacos nefrotóxicos.
- Infecciones de orina: prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones urinarias febriles, tal como se indica en el capítulo correspondiente.
- En situaciones de riesgo de deshidratación o hipovolemia, suspender temporalmente el tratamiento con IECA, ARA-II y diuréticos.
- Aplicar medidas de renoprotección cuando se realicen pruebas diagnósticas con contrastes yodados en niños con FG <60 ml/min/1,73 m².
- Evitar el uso de gadolinio en niños <1-2 años o si FG <30 ml/min/1,73 m².

6.3. Medidas específicas para enlentecer la progresión del daño renal

6.3.1. Tratamiento de la HTA

En adultos, numerosos estudios han confirmado que la HTA es un factor de riesgo independiente para la progresión del daño renal crónico y que el tratamiento de esta enlentece la progresión de la enfermedad renal, por lo que el tratamiento antihipertensivo es más eficaz en los pacientes con mayor proteinuria.

En niños, el estudio ESCAPE (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE inhibition on the Progresión of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients) comparó dos grupos de pacientes pediátricos en tratamiento con IECA (6 mg/m²/día), posteriormente aleatorizados en dos grupos, uno de ellos con intensificación del control de la PA (por debajo de p50 en MAPA) con la asociación de otro fármaco antihipertensivo. En un periodo de 5 años de seguimiento y para pacientes con hipoplasia-displasia y glomerulopatía, el control más estricto de la PA logró una reducción en el riesgo de progresión de un 35%. El efecto de renoprotección con la intensificación del control de la PA fue mayor en niños con HTA, proteinuria significativa y FG inicial <45 ml/min/1,73 m².

Con estos datos, la Sociedad Europea de Hipertensión y las guía K/DOQI aconsejan mantener la PA por debajo del p50 para la edad, el sexo y la talla en niños con nefropatía crónica y proteinuria, y por debajo de p75 en niños con ERC y ausencia de proteinuria (a menos que alcanzar estos rangos se limite por síntomas o signos de hipotensión). El fármaco de primera elección será un bloqueante del sistema renina-angio-

tensina (IECA o ARA-II), independientemente de que exista o no proteinuria. Conviene recordar que estos fármacos están contraindicados si existe estenosis de la arteria renal bilateral o en riñón único y en coartación de aorta, así como en el embarazo.

Cuando se administran estos fármacos, se aconseja realizar controles periódicos de creatinina y potasio, no utilizar concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos y suspender su uso temporalmente ante procesos intercurrentes agudos que cursen con riesgo de deshidratación o hipovolemia.

En el caso de que fuera necesario combinar otro fármaco para lograr el adecuado control de la PA, los bloqueantes de los canales del calcio o los diuréticos constituyen las opciones más adecuadas.

Además del tratamiento farmacológico, en el tratamiento de la HTA es fundamental cumplir las medidas generales como dieta saludable, cambios en el estilo de vida y ejercicio físico moderado.

6.3.2. Tratamiento de la proteinuria

En estudios en adultos (MDR Study Group) la proteinuria se mostró como un importante factor de riesgo independiente en la progresión del daño renal. En pacientes pediátricos, el Chronic Kidney Disease Study (CKiD) confirmó que la proteinuria es un factor de riesgo independiente de progresión de ERC de etiología glomerular y no glomerular.

En adultos, distintos estudios en patología diabética y no diabética muestran que la reduc-

ción de la proteinuria se correlaciona con un enlentecimiento de la pérdida de FG. Aunque el control de la PA tiene por sí mismo efecto antiproteinúrico, como se ha comprobado en distintos ensayos en adultos, los fármacos que inhiben el eje renina-angiotensina tienen un efecto antiproteinúrico un 30-40% superior (en patología renal diabética y no diabética) y además disminuyen la presión intraglomerular y la liberación local de citoquinas y activación inflamatoria; son, por tanto, los fármacos de elección para el control de la proteinuria.

En modelos animales, el bloqueo de la aldosterona con su antagonista, la espironolactona, disminuye la progresión de la fibrosis renal, y en estudios clínicos, los antagonistas de la aldosterona disminuyen la proteinuria cuando se asocian a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

6.4. Otras medidas

6.4.1. Intervenciones dietéticas

- **Restricción proteica:** no son recomendables dietas con restricción proteica, ya que en niños pueden interferir con el crecimiento. La ingesta de proteínas debe ser la apropiada para su edad, evitando las dietas hiperproteicas, frecuentes en nuestro medio.
- **Control de la hiperlipemia:** en adultos con ERC, la terapia con estatinas reduce la morbimortalidad cardiovascular y en algún estudio muestran un efecto renoprotector, con disminución de la proteinuria. No se ha evaluado su eficacia renoprotectora en niños.

6.4.2. Otras intervenciones no dietéticas:

Estudios en adultos demuestran que el inicio precoz de tratamiento con eritropoyetina en pacientes con ERC y anemia leve o moderada enlentece la progresión. Así mismo, distintos estudios demuestran efecto antiproteinúrico de la vitamina D y sus análogos o que la corrección de la hiperuricemia con alopurinol en pacientes con ERC mejora su evolución.

Sin embargo, en la población pediátrica no hay datos que avalen que la corrección de ninguno de estos factores enlentezca la progresión, aunque su corrección forma parte del tratamiento de la ERC y deben aplicarse.

7. COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CICATRICAL

La nefropatía cicatricial se puede asociar a medio y largo plazo con complicaciones: HTA, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal y problemas durante el embarazo.

7.1. Hipertensión arterial

Existe una estrecha relación entre la nefropatía cicatricial y la HTA, especialmente en niños con nefropatía grave o bilateral, aunque no se puede excluir en cicatrices pequeñas leves o unilaterales. Se estima que la presencia de HTA en niños con nefropatía cicatricial es del 10% (entre el 0 y el 38%). El rango de edad más susceptible de desarrollar HTA es entre los 5 y los 30 años.

El hallazgo frecuente de niveles elevados de actividad de renina plasmática, así como la ausencia del descenso de estos niveles con la edad, como ocurre con los sujetos normales, ha

llevado a implicar al eje renina-angiotensina en la génesis de la HTA y a utilizar la determinación de ARP como posible marcador pronóstico, aunque no está bien establecida esta relación y en la práctica no se dispone de ningún marcador que discrimine con seguridad qué niños van a desarrollar HTA. Se recomienda realizar controles periódicos de TA cada 6 meses en los pacientes con nefropatía grave o bilateral y cada año en la leve o unilateral.

La HTA de la NC puede ser de fácil control o cursar como una HTA maligna. Los pacientes con afectación bilateral, bien atrófica o hipoplasia renal segmentaria (Ask-Upmark), tienen más riesgo de desarrollar HTA y de que esta sea más grave.

Para algunos autores, la gravedad de la HTA y su repercusión en la función renal es incluso mayor si la HTA se presenta de forma silente. La nefrectomía de un riñón atrófico no garantiza la resolución de la HTA.

7.2. Proteinuria y deterioro del filtrado glomerular

El deterioro de la función renal se suele relacionar con la extensión de las cicatrices parenquimatosas y, por tanto, es mayor en la NC bilateral y grave. La pérdida progresiva de la función renal está casi siempre asociada a proteinuria progresiva y, en el 90-100% de los casos, a lesiones glomerulares en las áreas no cicatriciales del parénquima renal del tipo hipertrofia glomerular o esclerosis segmentaria y focal, con o sin hialinosis. La presencia de HTA aumenta el riesgo de progresión de la ERC.

Los estudios de registros nacionales de ERC de diferentes países ponen de manifiesto que la

política activa de tratamiento de la ITU y del RVU no se acompaña de una reducción importante de la incidencia de IRT atribuida a NC. La progresión del daño renal depende de la gravedad de las lesiones al diagnóstico y parece ser independiente de la precocidad de este y del tratamiento instaurado.

El tratamiento durante el embarazo con IECA y ARA-II está asociado con hiperplasia yuxtarglomerular, alteración de la diferenciación de los túbulos contorneados proximales y aumento de fibrosis cortical y medular renal en el feto, por lo que se debe suspender en el embarazo.

La mujer con NC debe planificar su embarazo y realizar seguimiento conjunto por obstetra y nefrólogo.

Actualmente, es difícil predecir la evolución de la función renal, pero algunos estudios en lactantes <1 año indican que valores de creatinina >0,6 mg/dl al diagnóstico de la NC son el factor pronóstico más significativo de evolución a IRC establecida. El aclaramiento de creatinina <40 ml/min/1,73 m² y el cociente proteinuria/creatinina urinaria >0,8 se consideran factores de riesgo para progresión a IRT.

7.3. Nefropatía cicatricial y complicaciones durante el embarazo

El embarazo en mujeres con NC se ha relacionado con mayor frecuencia que en la población general a complicaciones maternas y fetales.

Entre las primeras se encuentran la PNA, la HTA, la preeclampsia y el deterioro de la función renal, complicaciones más frecuentes en mujeres con NC bilateral y deterioro de la función renal.

Entre las segundas, están el aborto, la muerte fetal, la prematuridad, el bajo peso al nacer y el *exitus* durante el periodo perinatal.

La infección de orina es responsable de una significativa morbilidad en mujeres embarazadas con NC, sobre todo en las que tienen antecedentes de infección de orina recurrente.

NOTA

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón Gamero M. Progresión del fallo renal En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*, 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. p. 671-682.
2. Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccó V, Paglialonga F, Leoni A, *et al.* No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy. Report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2525-2530.
3. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert I, Levey AS, Parving HH, *et al.* Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617-622.
4. García Nieto VM, Afonso Coderch M, García Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández González MJ, Luis Yanes MI. Índices de calidad y eficiencia diagnóstica de varios marcadores de función renal para detectar la pérdida de parénquima en la edad pediátrica. *Nefrología*. 2012; 32(4):486-493.
5. Kim S, Chang Y, Rae Lee Y, Jung HS, Youl Hyun Y, Lee K, *et al.* Solitary kidney and risk of chronic kidney disease. *Eur J Epidemiol*. 2019: 34:879-888.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, *et al.* Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:1719-1742.
7. McArdle Z, Schreuder MF, Moritz KM, Denton KM, Singh R. Physiology and pathophysiology of compensatory adaptations of a solitary functioning kidney. *Front Physiol*. 2020:11:725.
8. Medeiros M, Patiño M, Herrera Arellano EA, Sosa García JJ, Vargas A, Valverde Rosas S, *et al.* Uso de antagonistas de aldosterona para detener la progresión de la enfermedad renal: de las bases fisiológicas a la aplicación clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(3):137-141.
9. Montañés Bermúdez R, Gracia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during de diagnosis and follow up of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011;31(3):331-345.
10. Navarro Torres M, Fernández Cambor C. Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo. En: Hernando Avendaño I. *Nefrología Clínica*. 3.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 618-624.
11. Navarro M, Espinosa I, Fernández C. Nefropatía cicatricial. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*, 2.ª

- edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. p. 535-543.
12. Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek S, Anarat A, *et al.* Association of serum soluble urokinase receptor levels with progression of kidney disease in children. *JAMA Pediatr.* 2017;171 (11):e172914.
13. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:595-604
14. Shaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1579-1588.
15. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, *et al.* Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2172-2179.
16. Valenciano B, Espinosa I. Nefropatía cicatricial. En: Antón M, Rodríguez ML. *Nefrología pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 227-231.
17. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, *et al.* Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int.* 2012;82(7):919-926.
18. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, *et al.* Strict blood pressure control and renal failure progression in children. The ESCAPE Trial Group. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1639-1650.

Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento

Carlota Fernández Cambor, Marta Melgosa Hijosa
Unidad de Nefrología Infantil. Hospital Infantil La Paz. Madrid

Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediátr.* 2022;1:437-57.



RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un síndrome clínico definido por un daño renal irreversible y progresivo. Su aparición en la infancia añade características especiales y particulares dada su repercusión en el crecimiento y desarrollo cognitivo y en la calidad de vida, con un fuerte impacto social y familiar.

Son muy escasos los datos epidemiológicos en edad pediátrica. Las anomalías estructurales son la causa más frecuente y hay un predominio en varones. Su definición y clasificación en estadios se extrapolan a partir de las guías de adultos, con algunas modificaciones. Su evolución natural es progresiva hacia la pérdida total de la función renal, lo que haría necesario el tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante) en los estadios finales. Las medidas encaminadas a frenar lo máximo posible la progresión de la enfermedad renal serán revisadas en otro protocolo.

El manejo de la ERC debe contemplar múltiples aspectos. En primer lugar, habrá que intentar corregir las consecuencias de la disminución del filtrado glomerular, normalizando el metabolismo hidroelectrolítico y el equilibrio ácido base, corrigiendo la anemia y normalizando las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la ERC. Será fundamental también conseguir un adecuado manejo nutricional y optimizar el crecimiento y el desarrollo psicomotor y establecer desde edades precoces medidas encaminadas a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por último, no podemos olvidarnos de los aspectos psicosociales, fundamentales en el manejo del niño con ERC y uno de los principales determinantes de su calidad de vida.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, infancia, epidemiología, anemia, acidosis, enfermedad mineral ósea asociada a ERC, malnutrición, retraso de crecimiento.

Chronic kidney disease (CKD) in childhood: diagnosis and treatment

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a clinical syndrome defined by irreversible and progressive kidney damage. Its appearance in childhood adds special and particular characteristics given its impact on growth and cognitive development and quality of life, with a strong social and family impact.

Epidemiological data in paediatric age are very scarce. Structural abnormalities are the most frequent cause and there is a predominance in males. Their definition and classification in stages are extrapolated from adult guidelines with some modifications. Its natural evolution is progressive towards the total loss of renal function, which would make necessary dialysis or transplant in the final stages. Measures to slow down as much as possible the progression of the renal disease will be reviewed in another protocol.

The management of CKD should consider multiple aspects. Firstly, it will be necessary to try to correct the consequences of the decrease in glomerular filtration rate, normalizing the hydroelectrolytic metabolism and the acid-base balance, correcting anaemia and managing chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD). It will also be essential to achieve an adequate nutritional management, to optimize growth and psychomotor development and to establish from early ages measures aimed at reducing the risk of cardiovascular disease. Finally, we cannot forget the psychosocial aspects, which are fundamental in the management of children with CKD and one of the main determinants of their quality of life.

Key words: chronic renal disease, childhood, epidemiology, anaemia, acidosis, bone mineral disease associated with CKD, malnutrition, growth retardation.

1. DEFINICIÓN

Según las guías KDIGO de 2012, para poder diagnosticar una enfermedad renal crónica (ERC), un paciente debe cumplir los siguientes criterios durante un periodo >3 meses:

- Filtrado glomerular (FG) disminuido (<60 ml/min/1,73 m²).
 - o
- Presencia de marcadores de daño renal (uno o varios):
 - Microalbuminuria aumentada.
 - Anomalías del sedimento urinario.
 - Anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares.
 - Anomalías detectadas histológicamente.
 - Anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen.
 - Historia de trasplante renal.

Según las mismas guías, esta definición sería válida tanto para adultos como para niños, si bien en la edad pediátrica habría que tener en cuenta estas consideraciones:

- En neonatos o lactantes <3 meses con anomalías estructurales claras, el diagnóstico puede hacerse sin tener que esperar 3 meses.
- En los niños <2 años, el criterio de FG <60 ml/min/1,73 m² no es aplicable, ya que el FG al nacimiento es más bajo e irá aumentando durante los primeros 2 años de vida. En estos niños, la ERC se diagnosticará cuando el FG esté por debajo de los valores de referencia para la edad.
- La definición de microalbuminuria elevada debe referirse al valor normal para la edad. En <2 años será válida tanto la proteinuria

(índice proteína/creatinina) como la microalbuminuria.

- Todas las anomalías electrolíticas deben definirse según los valores de normalidad para la edad.

En estas últimas guías se establecen, además, unos nuevos estadios que tienen en cuenta tanto el FG como la microalbuminuria y que adicionalmente quieren tener un valor pronóstico. Esta clasificación sería válida para adultos y para niños >2 años. Aunque la presencia de proteinuria o microalbuminuria elevada y persistente también condiciona una mala evolución en niños, no hay suficientes datos en la actualidad como para poder establecer un pronóstico de forma similar al de los adultos, por lo que hoy por hoy no hay consenso sobre el uso de esta nueva clasificación en Pediatría (**Tabla 1**).

Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadios según las guías KDIGO 2012			Estadios según la microalbuminuria		
			Estadio A1	Estadio A2	Estadio A3
			Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Estadios según el FG (ml/min/1,73 m ²)					
Estadio G1	Normal o elevado	≥90			
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89			
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59			
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44			
Estadio G4	Muy disminuido	15-29			
Estadio G5	Fallo renal	<15			

Riesgo de desarrollo de fallo renal: **verde**: bajo riesgo si no otros marcadores; **amarillo**: riesgo moderado; **naranja**: riesgo alto; **rojo**: riesgo muy alto.

En niños <2 años no se puede usar como criterio un FG fijo, al ir variando de modo fisiológico. Las guías KDIGO 2012 recomiendan hablar de disminución moderada de FG cuando este se encuentre entre -1 y -2 desviaciones estándar (DE) y disminución grave cuando sea <-2 DE para el valor normal para la edad.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la incidencia de ERC en la edad pediátrica y los que hay posiblemente subestiman los valores reales, ya que en muchos casos los estadios iniciales no se registran. Los registros europeos muestran incidencias alrededor de 10-12 pacientes por millón de población pediátrica (ppmp) y prevalencias alrededor de 59-74 ppmp. El registro español REPIR II, que recoge desde 2007 datos de niños <18 años con FG <90 ml/min/1,73 m², en su análisis de 2017, tiene una incidencia similar, de 8,23 ppmp, pero una prevalencia bastante mayor, de 113,6 pmpp, posiblemente porque es uno de los pocos registros que incluye los estadios más precoces.

La ERC es más frecuente en varones (65%, REPIR II). En cuanto a la raza, en nuestro país prácticamente toda la población es caucásica, pero en Norteamérica la incidencia es de 2 a 3 veces mayor en la raza afroamericana. Este aumento de incidencia se ha ligado a una mayor prevalencia de un genotipo de riesgo para el gen de la apolipoproteína 1 (*APOLI1*). En Australia y Nueva Zelanda también se ha encontrado un riesgo mayor en los niños de origen indígena o maorí.

Las anomalías estructurales son la causa de más de la mitad de los casos de ERC en la infancia (58% en datos REPIR II), seguidas de las

enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9,1%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (4,3%).

De manera general, no se considera indicado hacer un despistaje de ERC en población pediátrica global, pero sí en población de riesgo. La guía francesa recomienda un seguimiento periódico en niños con malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT, por sus siglas en inglés), nefrectomía parcial o total, peso bajo al nacimiento o gran prematuro, antecedente de daño renal agudo, HTA, cardiopatía congénita, tratamiento oncológico, enfermedad sistémica, tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos u obesidad. La frecuencia del despistaje se adaptará al riesgo individual de cada niño.

En los siguientes apartados abordaremos los aspectos más relevantes del manejo de los niños con ERC. Las medidas encaminadas a frenar la progresión de la enfermedad renal son revisadas en otro protocolo.

3. EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

A medida que disminuye el FG, se produce una disminución de la excreción de hidrogeniones (acidez titulable y amonio) y un aumento de la pérdida de bicarbonato, lo que conduce a acidosis metabólica; asimismo, otros factores como hiperparatiroidismo, ingesta excesiva de proteínas animales o estado catabólico (malnutrición, infección) contribuyen al aumento de esta. La acidosis, por su parte, contribuye al aumento del catabolismo y la inflamación, hipocrecimiento, aumento del hiperparatiroidismo secundario y pérdida de calcio en el hueso.

En circunstancias normales, más del 99% del sodio filtrado es reabsorbido a nivel tubular y el control del sodio se mantiene hasta estadios finales de la ERC, en los que se produce una retención de sodio y agua con sobrecarga de volumen; asimismo, el riñón es capaz de mantener la homeostasia del potasio hasta fases finales de la ERC a través de un fenómeno de hiperaldosteronismo secundario, que permite aumentar el intercambio Na-K a nivel de túbulo distal y colector. La excepción la constituyen los niños con patología estructural y tubulointerstitial crónica, en los cuales se objetiva incluso con mínimas alteraciones del FG un déficit en la capacidad de concentración combinada, con una situación de hipoaldosteronismo hiporreninémico que conduce a una elevada pérdida de sodio y agua (reducción crónica de volumen), con hiperpotasemia y acidosis metabólica.

3.1. Objetivos terapéuticos

Mantener un adecuado estado de hidratación con sodio sérico normal, sin que se produzca hipertensión arterial; mantener las cifras de K sérico normal entre 3,5 y 5,5 mEq/l (hasta 6,5 mEq/l en neonatos y lactantes), y corregir la acidosis metabólica, manteniendo un nivel de bicarbonato sérico normal, en torno a 22-24 mEq/l.

3.2. Tratamiento

3.2.1. Acidosis metabólica

- Bicarbonato sódico: dosis inicial 0,5-1 mEq/kg/día, repartida de forma homogénea en las tomas. El citrato no se recomienda, porque puede aumentar la absorción intestinal de aluminio.

3.2.2. Metabolismo hidrosalino

En pacientes con patología estructural, datos clínicos de reducción de volumen (ojos hundidos, fontanela deprimida, tensión arterial baja) y analítica compatible con hipoaldosteronismo hiporreninémico:

- Suplementos de sal: dosis inicial de 1-2 mEq/kg/día repartidos en las tomas.
- 9-alfa-fluohidrocortisona (Astonin®): dosis inicial de 5 o 10 µg en 1 o 2 tomas (máximo: 100 µg/día).

En pacientes con ERC en estadios avanzados el uso de 9-alfa-fluohidrocortisona puede producir retención hidrosalina e hipertensión arterial por lo que se limitará su uso. También en estos casos se restringirá la ingesta de sal.

3.2.3. Hiperpotasemia

Medidas para disminuir su aporte o aumentar su eliminación

- Corrección de hipovolemia.
- Dieta baja en potasio.
- Retirada de fármacos que produzcan hiperpotasemia (IECA, ARA-II, espironolactona, etc).
- Furosemida: dosis de 0,5-1 mg/kg/dosis, VO o IV (máximo: 80 mg) cada 6-8-12 horas, según precise. Evitar disminución de volumen, asociando fluidoterapia si fuera necesario. Inicia su acción en 1-2 horas.
- Hidroclorotiazida: 1-2 mg/kg/día cada 12 horas. No es eficaz si FG <30-50 ml/min/1,73 m².
- 9-alfa-fluohidrocortisona.

- Resinas de intercambio catiónico: resincalcio o resinsodio, 0,5-1 gr/kg/dosis (máximo: 30 g), cada 6-12 horas. Administrar por VO (disuelta en agua o suero glucosado, 1-2 cc por cada gramo; no administrar con zumo) o rectal. Puede interferir con la administración de fármacos que se administren de manera concomitante. Dado que puede causar impactación y obstrucción, se debe acompañar de adecuada hidratación y administrar solo durante periodos cortos de tiempo. Se puede asociar tratamiento con lactulosa. Están contraindicadas en pacientes posoperados, con obstrucción intestinal, en tratamiento con opioides y en neonatos.
- Hemodiálisis o hemodiafiltración venovenosa continua.

Medidas para promover el paso de potasio extracelular al interior de la célula

- Bicarbonato sódico: si la hiperpotasemia cursa con acidosis metabólica, esta deberá corregirse mediante la administración VO o IV de bicarbonato. Si no existe acidosis, la utilidad del bicarbonato es más dudosa, pero en una situación de hiperpotasemia aguda y grave se puede valorar la administración de una dosis de bicarbonato IV: 1 mEq/kg (máximo: 50 mEq) en infusión en 15 minutos para activar el paso de potasio dentro de la célula.
- Agonistas β -2: salbutamol, dosis en aerosol-terapia (para hiperpotasemia aguda grave).
 - Neonatos: 0,2 mg en 2 cc de salino.
 - <25 kg: 2,5 mg (0,5 ml) en 2 cc de SSF.
 - 25-50 kg: 5 mg (1 ml) en 2 cc de SSF.

– ≥ 50 kg: 10 mg (2 ml) en 2 cc SSF.

Inicia su acción en 20-30 minutos. También se puede administrar en nebulización: 4-6 *puff* en inhalador. No se aconseja si existe arritmia.

- Insulina IV (suele administrarse siempre con glucosa para prevenir la hipoglucemia). Insulina regular: 0,1 U/kg (máximo 10 U) + glucosa (0,5 g/kg) administrado IV en 30 min. Inicia su acción a los 10-20 minutos. Requiere monitorización en UCIP.

Otras medidas: estabilización de la membrana miocárdica

Infusión IV de gluconato cálcico al 10%: 0,5 ml/kg/dosis (máximo 10-20 ml), administrada en 5-10 min, diluida al medio. Antagoniza los efectos cardiacos de la hiperpotasemia y reduce el riesgo de presentar arritmia, pero no disminuye el potasio sérico.

La elección y la combinación de los distintos tratamientos dependerá de si se trata de una situación aguda o crónica, del grado de hiperpotasemia, de la rapidez en el incremento en la cifra de potasio, de la presencia de signos o síntomas de hiperpotasemia, si la hiperpotasemia se asocia o no a otras alteraciones del medio interno, el FG, la diuresis, la tolerancia digestiva o el acceso a técnicas de tratamiento sustitutivo renal, entre otras.

4. ANEMIA

Se define anemia como concentración de hemoglobina (Hb) <2 DE para la edad y el sexo. De forma práctica, hablaremos de anemia si la

Hb es <11 g/dl en niños de 6 meses a 5 años, <11,5 g/dl en niños de 5-12 años y <12 g/dl en niños de 12-15 años. En niños >15 años se define como Hb <13 g/dl en varones y 12 g/dl en mujeres.

La anemia provoca disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, altera la respuesta inmunitaria, contribuye al retraso de crecimiento y al retraso intelectual (en niños) y genera daño cardiaco, entre otros efectos deletéreos. La anemia (en niños en diálisis) es un factor de riesgo independiente de mortalidad.

El principal factor que contribuye a la anemia en la ERC es la disminución de la síntesis de eritropoyetina. El segundo factor contribuyente en importancia es el déficit absoluto o funcional de hierro. Otros factores potencialmente implicados son: déficit nutricional de vitamina B₁₂, ácido fólico, carnitina o vitamina C, infección o inflamación crónica, hipotiroidismo, toxinas urémicas, hipoalbuminemia, hiperparatiroidismo, pérdida crónica de sangre o fármacos que pueden inhibir la eritropoyesis. Su frecuencia y gravedad está en relación inversa al grado de función renal y suele aparecer a partir del estadio 3.

4.1. Controles

Se deben realizar determinaciones periódicas de Hb en los niños con ERC, más frecuentes cuanto menor sea el FG. Si no recibe tratamiento, recomendamos la siguiente frecuencia de controles:

- 1-2 veces al año en pacientes con ERC estadio 3.
- Cada 3-6 meses en pacientes con ERC estadio 4-5 en tratamiento conservador.

- Mensual en pacientes en tratamiento sustitutivo.

El estudio inicial de anemia debe incluir: hemograma, reticulocitos, estudio del metabolismo del hierro (hierro sérico, ferritina e IST) y vitamina B₁₂ y ácido fólico.

4.2. Objetivo terapéutico

El objetivo del tratamiento o hemoglobina “diana” no está bien establecido. Se aconseja mantener la hemoglobina en 11-12 g/dl.

4.3. Tratamiento

4.3.1. Ferroterapia

En situación de anemia con depósitos de hierro bajos (definidos como IST ≤20% y ferritina ≤100 ng/ml) se aconseja suplementación con hierro, inicialmente por vía oral si hay buena tolerancia digestiva, excepto en niños en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, en los que se administra de forma intravenosa y semanal, coincidiendo con la sesión de diálisis. Si la suplementación oral es insuficiente o el paciente no la tolera, se administrará por vía intravenosa. En los pacientes en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se asociarán suplementos de hierro para mantener IST >20% y ferritina >100 ng/ml.

Suplementos de hierro

- Oral: 3-6 mg/kg/día, en 1-2 dosis. Se aconseja administrar en ayunas con zumo de naranja (vitamina C), que facilita su absorción.
- Intravenosa: existen distintos tipos de hierro disponible para administración IV: hierro

(III) sacarosa, hierro (III) carboximaltosa, hierro (III) gluconato. La elección dependerá de la disponibilidad y experiencia en su uso en cada centro. Evitar su administración si hay infección activa.

En pacientes con ferrotterapia se realizarán controles al menos cada 3 meses y más frecuentemente al inicio o cambio de dosis de AEE, tras administración de un ciclo intravenoso de hierro, si presenta pérdida de sangre o en procesos intercurrentes o situaciones que impliquen pérdida de hierro.

4.3.2. Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Una vez lograda la normalización del hierro y descartadas otras causas (déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico, infección, hemólisis), si persiste la anemia se inicia tratamiento con AEE. No existe un umbral específico de Hb con el que iniciar terapia con AEE; en la práctica, se suele iniciar con Hb <10 g/dl.

En la práctica clínica, en niños, se emplean dos tipos de AEE:

- rHuEPO (epoetina alfa y beta): dosis inicial de 20-50 UI/kg/SC o IV, 2-3 veces/semana. En hemodiálisis se administra en cada sesión (3 veces/semana). Los niños <5 años y los pacientes en hemodiálisis suelen necesitar dosis más altas.
- Darbepoetina alfa (Aranesp®): dosis inicial de 0,45 µg/kg/semana o 0,7 µg/kg/cada 15 días (SC o IV).

No hay evidencia de la superioridad de un tipo concreto de AEE. La vía aconsejada de admi-

nistración será la vía SC, excepto en pacientes en hemodiálisis. Se realizará un control a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento o si se modifica la dosis; posteriormente cada 1-3 meses. Si no se incrementa la Hb en al menos 0,7-1 g/dl tras un mes de tratamiento, debe aumentarse la dosis en un 50%. Si se supera la Hb diana, disminuir la dosis en un 25-50% o aumentar el intervalo de administración. Intentar no suspender totalmente para evitar grandes oscilaciones.

Ante una falta de respuesta, es decir, incapacidad de lograr la Hb diana tras tratamiento con dosis >300-400 UI/kg/semana o dosis de darbepoetina alfa >1-1,5 µg/kg/semana durante 3 meses, se debe descartar la existencia de otros factores (Tabla 2). Existen nuevas moléculas en estudio para el tratamiento de la anemia, así como nuevas formulaciones de hierro parenteral u oral, pero aún sin datos de eficacia y seguridad en su empleo en niños.

Tabla 2. Causas de hiporrespuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis

Déficit de hierro
Déficit vitamina B ₁₂ o ácido fólico
Hiperparatiroidismo grave
Pérdida crónica de sangre
Malnutrición
Hemólisis
Déficit de carnitina
Infección o inflamación activa
Mala técnica de administración
Fármacos
Neoplasias
No respuesta medular
Anticuerpos anti-EPO
Hemoglobinopatías

5. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO ASOCIADAS A LA ERC

Según disminuye el FG, se produce un progresivo deterioro de la homeostasia mineral, con alteraciones en los niveles séricos y tisulares de calcio (Ca) y fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y 1,25-dihidroxivitamina D, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), su receptor klotho o la hormona de crecimiento. Todo ello provoca alteraciones esqueléticas y cardiovasculares, que durante mucho tiempo se han conocido con el término de osteodistrofia renal. Actualmente, se prefiere el término enfermedad mineral ósea (EMO) asociada a enfermedad renal crónica (ERC) para describir la afectación sistémica del metabolismo mineral y óseo debida a la ERC y que puede manifestarse por una o más de las siguientes alteraciones:

- Anomalías del metabolismo de calcio, fósforo, hormona paratiroidea o vitamina D.
- Anomalías en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza del hueso.
- Presencia de calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos.

En función al grado de remodelado, podemos distinguir entre **lesiones de alto remodelado**, más frecuentes en Pediatría, con alto grado de formación y reabsorción ósea, inducidas por el hiperparatiroidismo secundario, y **lesiones de bajo remodelado**, con imagen de osteomalacia (tasa de tejido osteoide alta) producida, sobre todo, por déficit de vitamina D, o de enfermedad ósea adinámica (tejido osteoide normal o reducido), frecuente hace años por el uso de que-

lantes con aluminio y que actualmente se debe casi siempre a PTH excesivamente frenada.

De manera muy simplificada, en estadios iniciales de la ERC se produce un aumento de FGF-23, que se eleva en respuesta a una disminución del fósforo filtrado, con retención de fósforo (aunque inicialmente no se objetiva aumento significativo en el fósforo sérico), el aumento de FGF-23 aumenta la fosfaturia y disminuye la hidroxilación renal, disminuyendo, por tanto, los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D. El déficit de calcitriol condiciona una menor absorción intestinal de calcio, y tanto la hipocalcemia como el déficit de 1,25-dihidroxivitamina D estimulan la glándula paratiroidea para mantener la homeostasia del calcio, a través del aumento de la reabsorción ósea, lo que se traduce en que en las primeras fases de la ERC podemos encontrar PTH elevada con calcio y fósforo sérico en rango normal. Según avanza la enfermedad, se hará más difícil eliminar el P, se afectará más la hidroxilación renal y todo ello empeorará el hiperparatiroidismo secundario.

5.1. Tratamiento

5.1.1. Objetivo

Conseguir una tasa normal de formación y remodelado óseo y evitar complicaciones vasculares. En la práctica clínica, el tratamiento está enfocado al control del calcio, fósforo, vitamina D y PTH.

5.1.2. Controles

A partir del estadio 2 se realizarán controles de Ca, P, fosfatasa alcalina (FA), 25-OH-D y PTH. Así mismo, se monitorizará el bicarbonato sérico,

ya que la acidosis metabólica tiene un impacto negativo en la formación ósea. En pacientes suplementados con calcio se aconseja valorar también la calciuria.

Frecuencia de controles (calcio, fósforo, FA, PTH y bicarbonato):

- Estadio 2: al menos anual.
- Estadio 3: al menos cada 6 meses.
- Estadio 4: al menos cada 3 meses.
- Estadio 5: al menos mensual.

Los niveles de 25-dihidroxitamina D se determinan cada 6-12 meses en niños con ERC estadio 2-5 si no reciben tratamiento con vitamina D; si reciben suplementos de vitamina D, se miden sus valores séricos cada 3 meses. Si se inicia terapia farmacológica, los controles serán más frecuentes.

La densitometría ósea tiene una utilidad limitada en niños por falta de referencias adecuadas. Para valorar las calcificaciones extraesqueléticas, además de las radiografías, podremos usar distintas pruebas de imagen como ecocardiograma, ecografía carotídea (calcificaciones ateromatosas y grosor íntima-media) o pruebas más específicas según la zona afectada.

5.2. Manejo del fósforo

5.2.1. Objetivo

En estadios 1-4, el objetivo será mantener niveles normales de P sérico para la edad. En estadio 5, el objetivo será mantenerlo en 4-6 mg/dl en niños entre 1 y 12 años y entre 3,5 y 5,5 mg/dl en adolescentes. La **Tabla 3** resume los valores normales de Ca, P, producto calcio-fósforo y FA según la edad.

5.2.2. Tratamiento de la hiperfosforemia

Medidas dietéticas

Las guías KDOQI sobre nutrición en niños con ERC (estadios 2-5) publicadas en 2009 recomiendan:

- Si P en sangre normal, pero PTH elevada: restringir la ingesta al 100% de las recomendaciones diarias de ingesta (RDI) para la edad:
 - RN-6 meses: 100 mg/día.
 - 6 meses-1 año: 275 mg/día.
 - 1-3 años: 460 mg/día.
 - 4-8 años: 500 mg/día.

Tabla 3. Valores normales de fósforo, calcio, producto calcio-fósforo y fosfatasa alcalina

Valores normales	Fósforo (mg/dl)	Calcio (mg/dl)	Calcio iónico (mmol/l)	Producto Ca x P	Fosfatasa alcalina (U/ml)
0-3 meses	4,8-7,4	8,8-11,3	1,22-1,40	>65	
1-5 años	4,5-6,5	9,4-10,8	1,22-1,40	>65	100-350
6-12 años	3,6-5,8	9,4-10,3	1,15-1,32	>65	60-450
13-20 años	2,3-4,5	8,8-10,2	1,12-1,30	>55	40-180

– 9-19 años: 1250 mg/día.

- Si hiperfosforemia y PTH elevada: restringir la ingesta al 80% de las RDI.

En la práctica, esto supone limitar la ingesta de lácteos (en lactantes, considerar el uso exclusivo o combinado de leche baja en fósforo) y carne y pescado. La adherencia a una dieta restringida en P es difícil; si el tratamiento dietético no es suficiente o implica restricciones severas que puedan conducir a malnutrición, se indica tratamiento con quelantes de fósforo.

Quelantes de fósforo

- **De base cálcica:** dada la mayor experiencia, son la primera elección en pacientes pediátricos. Los más usados son el carbonato cálcico (40% de calcio elemento) y el acetato cálcico (25% de calcio elemento). Dosis inicial: 50-100 mg/kg/día de Ca elemento y luego ajustar según niveles de P. Administrar con las comidas o 10-15 minutos antes. En dosis altas pueden provocar hipercalcemia, por lo que se recomienda no sobrepasar los 2500 mg de calcio al día (incluyendo aporte dietético).
- **De base no cálcica:** en Pediatría están indicados cuando la hiperfosforemia se asocia a hipercalcemia.
 - **Sevelamer:** comercializado en forma de hidrocloreto (Renagel®) o de carbonato (Renvela®). No provoca hipercalcemia y parece que mejora el perfil de colesterol. El hidrocloreto de sevelamer puede provocar acidosis; el carbonato, por su parte, mejora los niveles de bicarbonato sérico. Administrar con las comidas o 10-15 mi-

nutos antes. La dosis en adultos es de 400-800 mg/dosis, 1-3 veces al día.

- **Carbonato de lantano:** el lantano es un metal pesado que pueden acumularse en distintos tejidos, incluido el hueso, por lo que hasta que no haya más datos sobre su toxicidad, no se recomienda en niños.
- **Hidróxido de aluminio:** el acúmulo de aluminio puede provocar enfermedad ósea adinámica y toxicidad neurológica, por lo que no debe ser utilizado más que en casos excepcionales y durante un máximo de 6 semanas.

Pueden usarse combinaciones de los distintos tipos de quelantes.

5.3. Manejo del calcio

5.3.1. Objetivo

Mantener los niveles de Ca y Ca iónico en el rango adecuado para la edad (**Tabla 3**).

5.3.2. Tratamiento

Si existe hipocalcemia, se administrará carbonato o acetato cálcico a igual dosis que el quelante de fósforo, salvo que se administrarán entre comidas. Se debe intentar no sobrepasar una dosis diaria total de 2500 mg de calcio al día (incluyendo el aporte nutricional), con vistas a disminuir el riesgo de calcificaciones extraesqueléticas. Muchos de los compuestos comerciales están combinados con vitamina D. Se debe intentar mantener un producto calcio-fósforo <65 en <12 años y <55 en >12 años.

5.4. Manejo del hiperparatiroidismo

5.4.1. Objetivo

Controlar el hiperparatiroidismo secundario para evitar alteraciones en el crecimiento, deformidades óseas y fracturas. Hay que recordar que según avanza la ERC aparece una resistencia a la acción de la PTH, por lo que se precisan niveles más altos para mantener la actividad esquelética normal.

Niveles adecuados de PTH según grado de ERC:

- Estadio 2: 35-70 pg/ml.
- Estadio 3: 35-70 pg/ml.
- Estadio 4: 70-110 pg/ml.
- Estadio 5: 200-300 pg/ml (entre 2 y 9 veces el valor normal según las guías KDIGO).

5.4.2. Tratamiento

Cuando la PTH está alta para el grado de ERC, deben medirse los niveles de 25-hidroxivitamina D, que reflejan los depósitos en el organismo.

PTH elevada con niveles bajos de vitamina D

En niños con ERC estadios 2-4 con niveles de 25-hidroxivitamina D <30 ng/ml, el primer paso es normalizar los niveles administrando vitamina D. La dosis depende del nivel de 25(OHD). De acuerdo con las guías KDIGO 2009:

- <5 ng/ml: 8000 UI/día/4 semanas + 4000 UI/día 8 semanas.
- 5-15 ng/ml: 4000 UI/día/3 meses.

- 15-30 ng/ml: 2000 UI/día/3 meses.

La vitamina D puede administrarse en forma de:

- Vitamina D₃ (colecalfiferol): 1 ml = 2000 UI = 30 gotas
- Calcifediol (calcidiol): 1 ampolla = 16 000 UI; indicada en administración única cada 15 días.

Se aconseja su administración en la tarde o noche.

PTH elevada con niveles normales de vitamina D + ERC estadio 2-4 o PTH elevada en ERC estadio 5

En niños con ERC estadios 2-4 en que se ha logrado la normalización de los niveles de fósforo, calcio y 25-hidroxivitamina D, pero la cifra de PTH sérica persiste por encima del rango, y en niños con ERC estadio 5 con PTH >300 pg/ml, usaremos un esteroide activo: alfalcidol (Etalpa®) o calcitriol (Rocaltrol®).

Dosis inicial de calcitriol: 0,005-0,01 µg/kg/día o

- <10 kg: 0,05 µg/en días alternos.
- 10-20 kg: 0,1-0,15 µg/día.
- ≥20 kg: 0,25 µg/día.

Dosis inicial de alfalcidol: 0,01-0,02 µg/kg/día.

El calcitriol aumenta la absorción intestinal de fósforo y puede aumentar el calcio sérico. Por tanto, su administración, especialmente si se combina con quelantes de base cálcica,

puede aumentar el producto calcio-fósforo. En los pacientes en que se inicia tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D, deben realizarse controles más frecuentes de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH.

Ajuste posterior de dosis de los esteroides de vitamina D

- Si la PTH baja por debajo de límites recomendados, suspender calcitriol/alfacalcidol. Si se eleva de nuevo, reiniciar a mitad de dosis o la misma dosis a días alternos.
- Si la PTH no disminuye 30% de su valor a los 3 meses de tratamiento, aumentar la dosis en un 50%.
- Si aparece hipercalcemia, se suspenderán los quelantes con base cálcica y los esteroides activos de la vitamina D. Cuando el Ca se normaliza, se reiniciarán a mitad de dosis o en días alternos.
- Si aparece hiperfosforemia, se suspenderán los esteroides activos y se controlarán los niveles de P con dieta o quelantes. Cuando el fósforo se normalice se reiniciará calcitriol o alfacalcidol a mitad de dosis o en días alternos.

5.4.3. Otros fármacos

- Nuevos análogos de la vitamina D: doxercalciferol y paricalcitol son análogos de la vitamina D más selectivos que, en teoría, reducirían el riesgo de hipercalcemia e hiperfosforemia. Hay muy poca experiencia en su uso en niños, aunque debe valorarse su uso como alternativa al calcitriol, en pacientes en hemodiálisis, administrándolo 2-3 veces

en semana por vía IV, coincidiendo con la sesión de diálisis.

- Calcimiméticos: cinacalcet es un fármaco que se une al receptor de calcio (CaSR) en la glándula paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH y disminuyendo FGF-23, Ca y P. En adultos se indica en pacientes en diálisis con PTH >800 pg/ml y siempre con calcio >8,4 mg/dl, por el riesgo de hipocalcemia. La dosis inicial es 30 mg/día, que se va aumentando en función de la respuesta de la PTH. De momento no están autorizados en niños, aunque su uso puede considerarse, de manera excepcional, como alternativa a la paraidectomía, en pacientes con hiperparatiroidismo terciario.

5.5. Tratamiento quirúrgico

Puede estar indicado como tratamiento ortopédico de deformidades óseas o en casos de epifisiolisis o necrosis avascular. La paratiroidectomía subtotal se considerará como tratamiento en el hiperparatiroidismo resistente al tratamiento médico o hiperparatiroidismo grave con calcifilaxis.

5.6. Calcifilaxis

Calcificación vascular con necrosis isquémica de tejidos blandos muy poco frecuente en niños, pero muy grave. Afecta sobre todo a pacientes en hemodiálisis o con trasplante renal y factores de riesgo (obesidad, hipoalbuminemia, hipercalcemia, hiperfosforemia, hiperparatiroidismo, tratamiento con dosis altas de metabolitos activos de vitamina D y uso de warfarina).

El diagnóstico es clínico, con zonas de *livedo reticularis* o amoratadas, más frecuentes en puntas de dedos de manos y pies, acompaña-

das de dolor intenso, que evoluciona a lesiones ulceradas. La gammagrafía ósea (tecnecio-99) detecta hipercaptación subcutánea del isótopo. Se desaconseja biopsia de la lesión. El tratamiento consiste en:

- Normalizar los niveles séricos de calcio y fósforo, utilizando quelantes de base no cálcica + baño de diálisis con baja concentración de calcio. Evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.
- Control del hiperparatiroidismo con calcimiméticos o paratiroidectomía.
- Cura tópica de las úlceras con antiséptico.
- Bifosfonatos orales.
- Tiosulfato sódico intravenoso al 25%.

6. NUTRICIÓN

No existen datos claros acerca de la prevalencia de malnutrición en el niño con ERC, ya que varía según el parámetro estudiado, pero, sea cual sea el elegido, aquella aumenta cuanto más grave es la afectación renal y menor es la edad. Así, en el análisis realizado por el REPIR II en 2017, un 26,6% de los <2 años tenían un IMC <-1,88 DE. En este grupo de edad, además, una adecuada nutrición es crucial para el crecimiento y el neurodesarrollo. Por otro lado, el aumento de incidencia de obesidad y sobrepeso en la población infantil en general también afecta a los niños con ERC, con clara repercusión sobre la evolución renal. La malnutrición es uno de los factores que más condiciona la morbimortalidad en los niños con ERC.

6.1. Etiología

- **Anorexia:** la ingesta espontánea está disminuida, más cuanto más grave es la ERC, pero puede aparecer incluso con FG relativamente conservados. En ella influyen alteraciones en el gusto, un vaciado gástrico lento o el acúmulo de hormonas saciantes, como la leptina o la grelina.
- **Relaciones conductuales anómalas** con la comida.
- **Vómitos y reflujo gastroesofágico (RGE):** pueden afectar a más de la mitad de los lactantes con ERC. Es un problema difícil de tratar que puede suponer hasta un 30% de pérdida de la ingesta.
- **Comorbilidades asociadas:** en muchos casos determinan una menor ingesta. Además, puede haber problemas con la masticación.

Una situación especial es la de los lactantes con displasia e insuficiencia renal poliúrica con pérdida salina. En estos niños, a la anorexia se une la necesidad de beber grandes cantidades de líquido y la pérdida salina, que si no se repone induce una situación de deshidratación crónica. En estos niños, además del aporte nutricional, se necesita un balance positivo de sodio para conseguir una adecuada ganancia de peso y talla.

6.2. Manejo nutricional

6.2.1. Objetivos

- Asegurar un correcto patrón de crecimiento y desarrollo y una adecuada composición corporal.

- Corregir anomalías metabólicas y disminuir toxicidades asociadas a la ERC.
- Disminuir a medio y a largo plazo la mortalidad y la morbilidad crónica asociada a la ERC.

6.2.2. Controles

Las guías KDOQI recomiendan evaluar los parámetros nutricionales con una frecuencia al menos el doble de lo recomendado en el niño sano de la misma edad, y más frecuentemente si la ERC es avanzada. Esa evaluación debe incluir el peso, la talla y el perímetro cefálico, el cálculo de índices nutricionales y una revisión de la dieta, como puntos imprescindibles. De una manera ideal, todo niño, sobre todo lactante, con una disminución grave del FG debería ser controlado por un nutricionista infantil.

6.2.3. Tratamiento dietético

- **Aporte proteico:** las guías KDOQI recomiendan un aporte proteico del 100-120% de las RDI en niños con ERC, excepto en los casos de diálisis peritoneal o hemodiálisis, en los que se requiere un suplemento proteico. Aunque en adultos hay datos a favor de dietas bajas en proteínas para frenar la progresión de la ERC, en niños este efecto no está demostrado e incluso puede implicar un riesgo de malnutrición. Ahora bien, ya que en la sociedad occidental las dietas habituales son hiperproteicas, recomendar una cierta restricción para convertirlas en normoproteicas permitirá un mejor control de la urea, la acidosis y el fósforo.
- **Aporte calórico:** según las guías KDOQI, el aporte calórico en niños con ERC es el 100% de

las RDI. Es fundamental asegurar de manera paralela el aporte proteico y calórico adecuado para permitir el máximo aprovechamiento de las proteínas sin un aumento de urea. Las necesidades pueden aumentar en la recuperación de una enfermedad aguda.

• Tipo de alimento:

- En el RN y en el lactante, siempre que se pueda, se intentará mantener la lactancia materna. Si hay que usar una leche de continuación se elegirá aquella que más se adapte a las necesidades del niño. Existen leches más pobres en potasio y en fósforo que permiten disminuir su aporte en los lactantes con ERC grave, manteniendo un adecuado aporte proteico y calórico.
- La diversificación se hará al ritmo normal del lactante sano. Tan solo en lactantes con ERC grave pueden ser necesarios cambios para asegurar el aporte calórico y controlar la sobrecarga de potasio y fósforo.
- En los niños mayores se debe intentar al máximo ajustar la alimentación a las características culturales, sociales y económicas de la familia. Es importante prevenir fobias y evitar la alimentación forzada para no promover relaciones anómalas con la comida.

6.2.4. Intervención nutricional

Según las guías KDOQI, se requerirá una intervención nutricional cuando haya constancia de ingesta inadecuada, cuando haya una pérdida de peso de >10%, cuando el IMC >p85 o

<p5, cuando se objetive una disminución en percentil de peso y, sobre todo, disminución en percentil de talla o cuando se detecten anomalías bioquímicas graves relacionadas con la nutrición.

Inicialmente se administrarán suplementos por vía oral, pero en el caso de los lactantes y niños <2 años la malnutrición puede condicionar un retraso en el crecimiento y en el desarrollo que no va a ser recuperable, por lo que, sobre todo en los casos más graves, debe plantearse de modo muy precoz la nutrición enteral forzada, por sondaje nasogástrico o gastrostomía. Los estudios publicados sobre la eficacia de estas medidas en este grupo de edad son concluyentes y muestran una clara mejoría en la curva de peso y talla, así como en el perímetro cefálico. En los >3 años, la nutrición enteral forzada tiene menos indicaciones ya que su ingesta espontánea es mayor y suele bastar con suplementos nutricionales. En estas edades, una nutrición forzada solo estará indicada para corregir la malnutrición, no para mejorar el crecimiento, que depende más de la GH. En los niños en hemodiálisis puede valorarse el uso de nutrición parenteral intradialítica.

6.3. Tratamientos médicos coadyuvantes

- Tratamiento del RGE: postural y farmacológico.
- El uso de estimulantes del apetito es controvertido y generalmente poco efectivo.
- Minimización de los periodos de ayuno.
- Corrección de anomalías metabólicas como la anemia o la acidosis.
- Identificación de comorbilidades que puedan suponer dificultad para la masticación o la deglución y, si es necesario, recurrir a especialistas en este campo.
- Apoyo psicoterapéutico para evitar relaciones anómalas con la comida.
- En los lactantes con poliuria y pérdida salina, asegurar un correcto aporte de agua y de sodio y, si es necesario, asociar el uso de fluorhidrocortisona.

7. DISLIPEMIA

El riesgo de dislipemia es alto en los niños con ERC y aumenta según disminuye el FG. Es más marcado en los niños con sobrepeso u obesidad. Las guías KDIGO del año 2013 recomiendan, en todos los niños >2 años, hacer un *screening* inicial y posteriormente anual tanto de colesterol como de triglicéridos. En aquellos casos en los que se detecte una dislipemia, el primer tratamiento ha de ser el dietético, implementando además la realización de ejercicio físico.

En los niños con hipertrigliceridemia (TG en ayunas >500 mg/dl), las guías recomiendan dieta baja en grasa, con uso de TG de cadena media y aceite de pescado en lugar de TG de cadena larga, si bien en niños malnutridos debe ponerse en una balanza con el riesgo de empeorar la nutrición. No está recomendado el uso de fibratos o niacina ante la falta de evidencia clara ni de eficacia ni de seguridad en la edad pediátrica.

En cuanto a la hipercolesterolemia, las guías 2013 no recomiendan el uso de estatinas en

niños <10 años; en los varones mayores de esa edad o en niñas ya con la menarquia se considerará el tratamiento si, a pesar del tratamiento dietético, se mantienen niveles de LDL >130 mg/dl, monitorizando los efectos secundarios.

El aumento de homocisteína en sangre es un factor de riesgo cardiovascular en adultos. La suplementación con ácido fólico, vitamina B₆/B₁₂, puede bajar estos niveles, si bien el beneficio que este tratamiento tiene sobre los eventos cardiovasculares no está demostrado. En niños no está establecida ni la pertinencia de la monitorización ni la indicación de una terapia.

8. HIPOCRECIMIENTO

El hipocrecimiento en la ERC es un fenómeno complejo con muchos factores implicados (**Tabla 4**), pero las anomalías en el eje GH-IGF-I presentes en la ERC (disminución de la IGF bioactiva y resistencia periférica a la acción de la hormona del crecimiento) constituyen el factor clave en niños >2 años de edad.

Tabla 4. Factores implicados en el retraso de crecimiento en la ERC

Factores genéticos	
Edad de inicio de la ERC, duración y grado	
Acumulación de toxinas urémicas	
Acidosis metabólica	
Anemia grave	Disminución de sodio y agua
Malnutrición calórico-proteica (factor clave en los primeros años de la vida)	
Enfermedad mineral ósea	
Anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal	
Anomalías en el metabolismo de la GH-IGF-I	

Por tanto, en niños con edades comprendidas entre 2 años y la pubertad con ERC (el FG con el que se autoriza el uso es variable según los países) en los que pese a haber tratado y corregido todos los factores anteriormente citados, nutricionales o metabólicos, que contribuyen al hipocrecimiento, persiste una talla o una velocidad de crecimiento <-1,88/-2 DE para su edad y sexo, debe considerarse el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH). En general, se contraindica el tratamiento hormonal a niños con proceso tumoral activo, cardiopatía u osteopatía grave y diabetes *mellitus*.

8.1. Tratamiento

La dosis de rhGH (hormona de crecimiento recombinante) es de 0,045-0,05 mg/kg/día, administrada una vez al día por vía SC por la noche.

8.2. Controles

Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo (**Tabla 5**) será necesaria una evaluación y unos controles periódicos, tanto para evaluar la respuesta como para detectar la aparición de posibles efectos secundarios, que incluyen:

- Desprendimiento de la cabeza femoral.
- Empeoramiento de escoliosis preexistente.
- Empeoramiento del hiperparatiroidismo.
- Hiperglucemia (reversible al retirar tratamiento).
- Hipotiroidismo, normalmente subclínico y transitorio.
- Hipertensión intracraneal.

Tabla 5. Estudio inicial y controles periódicos durante el tratamiento con hormona de crecimiento

Estudio inicial
Peso, talla, estadio puberal y volumen testicular
Peso y talla al nacimiento. Edad gestacional
Tensión arterial
Talla de los padres (talla media parental)
Edad ósea
Densitometría (opcional)
Cada 3-4 meses
Evaluación crecimiento: peso, talla, velocidad crecimiento y estadio puberal
Tensión arterial
Valoración del estado nutricional
Creatinina e iones, glucosa, calcio, fósforo, PTH, T4 libre, TSH, IGF-1, BP3, HbA1C
Fondo de ojo (descartar edema de papila)
Anual
Edad ósea
Estimación del FG
Iones, calcio, fósforo, glucosa
IGF-1, BP3, HbA1C, T4, TSH
Fondo de ojo
PTH y vitamina D

El tratamiento debe suspenderse en los siguientes casos:

- Una vez que se ha alcanzado el p50 de talla o la talla media parental (aunque si la velocidad de crecimiento volviera a ser $<-1,88$ o -2 DE se puede valorar su reinicio).
- Finalización del crecimiento (cierre epífisis).
- No adherencia al tratamiento.
- Aparición de efectos secundarios graves.

- Aparición de neoplasias.
- Alergia al fármaco.

En los casos de respuesta insuficiente, es decir, si tras un año de administración el crecimiento no supera en al menos 2 cm el del año preinicio de administración de rhGH y una vez optimizados todos los factores que podrían interferir con su actuación, está indicado suspender el tratamiento y remitir a estudio por Endocrinología para descartar otras causas de hipoprecimiento.

9. INMUNIZACIONES

La ERC se acompaña también de diversos grados de alteraciones inmunitarias que conllevan una mayor susceptibilidad a infecciones y un estado inflamatorio crónico. En este escenario, las infecciones son una complicación frecuente, que además pueden descompensar la enfermedad de base.

La respuesta a la vacunación puede estar disminuida con respecto a los niños sanos y pueden ser necesarias dosis de recuerdo. Se recomienda que reciban todas las vacunas del calendario vacunal, incluidas las de virus vivos, que deben estar administradas antes del trasplante, ya que después estarán contraindicadas por el tratamiento inmunosupresor. Además, se recomienda la vacunación secuencial frente al neumococo, vacunación frente al meningococo B y la hepatitis A y comprobar los anticuerpos y, si fuera preciso, repetir la vacunación frente a hepatitis B en aquellos niños en los que se prevea un futuro trasplante renal. En las guías francesas se recomienda la vacuna frente al papilomavirus, tanto en niñas como en niños,

desde los 9 años. También se recomienda la vacunación anual frente a la gripe estacional a partir de ERC estadio 3.

10. DESARROLLO COGNITIVO Y MANEJO PSICOSOCIAL

La ERC afecta negativamente al desarrollo neurológico y al rendimiento académico del niño, sobre todo en las áreas de memoria visual y verbal y en la capacidad de toma de decisiones y resolución de problemas. Todo ello puede repercutir en un peor rendimiento académico, sobre todo, en áreas como matemáticas, lectura y escritura. Aparece en todos los estadios de ERC, pero los niños en hemodiálisis son los más afectados. Tras el trasplante, la situación mejora, pero sin alcanzar a la población sana de la misma edad. Los indicadores de calidad de vida también muestran valores más bajos. Además del estadio de ERC, las dificultades para el aprendizaje, el estatus socioeconómico y la talla adulta final son los factores que más influyen en esos resultados. Es fundamental intentar minimizar estos efectos, tanto en el paciente como en su familia, potenciando la adaptación social del niño, lo que incluye normalizar al máximo la asistencia al colegio, la participación en deportes y actividades extraescolares y favorecer las ayudas al estudio que sean necesarias.

Es aconsejable una valoración y seguimiento psicológico de todos los niños con ERC y sus familias, especialmente aquellos en preparación para el trasplante renal o que inician terapia con diálisis y en todos aquellos que presenten problemas de adhesión al tratamiento o mala adaptación a su enfermedad. La adolescencia y el momento de la transferencia a una unidad de adultos son etapas de especial riesgo.

El niño debe estar informado y participar en el proceso de su enfermedad desde edades tempranas, adaptándose siempre a su capacidad de comprensión. La información acerca de las distintas opciones de tratamiento sustitutivo, así como el estudio de preparación para el trasplante deben plantearse en etapas no muy avanzadas de la ERC, iniciándolas cuando el FG descienda por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

11. PUNTOS CLAVE

- Existen pocos datos sobre incidencia y prevalencia de la ERC en la infancia. Es más frecuente en varones y la causa más frecuente son las anomalías estructurales.
- El control del hiperparatiroidismo secundario y la normalización de los niveles séricos de calcio, fósforo y vitamina D serán el objetivo del manejo de la CKD-MBD.
- El tratamiento de la anemia se basa en la suplementación de hierro y la administración de AEE.
- Los niños con patología estructural pueden presentar alteraciones en el metabolismo hidrosalino y en el control del equilibrio ácido-base con mínima disminución del FG.
- La malnutrición es frecuente en los niños con ERC, sobre todo en los <2 años con disminución grave del FG. La intervención nutricional será una parte fundamental en su manejo.
- El retraso de crecimiento en la ERC es multifactorial. La administración de rhGH, en com-

binación con la corrección de los otros factores implicados, mejora el hipocrecimiento.

- Los aspectos psicosociales son fundamentales en el manejo del niño con ERC y uno de los determinantes primordiales de su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amil B, Stone S, Santos F. Tratamiento conservador del fallo renal crónico. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B: *Nefrología Pediátrica*. 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 715-722.
2. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33:227-238.
3. Chen K, Didsbury M, Van Zwietaen A, Howell M, Kim S, Tong A, *et al*. Neurocognitive and educational outcomes in children and adolescents with CKD. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:387-397.
4. Francis A, Didsbury M, Van Zwietaen A, Chen K, James LJ, Kim S, *et al*. Quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Arch Dis Child*. 2019;104:134-140.
5. Fried L, Kovesdy CP, Palmer BF. New options for the management of chronic hyperkalemia. *Kidney Int Suppl*. 2017;7 (3):164-170.
6. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:363-373.
7. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
8. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2(4):279-335.
9. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1-59.
10. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 2):S11-S104.
11. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008;Supl 3:63-66.
12. Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Manifestaciones clínicas y manejo conservador de la enfermedad renal crónica. En: Antón M, Rodríguez LM. *Nefrología Pediátrica. Manual Práctico*. 1.ª edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 293-300.
13. Pietremont C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L; Groupe maladie rénale chronique de la Société de néphrologie pédiatrique, membre de la filière de santé ORKID; *et al*. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP) [Diagnosis and management of chronic kidney disease in children: Guidelines of the French Society of Pediatric Nephrology]. *Arch Pediatr*. 2016;23(11):1191-1200.
14. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:527-553.
15. Shroff R, Wan M, Nagler EV. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy

- in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1098-113.
16. Shroff R, Wan M, Nagler EV. Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1014-1127.
 17. Tonshoff B, Niaudet P, Kim MS. Growth hormone treatment in children with chronic kidney disease and postrenal transplantation. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-treatment-in-children-with-chronic-kidney-disease-and-postkidney-transplantation>
 18. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309.
 19. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:569-576.
 20. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) in children. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:617-625.

Hemodiálisis pediátrica

Ángel Alonso Melgar⁽¹⁾, Julia Fijo López-Viota⁽²⁾

⁽¹⁾Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid

⁽²⁾Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Alonso Melgar A, Fijo López-Viota J. Hemodiálisis pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:459-76.



RESUMEN

En la actualidad, la hemodiálisis es un tratamiento de reemplazo imprescindible en un porcentaje variable de niños con enfermedad renal terminal, especialmente en aquellos en los que por edad o limitaciones quirúrgicas se debe retrasar el trasplante renal y no se puede realizar diálisis peritoneal. Las nuevas modalidades de tratamiento han mejorado sustancialmente el estado de salud de estos niños, pero, pese a que la hemodiálisis domiciliaria y las nuevas unidades infantiles hospitalarias con dotación social y escolar mitigan en alguna medida las pérdidas de calidad de vida y las limitaciones sociales, hay que tener en cuenta que la hemodiálisis infantil debe ser siempre un estadio puente hacia el trasplante renal. La hemodiálisis pediátrica es un tratamiento altamente especializado y debe llevarse a cabo en unidades con dotaciones específicas y siempre en un hospital pediátrico bajo la supervisión de un nefrólogo pediatra.

Palabras clave: enfermedad renal crónica terminal, tratamiento renal sustitutivo, hemodiálisis, Pediatría.

Paediatric haemodialysis

ABSTRACT

Haemodialysis is currently an essential renal replacement treatment in children with end-stage renal disease, especially in those in whom, due to age or surgical limitations, kidney transplantation must be delayed, and peritoneal dialysis cannot be performed.

The new haemodialysis treatment modalities have substantially improved the health status of these children, but even though home haemodialysis and the new children's hospital units with social and school resources mitigate to some extent the losses in quality of life and social limitations, we must consider that haemodialysis in children should always be a bridge stage

towards kidney transplantation. Paediatric haemodialysis is a highly specialized treatment and must be carried out in specialized units and always in a paediatric hospital under the supervision of a paediatric nephrologist.

Key words: end-stage renal disease, renal replacement therapy, hemodialysis, children.

1. INTRODUCCIÓN Y DATOS DEMOGRÁFICOS

La hemodiálisis (HD) es una alternativa indispensable para el tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada en niños. Pese a que la mejor opción terapéutica es el trasplante renal, tan solo un 30% de los pacientes incidentes lo reciben como primera modalidad de tratamiento sustitutivo y, si bien la diálisis peritoneal, especialmente en lactantes, es la segunda opción terapéutica en España y en Europa, los datos del registro ERA-EDTA muestran que más de un 13% de los niños europeos (8,8% de los españoles) <14 años en tratamiento sustitutivo recibe tratamiento con HD hospitalaria.

El trasplante renal es la única modalidad de tratamiento sustitutivo que rehabilita totalmente al niño con enfermedad renal terminal. Tradicionalmente, la HD hospitalaria en niños y adolescentes se ha asociado, por una parte, con problemas físicos, tales como alteraciones de crecimiento, nutrición y desarrollo, alteraciones óseas y vasculares y, por otra parte, de calidad de vida: procedimientos invasivos, hospitalizaciones, separación de los padres y de su ambiente familiar, limitaciones escolares, sensación de pérdida de la independencia y de la identidad e integridad corporal, así como disminución en la participación en actividades recreativas y asunción de responsabilidades. Las nuevas modalidades de tratamiento con HD han acabado prácticamente con los problemas

físicos, mientras que tan solo la HD domiciliaria y las nuevas unidades infantiles hospitalarias con dotación social y escolar mitigan en alguna medida las de calidad de vida y sociales.

2. CONCEPTOS BÁSICOS DE DIÁLISIS Y SU APLICACIÓN A LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

La diálisis es el proceso fisicoquímico mediante el cual se produce un intercambio molecular entre dos soluciones separadas por una membrana semipermeable. El comportamiento del agua, de los iones y de otras moléculas a través de un sistema integrado por una membrana semipermeable, un compartimiento hemático y un baño de diálisis, depende de dos propiedades diferentes: la **dializancia**, o capacidad de difusión, y la **ultrafiltración**. La primera depende a su vez de las características de la membrana (producto permeabilidad - área de superficie o K_{oA}) y se mide en ml/minuto, y la segunda, de los gradientes de presiones hidráulicas y coloidosmóticas y de la permeabilidad hidráulica de la membrana empleada o coeficiente de ultrafiltración (K_{UF}). El transporte difusivo o difusión expresa el movimiento de solutos siguiendo un gradiente de concentración (por ejemplo, la urea de la sangre al dializado). El transporte convectivo o convección, o simplemente ultrafiltración, expresa la cantidad de agua y solutos disueltos que pasan a través de una membrana, en este caso la membrana del

dializador, provocado por un gradiente de presión (presión transmembra).

En la HD, la membrana del dializador permite el transporte bidireccional de agua y moléculas de pequeño y mediano peso molecular (<50 000 Da), pero impide el paso de pequeñas proteínas como la albúmina (70 000 Da) o elementos formes. La práctica clínica ha hecho que diferenciamos dos modalidades de tratamiento en función de la preponderancia del fenómeno difusivo (HD convencional) o convectivo (modalidades de hemodiafiltración y hemodiafiltración *online* [HDFOL]).

El aclaramiento de un soluto (K_p) se expresa como la cantidad de sangre totalmente depurada del mismo en una unidad de tiempo (habitualmente ml/minuto) y depende del K_{OA} del dializador, del flujo sanguíneo (QB) y del flujo del baño de diálisis (QD). Este concepto es virtual, puesto que lo que realmente apreciamos es la disminución de la concentración del soluto. Considerando al individuo con un volumen de distribución uniforme, la fracción del soluto que permanece en la sangre en un tiempo determinado la podemos averiguar mediante la siguiente fórmula:

$$C_t/C_i = e^{-kt/V},$$

donde C_t es la concentración del soluto en un tiempo t y C_i es la concentración inicial del mismo. Esta fórmula implica una tasa de desaparición del soluto de un modo logarítmico y la eficacia de la diálisis puede ser hallada según la fórmula:

$$Kt/V = \ln [C_i/C_t],$$

donde K es el aclaramiento de urea para el dializador (litros/hora), t el tiempo de duración de

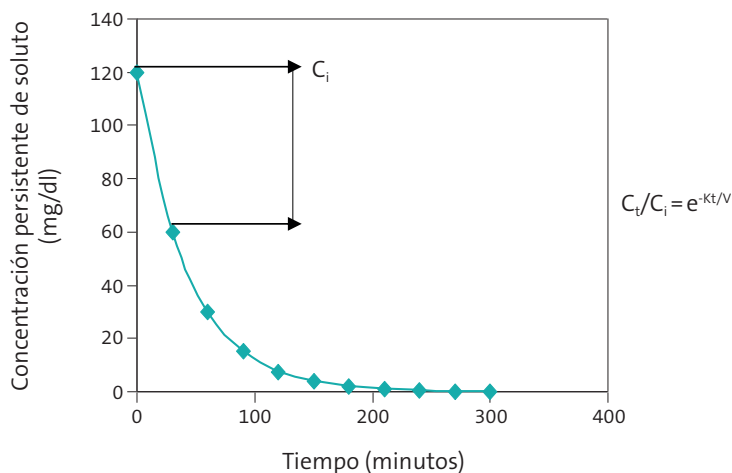
la sesión de HD (horas) y V el volumen de distribución de la urea (equivalente al volumen plasmático, en litros).

En la práctica clínica diaria, Kt/V y dosis de diálisis tienen el mismo significado: volumen de plasma aclarado de urea respecto al volumen total de plasma del organismo, y un valor de 1 expresaría, en teoría, un aclaramiento de todo el volumen plasmático (diálisis perfecta). La prescripción de HD se realiza sobre la base de criterios de Kt/V de urea (**Figura 1**), si bien para el cálculo exacto del fenómeno depurativo hay que tener en cuenta el proceso convectivo o eliminación del soluto asociado a la ultrafiltración, así como la existencia de una distribución no uniforme de solutos, por lo que para el cálculo de la dosis de diálisis son necesarias fórmulas más complejas, como veremos más adelante.

3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA HD PEDIÁTRICA

El trasplante renal es el tratamiento óptimo para los niños con enfermedad renal terminal, y la diálisis es el tratamiento de mantenimiento que le permite la espera hasta recibir un órgano si sus condiciones clínico-analíticas no permiten que continúe solo con tratamiento conservador. No hay estudios comparativos que hayan apoyado de forma absoluta la elección de uno u otro método de diálisis (diálisis peritoneal o HD), ya que contribuyen a su elección múltiples factores (edad, localización geográfica, médicos, composición familiar, soporte social, cumplimiento del tratamiento, función residual, etc.). En general, las limitaciones de la HD están relacionadas con la dificultad para la obtención de un acceso vascular o con la into-

Figura 1. Relación entre la concentración persistente de soluto y el tiempo durante una sesión de HD



C_i representa la concentración inicial del soluto; C_t , la concentración del soluto en un tiempo t ; K , el aclaramiento real; t , el tiempo en minutos y V , el volumen de distribución del soluto.

lencia a cambios rápidos del volumen plasmático, lo que es especialmente importante en lactantes o niños pequeños, que deberán ser tratados preferentemente con diálisis peritoneal (Tabla 1).

Por otro lado, la HD se prefiere como técnica de depuración crónica en niños con malformaciones que afecten a la pared abdominal o requieran derivaciones intestinales o cirugía

abdominal reiterada; también en procesos como hernias diafragmáticas congénitas o enfermedad pulmonar grave. Además, está indicada siempre que exista incapacidad difusiva o de ultrafiltración del peritoneo (Tabla 2).

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de la HD pediátrica

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Pacientes muy pequeños	Hipertensión mal controlada
Falta de acceso vascular	Cardiomiopatía hipertensiva
Contraindicaciones para anticoagulación	Lejanía a centros de HD pediátricas
Inestabilidad cardiovascular	

4. ACCESOS VASCULARES EN NIÑOS

El éxito de un programa de HD en niños depende de un acceso vascular adecuado. Actualmente, según datos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR-1), el 92% de los niños en HD prolongada realizan su tratamiento a través de un catéter venoso central de doble luz (en neonatos y lactantes pequeños, de una luz), tunelizado, con *cuff* subcutáneo y colocado preferentemente en la vena yugular interna derecha (ya que se consigue mayor flujo sanguíneo que en la izquierda), con la punta situada en la unión cava-aurícula o

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes del tratamiento con diálisis peritoneal y HD en niños según la situación del paciente

Indicación	Diálisis peritoneal	HD
Incapacitación de los padres	-	+++
No cumplimiento	-	++
Malnutrición establecida	-	++++
Cirugía abdominal	-	++++
Malformaciones de la pared abdominal (extrofia vesical)	-	++++
Anuria / Sobrecarga de volumen	-	++
Expectativa rápida de trasplante	-	++
Hernia diafragmática	-	+++
Necesidad de alta depuración (hiperoxaluria I)	-	++++
Edad <5 años	++++	-
Comienzo con alta FRR	++++	-
Rehabilitación familiar	++++	-
Escolaridad	++++	-
Inestabilidad hemodinámica	++++	-

FRR: función renal residual.

en la aurícula derecha. Son preferibles los de silicona a los de poliuretano y los hay de distintos tamaños y diámetros para su uso según el tamaño del paciente (**Tabla 3**). La mayoría pueden permanecer colocados durante varios meses. En la elección del catéter como acceso vascular en la infancia influyen dos factores: el pequeño tamaño de los vasos, lo que favorece la trombosis de las fístulas arteriovenosas, y la oferta a corto plazo de un trasplante renal; ambos han determinado el abandono de dichas fístulas como acceso permanente en la población pediátrica española. La **Tabla 4** muestra la disponibilidad comercial de catéteres de HD para niños de diferentes edades, tanto agudos (poliuretano) como crónicos (silicona o poliuretano modificado).

Tabla 3. Longitud y diámetros aconsejados en catéteres infantiles para HD

Relación de tamaño de catéteres HD por peso del niño	
Neonato-6 kg	6,5 Fr (una luz o doble luz)
6-15 kg	8 Fr
15-30 kg	9 Fr
>30 kg	≥10 Fr

5. EQUIPOS DE DIÁLISIS PEDIÁTRICA: DIALIZADORES, LÍNEAS Y MONITORES

5.1. El dializador

Es el elemento básico del tratamiento con HD. Hay tres características que determinan su rendimiento (eficacia con que purifica la sangre) y biocompatibilidad (propiedad por la que, al contacto con la sangre, no provoca reacciones adversas clínicamente importantes):

5.1.1. Membrana

Es el componente esencial del dializador; según el tipo, posee diferente capacidad de ultrafiltración o K_{UF} y depuración o K_{DA} , e influyen su espesor y el área de superficie como determinantes más importantes de la eliminación difusiva de solutos. Actualmente, se utilizan fundamentalmente de dos clases: membranas derivadas de la celulosa modificada y membranas sintéticas; estas últimas tienen distintas composiciones químicas (copolímeros) y pueden ser de alto o bajo flujo según su mayor o menor permeabilidad hidráulica por cada unidad de presión aplicada (>20 ml/h/mmHg/m² o <10 ml/h/mmHg/m², respectivamente). Si el uso de las de membranas de alto flujo/permeabilidad se asocia a una modalidad de tratamiento basado en convección o recambio como la HDFOL, se precisa agua altamente purificada (ultrapura)

Tabla 4. Catéteres agudos y permanentes de HD para población pediátrica

Indicación	Peso (kg)	Características	Longitud	Diámetro
Temporal	7-15 kg	Doble luz. Poliuretano radiopaco Subclavia y yugular	10 cm	6,5 Fr
Temporal	10-25 kg	Doble luz. Poliuretano blando. Subclavia-yugular y femoral	12,5 cm	8 Fr
Temporal	25-45 kg	Doble luz. Poliuretano Yugular. Femoral	15 cm	11 Fr
Permanente	7-12 kg	Silicona. Yugular interna. Otras localizaciones	18 cm	8 Fr
Permanente	12-30 kg	Silicona. Yugular interna. Otras localizaciones	24 cm	8 Fr
Permanente	12-30 kg	Silicona. Yugular interna. Otras localizaciones	28 cm	11 Fr
Permanente	25-40 kg	Silicona. Yugular interna. Otras localizaciones	36 cm	13,5 Fr
Permanente	30-50 kg	Silicona. Yugular interna. Otras localizaciones	40 cm	13,5 Fr

Tabla 5. Valores de referencia para el tratamiento de agua y fluidos en HD

Contaminación bacteriana y conductividad de agua y líquido de diálisis		
	Agua purificada	Agua altamente purificada o ultrapura
Bacterias	<100 UFC/ml	<10 UFC/100 ml
Endotoxinas	<0,25 UE/ml	<0,03 UE/ml
Conductividad máxima	<4,3 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<1,1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
	Líquido de diálisis estándar	Líquido de diálisis ultrapuro
Bacterias	<1000 UFC/ml	<1 UFC/ml
Endotoxinas	<0,5 UE/ml	<0,03 UE/ml

y monitores de diálisis con control del volumen de ultrafiltración. La **Tabla 5** muestra los mínimos necesarios de contaminación química (conductividad) y bacteriana para definir agua pura, empleada en HD convencional, o ultrapura, empleada en HDFOL.

5.1.2. Diseño

Los dializadores actuales utilizados en Pediatría son dializadores capilares, en los que la sangre fluye a través de fibras huecas de

membranas semipermeables, en tanto que el líquido de diálisis fluye alrededor y generalmente en sentido inverso. El número y longitud de estas fibras proporciona la superficie total de membrana del dializador y requiere un volumen de sangre determinado para su cebado que habrá que tener en cuenta según el tamaño del niño al prescribir la HD. En la **Tabla 6** podemos encontrar diferentes dializadores utilizados en niños, su volumen de cebado, el área total de superficie y la capacidad de aclaramiento y ultrafiltración.

Tabla 6. Dializadores y líneas pediátricas: volúmenes extracorpóreos totales, índices de ultrafiltración y márgenes de peso para diferentes edades y pesos

Dializador	Volumen de primado / superficie efectiva	Líneas (A+V) ^a	Volumen Extracorpóreo total	I.UF ^b (ml/h/mmHg)	Aclaramiento de BUN a flujos de: 25-50-75-100-125-150-200-250-300	Margen de peso
FXped (Fresenius®)	20/0,2 m2	50 ml (a)	70	1,7	25-50-68-076	5-15 kg
F40X CorDiax (Fresenius®)	32/0,6 m2	50 ml (a) 111 ml (b) 110 ml (d)	82-144	21	25-50-72-090-110-132-175	12-24 kg
F50X CorDiax (Fresenius®)	53/1 m2	111 ml (b) 110 ml (d)	163-164	33	25-50-68-098-119-140-178-215-255	21-32 kg
F60SX CorDiax (Fresenius®)	74/1,4 m2	111 ml (b) 110 ml (d) 143 ml (c) 136 ml (e)	184-217	47	25-50-68-100-125-145-185-230-271	30-50 kg
F80SX CorDiax (Fresenius®)	95/1,8 m2	143 ml (c) 136 ml (e)	231-238	64	25-50-75-100-125-149-192-235-280	50-80 kg

^a **A+V:** arterial + venosa; ^b **I.UF:** índice ultrafiltración.

En la prescripción del dializador y las líneas pediátricas hay que tener en cuenta el volumen extracorpóreo total que no debe ser superior a un 12% de la volemia del paciente así como el aclaramiento obtenido con diferentes flujos hemáticos. Esta tabla incorpora estos datos con dializadores de polisulfona Fresenius® de alta permeabilidad CorDiax y kit de líneas:

- Neonatal A-V NATUR LINE® de 50 ml.
- Pediátrico A-V Paed de 111 ml.
- Adulto FML (FA 204 C/FV 204) de 143 ml para utilizar en monitores 4008S (HD convencional y hemodiafiltración *online*). Además hay disponibles dos kit para hemodiafiltración *online* en monitores Fresenius 5008:
- Pediátrico AV-Set ONLINE plus Paed 5008-R de 110 ml.
- Adulto AV-Set ONLINE plus BVM 5008-R de 136 mililitros.

Los aclaramientos de urea reflejados a diferentes flujos están obtenidos a través de las gráficas de aclaramiento proporcionadas por Fresenius® y la experiencia personal en pacientes de diferentes edades en los que la velocidad de baño no ha sido constante, dependiendo de si la modalidad ha sido HD convencional o hemodiafiltración *online*.

5.1.3. Proceso de fabricación y método de esterilización

Es de gran importancia que el dializador sea y se mantenga estéril, dado su contacto directo con la sangre. Suelen esterilizarse con autoclave de vapor o irradiación gamma, y se evita ahora el gas bactericida óxido de etileno, por su mayor producción de reacciones anafilácticas.

5.2. Líneas del circuito de sangre

Las líneas del circuito de sangre deben cumplir las siguientes características:

- Ser biocompatibles.
- No estar esterilizadas con óxido de etileno.
- Ser de un tamaño con un volumen de cebado adecuado según el peso del niño (neonatal:

20-30 ml; lactantes: 70-80 ml; o pediátricas: 100-150 ml).

En la **Tabla 6** se pueden ver las líneas del circuito hemático correspondiente a cada dializador y el volumen extracorpóreo total (suma del volumen de cebado del dializador y las líneas).

5.3. El monitor

El monitor de diálisis es un sistema integrado que consta de mezclador de concentrado de baño de diálisis con agua tratada y de control de flujo hemático. La sangre y el baño son impulsados hacia el dializador mediante rodillos o bombas. La bomba de sangre crea una presión negativa en la línea arterial y transforma esta presión en positiva para impulsar la sangre, tras pasar por el dializador, a través de la línea venosa de regreso al paciente. El monitor controla la composición, temperatura y flujo de sangre y baño de diálisis en el dializador, así como la ultrafiltración programada. Los monitores utilizados en Pediatría son esencialmente los mismos que en los adultos y se les ha incorporado un *software* pediátrico. Además de los controles de seguridad obligatorios (fugas de aire y sangre, temperatura, control de ultrafiltración y conductividad) los monitores modernos incorporan módulos capaces de medir en tiempo real cambios en el volumen plasmático del paciente, recirculación y dializancia, lo que permite obtener cálculos muy aproximados de la dosis de diálisis durante la sesión y poder modificar la programación inicial según los datos obtenidos, así como ajustar la ultrafiltración a los cambios de volumen plasmático del paciente.

6. CARACTERÍSTICAS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS PEDIÁTRICA

Las unidades de diálisis infantiles deberían estar situadas en hospitales con especialidades pediátricas, las más importantes de las cuales serían Neonatología, Nutrición, Cuidados Intensivos, Cardiología, Psiquiatría, Radiología Intervencionista, Cirugía y Urología. Lo ideal, es que el hospital sea trasplantador, pero en el caso de que no lo sea, deberá estar estrechamente conectado con el centro de referencia, con los pacientes incluidos en lista de espera o programados para recibir trasplante *de vivo* salvo contraindicaciones. Asimismo, la unidad de diálisis infantil debe contar con enfermería especializada y apoyo de psicólogos, maestros, pedagogos y grupos de voluntarios. Las unidades deben ser de puertas abiertas para padres y familiares y estar integradas en un proyecto escolar docente. La **Tabla 7** muestra los criterios mínimos y óptimos de calidad de una unidad de diálisis pediátrica.

7. PRESCRIPCIÓN DE LA SESIÓN DE HD

Una sesión de diálisis individualizada es esencial para el control adecuado del paciente. La prescripción de las sesiones de diálisis se basa en la optimización de los siguientes criterios:

- Depuración o purificación.
- Ultrafiltración o ajuste del estado de hidratación y volumen plasmático del paciente.
- Regulación del medio interno.
- Aspectos nutritivos, hormonales y de crecimiento.

Tabla 7. Criterios de calidad de una unidad de diálisis pediátrica

Grado de calidad	Ideal	Aceptable	No aceptable
Ubicación			
Tipo de centro	Centro pediátrico	Centro de adultos con control pediátrico	Centro de adultos sin control pediátrico
Situación del paciente con respecto al trasplante			
Lista de espera	Incluido	En trámite de inclusión	No incluido
Tratamiento de aguas			
Tratamiento del agua	Agua ultrapura	Tratamiento estándar	-
Modalidad de tratamiento			
Tratamiento	Hemodiafiltración <i>online</i>	HD convencional individualizada	HD no individualizada
Periodicidad de sesiones			
Número de sesiones	Frecuentes según necesidades	Ajustado a necesidades	Tres sesiones semanales independientemente de necesidades
Psicosocial			
Tipo de unidad	Abierta a padres	Limitada	Cerrada
Maestro	Sí, con programa educativo	Maestros	Ningún tipo de actividad
Actividades	Variadas (lúdicas, musicoterapia)	Limitadas	Ningún tipo de actividad
Psicólogo	Especializado	General	No
Enfermería			
Enfermería	Altamente especializada	Pediátrica	Nefrológica exclusiva
Médico			
Especialista	Nefrólogo pediatra	Nefrólogo o pediatra	-
Programación sesiones			
Ultrafiltración	Ajustada al volumen plasmático	Perfil predefinido	Lineal
Depuración	Individualizada y controlada por módulo y analítica	No individualizada	No valorada
Baño	Individualizado	-	Fijo
Control volumen plasmático	Clínica; presión arterial, frecuencia cardiaca y módulo del monitor	Solo clínica	Ningún control
Peso seco	Ajustado por bioimpedancia	Por clínica	Solo si hipotensión
Acceso vascular			
Catéter central	-	Tunelizado yugular	Otras localizaciones
Fístula arteriovenosa	Solo realizar en periodos prolongados y sin expectativa de trasplante		

Adecuación			
Criterios de adecuación	Clinicos (crecimiento y nutrición) y analíticos	Solo clínicos	Solo analíticos (por ejemplo, Kt/V de urea >1,7 por sesión)
Crecimiento			
Crecimiento en diálisis	Velocidad de crecimiento adecuada sin necesidad de hormona de crecimiento	Crecimiento adecuado con tratamiento de hormona de crecimiento	Fracaso de crecimiento
Nutrición			
Parámetros nutricionales	Adecuados	Dentro de límites normales con necesidad de alimentación enteral forzada	Malnutrición

Para ello debemos considerar la modalidad y frecuencia de las sesiones y ajustar el tratamiento a las necesidades del paciente, teniendo en cuenta la ganancia de peso y talla y el cambio constante de la composición corporal.

7.1. Elección de la modalidad de HD y frecuencia y duración de las sesiones

Aunque sin evidencia clara, los pocos estudios que actualmente existen en niños señalan algunas ventajas de la HD convectiva (HDFOL) frente a la difusiva (HD convencional) en términos de crecimiento. Sin embargo, hay dos factores importantes que sí pueden modificar la tolerancia al tratamiento y mejorar el crecimiento y la nutrición: la mayor duración de las sesiones, que permite un control óptimo del peso seco y del balance hídrico del individuo, y la periodicidad de estas. Estudios iniciales en niños demuestran que el incremento del número de sesiones semanales a 4, 5 o 6 no solo mejora el crecimiento y la nutrición del paciente, sino que permite un balance negativo del fósforo, incluso sin quelantes.

7.2. Elección del dializador y sistema extracorpóreo

Los dializadores de polisulfona se adaptan bien a las necesidades pediátricas, dada su mayor biocompatibilidad, su bajo volumen de primado, el elevado índice de ultrafiltración y su óptimo K_{OA} . En la **Tabla 6** se encuentran representados los dializadores pediátricos de polisulfona con sus respectivos volúmenes de primado y las líneas correspondientes. En dicha tabla, la columna de la derecha representa los límites superior e inferior del peso del niño en los que pueden ser utilizados.

El volumen total extracorpóreo debe situarse entre un 7 y un 12% de la volemia del paciente. Por ejemplo, si queremos dializar a un lactante de 9 kg de peso, con un volumen plasmático aproximado de ± 720 ml, el circuito extracorpóreo debe tener entre 50 y 86 ml (7 y 12% del volumen plasmático, respectivamente). El dializador FXPed de Fresenius® posee un volumen de primado de 20 ml y existe un kit neonatal de líneas con volumen total de 50 ml (Neonatal A-V NATUR LINE®) ajustable para monitores

Fresenius®; por tanto, el volumen total será de $20 + 50 = 70$ ml, que se encuentra dentro de los límites tolerables.

7.3. Programación de flujo sanguíneo y de baño en HD difusiva convencional y en HDFOL

7.3.1. HD convencional

En la **Tabla 6** se puede observar el aclaramiento de urea obtenido con diferentes dializadores de polisulfona mediante flujos hemáticos crecientes durante una HD convencional. La programación del flujo de sangre depende del aclaramiento de urea deseado y de la duración de la sesión y, en condiciones normales, oscilará entre 4 ml/kg/min en lactantes y 5 ml/kg/min en adolescentes para sesiones de HD difusiva de 4 horas de duración. El flujo de baño de diálisis debería ser, al menos, el doble del flujo hemático. El cálculo del volumen de distribución de la urea puede hacerse a través de fórmulas convencionales o de estudios con bioimpedancia, pero si no disponemos de ella, recomendamos utilizar un volumen de distribución uniforme de 600 ml/kg. El siguiente ejemplo, de una forma orientativa, nos permitiría programar una sesión de HD en cualquier niño:

Ejemplo: ¿Qué valores de flujo plasmático y de baño necesitaría un niño de 12 kg de peso al que queremos prescribir una dosis de diálisis de 1,5 por sesión de 4 horas de duración? En aras de simplificar y prescindiendo del aclaramiento convectivo ligado a la ultrafiltración para obviar fórmulas complejas como la de Daugirdas, podríamos asumir que:

- $Kt/V \sim \ln(BUN1/BUN2)$.
- Si Kt/V programado = 1,5.

- $1,5 = K \cdot 240 \text{ min} / 12 \cdot 600$.

- $K = (1,5 \cdot 7200 \text{ ml}) / 240 \text{ min} = 45 \text{ ml/min}$
($\pm 3,75 \text{ ml/kg/min}$).

Una vez definido el aclaramiento de urea deseado, buscaremos qué flujo de sangre proporcionará dicho aclaramiento, que es de 45 ml/min en este caso. En la mayoría de los dializadores pediátricos corresponderá a un flujo hemático de 50 ml/min. El flujo de baño de diálisis debería ser al menos de 2 a 3 veces el valor obtenido, es decir, 150 ml/min.

7.3.2. Hemodiafiltración online (HDFOL)

La HD convencional, especialmente en un régimen intensificado de sesiones, consigue en la mayoría de las ocasiones una buena situación del paciente hasta el trasplante. No hay estudios suficientes que permitan extrapolar estos hallazgos al tratamiento con HDFOL, que combina la difusión con una elevada convección utilizando el mismo líquido de diálisis, libre de toxinas y pirógenos como solución de reposición, pero se puede suponer que la mayor depuración alcanzada pueda significar en el futuro la modalidad de elección de tratamiento con HD en la infancia. De las tres modalidades existentes, dependiendo de dónde se realiza la reposición del fluido en línea (posdilucional, predilucional y mixta), la más utilizada es la primera. El volumen total de infusión es de 10 l/m² y sesión en modo posdilucional y aproximadamente el doble en predilucional. La **Tabla 8** muestra los valores de programación en modo posdilucional en niños y adolescentes de diferentes edades. Las necesidades para poder desarrollar esta modalidad son:

Tabla 8. Flujos de sangre y baño; volumen y flujo de infusión y rendimiento de la técnica para diferentes edades y pesos para niños en tratamiento con hemodiafiltración *online* posdilucional

Edad	Peso	Superficie corporal (m ²)	Volumen total hemodiafiltración (litros de intercambio)	Dializador	QB/QD ml/min	Q _{HDFOL} ml/min	K _{urea}	Ratio K _{urea} /QB	Kt/V _{urea}
3	15	0,63	5,740	FX 40	100/500	23	95	0,95	2,53
5	20	0,8	7,200	FX 40	120/500	30	114	0,95	2,4
7	25	1	9,000	FX 50	150/800	37,5	189	0,94	2,25
8	30	1,1	10,000	FX 50	170/800	42	160	0,94	2,13
9,5	35	1,2	11,000	FX 50	180/800	45	169	0,94	1,93
11	40	1,3	12,000	FX 60	200/800	50	184	0,92	1,84
12	45	1,38	12,500	FX 60	210/800	52	190	0,92	1,69
13	50	1,47	13,300	FX 60	220/800	55	230	0,92	1,84
14	55	1,57	15,600	FX 80	260/800	65	235	0,9	1,70
15	60	1,65	16,500	FX 80	280/800	70	250	0,9	1,66
16	65	1,73	18,000	FX 80	300/800	75	270	0,9	1,66

Se señala de forma orientativa cómo programar una hemodiafiltración *online* en modo posdilucional en niños y adolescentes de diferentes edades: volumen total de intercambio por hemodiafiltración, flujos de intercambio (Q_{HDFOL} ml/min) y de sangre (QB ml/min), dializador y rendimiento obtenido de forma aproximada para una diálisis de 4 horas expresados en forma de aclaramiento de urea (K_{urea}) y Kt/V total durante la sesión en un monitor Fresenius 4008S. Hay que tener en cuenta que en los nuevos monitores 5008 el Q_{HDFOL} es calculado directamente por el monitor a partir de los valores de QB y presión transmembrana con objeto de evitar hemoconcentración excesiva; asimismo, el QD se ajustaría automáticamente a los valores anteriores con objeto de evitar gasto innecesario de baño de diálisis. En cualquier caso la ratio QHDFOL/QB se aproxima a 0,25 por cualquier procedimiento.

- Acceso vascular apropiado para conseguir flujos de extracción e infusión suficientes.
- Agua de diálisis ultrapura y con ausencia de endotoxinas (Tabla 5).
- Peso >15 kg.
- Dializadores de alta permeabilidad.
- Personal médico y de enfermería formado.

7.4. Ultrafiltración y perfil de sodio

La programación exacta de la ultrafiltración en cada sesión es imprescindible en lactantes y niños, por lo que recomendamos monitores con control automático ajustado al volumen plasmático, que permiten conseguir tasas de ultrafiltración adecuadas sin provocar hipotensión. No es inhabitual que durante las primeras sesiones de niños con poliuria tengamos que infundir sueros salinos isotónicos para prevenir cambios en el

volumen plasmático; además, debemos ajustar la concentración de sodio del baño a lo largo de la sesión: más alto inicialmente y más bajo en la última hora. El puesto de HD (cama o cuna) debe incorporar un sistema de control de peso. Es necesario, además, un control riguroso por parte del personal de enfermería de la ingesta sólida y líquida del niño durante la sesión. La ganancia de peso interdialisis no debería exceder del 5% del peso seco establecido. Las modificaciones del peso seco se realizan con carácter semanal en los niños mayores y diario en los lactantes, y siempre que no exista variación del estado clínico.

7.5. Anticoagulación

Cada vez es menos frecuente la administración de heparina sódica horaria o en bomba de infusión, que ha sido sustituida por heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que tienen la ventaja de poseer una mayor biocompatibilidad, no alterar los tiempos de coagulación y disminuir el riesgo de sangrado. Sus principales desventajas radican en la permanencia del efecto anticoagulante una vez finalizada la sesión de diálisis y en el mayor coste económico. Si se decide este tipo de anticoagulación, recomendamos la administración de enoxaparina a dosis de 0,5 a 1 mg/kg (50 a 100 unidades/kg) en la línea arterial al inicio de la sesión. Aunque no está recomendado sistemáticamente, en algunos pacientes con HD diaria en los que las dosis acumuladas de HBPM pueden inducir riesgo de hemorragia por acumulación se puede determinar actividad antifactor Xa, con objeto de dosificar las heparinizaciones sucesivas.

7.6. Sellado y cuidado del catéter

La utilización casi sistemática del catéter central como acceso vascular en niños deriva en una atención específica que incluye

vigilancia del aspecto del orificio de salida, control bacteriológico de este, cura diaria o semanal según el estado y, finalmente, sellado de las luces con citrato, heparina o uroquinasa.

7.7. Adecuación

Los criterios de adecuación no serán nunca exclusivamente numéricos, sino que también serán valorados parámetros clínicos como la nutrición y el crecimiento. Aunque las guías de práctica clínica recomiendan que el Kt/V mínimo por semana sea >4,5 (1,5 por sesión en HD convencional de 3 sesiones semanales), hoy sabemos que el incremento de estos valores hasta alcanzar niveles de Kt/V de 8, 9 o incluso más, como resultado de un incremento del número de sesiones semanales, duración de las mismas o ambos factores, se asocia con una espectacular mejoría de los parámetros de nutrición y crecimiento, así como un mejor control de la acidosis y del fosfato sérico. Con dos limitaciones básicas, la social y la económica, la intensificación del régimen de diálisis debería ser planteado en todos los pacientes. Para el cálculo del Kt/V utilizaremos la fórmula de Daugirdas de segunda generación:

$$\text{Kt/V} = \text{Ln} \left(\left[\frac{\text{BUN1}}{\text{BUN2}} \right] - 0,008 * \text{Tdh} \right) + (4 - 3,5 * \left[\frac{\text{BUN1}}{\text{BUN2}} \right]) * \left(\frac{\text{UF}}{\text{peso seco}} \right),$$

donde Tdh sería la duración en horas de la sesión de diálisis y UF la ultrafiltración en litros. El peso seco posdiálisis se expresaría en kilogramos. Esta fórmula permite un cálculo más exacto de la dosis de diálisis y tiene una excelente correlación con los obtenidos a través de los cambios en la dializancia de los modernos monitores de diálisis.

8. ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA HD PEDIÁTRICA: NUTRICIÓN, CRECIMIENTO, ANEMIA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

8.1. Nutrición

Los requerimientos nutricionales mínimos son el 100% de los estimados para la edad del niño (Tabla 9), ajustados a su actividad física y tamaño corporal (índice de masa corporal: IMC), valorando su ajuste según la respuesta en ganancia o pérdida de peso y manteniendo una distribución adecuada de principios

inmediatos. Además, teniendo en cuenta que hay cierta pérdida proteica y de aminoácidos en cada sesión de HD, la ingesta proteica debe incrementarse en 0,1 g/kg/día, sumado a la ingesta proteica recomendada según la edad. Con frecuencia, sobre todo en lactantes y niños de corta edad, el estado de hiporexia por la insuficiencia renal hace necesario el empleo de sonda nasogástrica o de gastrostomía para asegurar la consecución de estos requerimientos. La diálisis diaria mejora la nutrición. La Tabla 10 muestra las determinaciones necesarias para estimar la situación nutritiva de niños en diálisis, así como su periodicidad y el valor práctico de las mismas.

Tabla 9. Necesidades dietéticas basales para niños, adolescentes y adultos jóvenes

Edad (años)	Kcal/kg	Kcal totales	Proteínas (g/kg)	Calcio (mg)	Fósforo (mg)	Sodio (mg)	Potasio (mg)
0-0,5	108	650	2,2	400	300	180	175
0,5-1	98	850	1,6	600	500	180	175
1-3	102	1300	1,2	800	800	250	145
4-6	90	1800	1,2	800	800	220	120
7-10	70	2000	1,1	800	800	200	100
11-14 (Niños)	55	2500	1	1200	1200	170	90
11-14 (Niñas)	47	2200	1	1200	1200	130	65
15-18 (Chicos)	45	3000	0,9	1200	1200	180	95
15-18 (Chicas)	38	2200	0,8	1200	1200	120	60
19-24 (Hombres)	40	2900	0,8	1200	1200	180	95
19-24 (Mujeres)	36	2200	0,8	1200	1200	120	60

La presente tabla expresa las necesidades calórico-proteicas mínimas para cubrir el gasto energético basal. El aporte energético y proteico debe ser superior a las necesidades basales según la actividad metabólica desarrollada por el individuo (actividad física, crecimiento, enfermedad). La insuficiencia renal y la HD implican un mayor gasto metabólico por lo que estas necesidades deben ser tenidas en cuenta en la prescripción dietética. En la práctica, las necesidades calóricas pueden ser de hasta 1,5 veces las basales, y las proteicas, el doble. En un niño o adolescente en HD, el aporte proteico debe suponer un 15% del aporte calórico global.

Tabla 10. Controles analíticos y nutricionales en niños en HD

Parámetro	Periodicidad	Valor clínico
Determinaciones somatométricas Peso (Z), talla (Z), perímetro cefálico (Z) Índices nutricionales (Waterlow, McLaren y Quetelet) Pliegues cutáneos (bicipital, tricipital, subescapular, muslo)	Mensual	Muy alto
Determinaciones bioquímicas en sangre y dializado Albúmina, proteínas, creatinina, prealbúmina, transferrina, ferritina, lípidos, equivalente proteico de la dieta	Mensual	Alto
Encuesta dietética o monitorización de la ingesta Comprobar utilización de sondas de alimentación o gastrostomía. estado de las sondas	Trimestral	Muy alto
Otros marcadores Hemoglobina glicosilada, IGF-1, B ₁₂ , fólico, beta 2 microglobulina, leptina	Trimestral	Relativo
Bioimpedancia Ángulo de fase, agua corporal, agua extracelular y masas magra, grasa y celular	Mensual	Alto En la evolución nutricional En el ajuste del peso seco
Calorimetría indirecta	Semestral	Alto (si existen cambios)
Balance nitrogenado	Semestral o anual	Relativo: buscar relación con cinética de la urea

8.2. Crecimiento

La HD frecuente, con un aumento del número de sesiones semanales, mejora, junto con la nutrición, la velocidad de crecimiento. El efecto es sumatorio al de la hormona de crecimiento (rHGH), indicada cuando la talla del niño se sitúa por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) de talla para la edad y sexo, o cuando la velocidad de crecimiento sea inferior también a -2 DE. Antes de su administración deben corregirse otros factores desencadenantes: malnutrición, acidosis, hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo.

8.3. Anemia

En general, podríamos fijar los niveles diana de hemoglobina en 11-12 g/dl, con objetivos de ferritina sérica en torno a 100-500 ng/ml e ín-

dice de saturación de la transferrina >20%. Para ello, se administra hierro oral o IV y, una vez conseguidos niveles correctos de hierro, asociamos al tratamiento eritropoyetina alfa, beta o darbopoetina, administrada generalmente por vía intravenosa al finalizar la sesión de HD. La corrección de la anemia mejora el riesgo cardiovascular, así como la actividad física, la función cardiaca, el apetito, la asistencia escolar y la calidad de vida.

8.4. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Mantener unos niveles de calcio y de fósforo normales es una de las metas de la HD crónica. Se puede individualizar la concentración de calcio en el baño de diálisis según las necesidades. El incremento del número o la duración de las

sesiones de HD tienen efectos positivos sobre el aclaramiento de fosfato, permitiendo en ocasiones que no sea necesario el tratamiento con quelantes. La **Tabla 11** muestra los niveles recomendados en niños en diálisis de los agentes que intervienen en la mineralización ósea.

9. COMPLICACIONES DURANTE LA SESIÓN DE HD

9.1 Hipotensión

Es la complicación más frecuente. Las manifestaciones clínicas pueden ser difíciles de valorar en lactantes, por lo que se recomienda la monitorización de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (pulsioxímetro) de forma continua, ya que el aumento de esta última suele preceder al accidente hipotensor. Aunque su etiología es generalmente multifactorial, debe intentarse un diagnóstico y tratamiento causal. No

obstante, en el episodio agudo el tratamiento se realiza colocando al paciente en posición de Trendelenburg y administrando suero salino fisiológico o mejor bolos de suero salino hipertónico 1M de 0,5 a 2 ml/kg en la cámara venosa. Durante la hipotensión, la ultrafiltración debe interrumpirse. Puede emplearse manitol preventivo o ultrafiltración aislada si la ganancia ponderal excede del 5% del peso seco.

9.2 Hipotermia

La mayor superficie corporal con relación al peso, los flujos sanguíneos relativamente bajos y la ultrafiltración aislada son factores de riesgo de hipotermia. Se debe elevar la temperatura del baño o realizar ultrafiltración aislada tan solo en periodos cortos de tiempo.

9.3 Síndrome de desequilibrio

El cambio osmolar rápido que acompaña a las primeras sesiones puede producir este síndrome neurológico caracterizado por náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión y convulsiones. Para minimizar el riesgo, durante las primeras sesiones de diálisis y en pacientes con valores de nitrógeno ureico >100 mg/dl, se recomiendan aclaramientos de 1,5 a 2 ml/kg (Kt/V de BUN por sesión de 0,6 a 0,8) y la administración preventiva de manitol a 0,5 g/kg.

9.4 Complicaciones del catéter

La utilización casi sistemática de catéteres como acceso vascular en niños ha favorecido la observación de complicaciones infecciosas y no infecciosas. La vigilancia, el cuidado y el sellado de estos por personal especializado disminuye la tasa de complicaciones. Las más frecuentes son: la infección del orificio de sali-

Tabla 11. Periodicidad y objetivos de variables del metabolismo mineral para niños en HD

Variable	Periodicidad	Objetivo (mg/dl)
Calcio	Mensual	Rango normal para la edad
Fosfato	Mensual	Rango normal para la edad
Ca x P (mg/dl)	Mensual	<62 Recomendado: 41-58
Fosfatasa alcalina	Mensual	Rango normal para la edad
Bicarbonato sérico	Mensual	Rango normal para la edad Mínimo >22 mEq/l
PTH intacta	Mensual	2-3 veces el límite superior de la normalidad
25-hidroxivitamina D	Mensual	>20 ng/l
Edad ósea	Anual	No signos de hiperparatiroidismo ni áreas de osteopenia

da, la bacteriemia dependiente del catéter, la obstrucción parcial o total de una o dos luces del acceso, la extrusión parcial o total, la trombosis venosa y las arritmias. Cada complicación tiene un tratamiento específico que va desde la antibioterapia local o sistémica, la administración de uroquinasa intraluminal, la heparinización sistémica o la retirada y sustitución del acceso vascular.

10. TRASPLANTE EN PACIENTES EN HD

La decisión de dializar a un paciente en el periodo inmediatamente anterior a un trasplante depende del tiempo transcurrido desde la diálisis previa, el estado de hidratación y los niveles de electrolitos, fundamentalmente potasio. En pacientes bien dializados, una sesión preoperatoria para retirar líquido es generalmente innecesaria, y es incluso beneficioso el que estén ligeramente por encima de su peso seco para facilitar la diuresis posoperatoria. Si, no obstante, se considera necesaria, una HD corta (de 1 a 2 horas) puede ser suficiente para corregir los valores de potasio y optimizar el estado hemodinámico.

11. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La HD es un tratamiento de reemplazo imprescindible en un porcentaje variable de niños con enfermedad renal terminal. Las nuevas modalidades de tratamiento han mejorado sustancialmente el estado de salud de estos pacientes, pero, pese a que la HD domiciliaria y las nuevas unidades infantiles hospitalarias con dotación social y escolar mitigan en alguna medida las pérdidas de calidad de vida y las limitaciones sociales, hay que tener en cuenta

que la HD infantil debe ser siempre un estadio puente hacia el trasplante renal.

La HD pediátrica es un tratamiento altamente especializado y debe llevarse a cabo en unidades con dotaciones específicas y siempre en un hospital pediátrico bajo la supervisión de un nefrólogo pediatra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Melgar A, Melgosa Hijosa M. HD crónica en pacientes pediátricos. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª edición. Madrid: Biblioteca Aula Médica; 2006. p 723-774.
2. Alonso Melgar A, Muley Alonso R. Diálisis pediátrica. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM (eds.). *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-dialisis-pediatica-57>
3. Chand DH, Swartz S, Tuchman S, Valentini RP, Somers MJ. Dialysis in children and adolescents: The pediatric nephrology perspective. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(2):278-286.
4. Chua AN, Warady BA. Care of the pediatric patient on chronic dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):388-397.
5. Fischbac M, Edefonti A, Schröder C, Watson A; The European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1054-1066.
6. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloszcic A. Daily online haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25: 867-873.

7. Herrero-Calvo JA, González-Parra E, Pérez-García R, Tornero-Molina F; Grupo de Estudio Español sobre anticoagulación en HD. Estudio español sobre anticoagulación en HD. *Nefrología*. 2012;32(2): 143-152.
8. Hothi DK, Stronach L, Harvey E. Home haemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:721-730.
9. Lewis M, Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Aspects of anaemia management in children with established renal failure: Royal College of Physicians and the Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 7):vii181-vii183.
10. Michael M, Brewer FP, Goldstein SC. Blood volume monitoring to achieve target dry in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:432-437.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(suppl 3):S1-S202.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. *Am J Kid Dis*. 2009; 53(suppl 2):S11-S104.
13. Palanca Sánchez I, Conde Olasagasti J, Elola Somoza J, Bernal Sobrino JL, Paniagua Caparrós JL; Grupo de expertos. Unidad de depuración extrarrenal: Estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación 2011. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
14. Shroff R, Ledermann S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:463-474.
15. Singer J, Gritsch AH, Rosenthal JT. The transplant operation and its surgical complications. En: Danovitch G (ed.). *Handbook of kidney transplantation*. 4.ª edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2005.
16. Tjaden L, Tong A, Henning P, Groothoff J, Craig JC. Children's experiences of dialysis: a systematic review of qualitative studies. *Arch Dis Child*. 2012 May;97(5):395-402.
17. Van Stralen KJ, Tizard EJ, Verrina E, Schaefer F, Jager KJ; European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) registry study group. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1379-1382.

Diálisis peritoneal crónica

Ana Sánchez Moreno⁽¹⁾, Pedro J. Ortega⁽²⁾, Rafael Muley⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁽²⁾Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil la Fe. Valencia

⁽³⁾Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Sánchez Moreno A, Ortega PJ, Muley R. Diálisis peritoneal crónica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:477-92.



RESUMEN

La diálisis peritoneal (DP) crónica es una técnica de gran utilidad en los lactantes con enfermedad renal crónica (ERC) como primer tratamiento renal sustitutivo hasta alcanzar un trasplante renal. La DP está indicada en cualquier niño que la elija, si bien resulta especialmente beneficiosa en niños muy pequeños, en aquellos con domicilio alejado del centro de diálisis o en pacientes con dificultades de acceso vascular. Se realiza en el domicilio del paciente y le proporciona una mayor estabilidad hemodinámica y menores restricciones dietéticas, que son sus principales ventajas sobre la hemodiálisis. El éxito de la técnica depende del buen funcionamiento del catéter y por ello se deben extremar los cuidados pre- y posinserción de este. En la edad pediátrica han sido muy bien acogidas las técnicas automáticas que permiten realizar la diálisis durante el periodo de sueño nocturno. Llevaremos a cabo una prescripción personalizada, siempre con las soluciones de diálisis más biocompatibles. Los criterios de adecuación en los niños incluyen adecuadas velocidad de crecimiento e integración escolar y social, además de los mínimos aclaramientos y ultrafiltración recomendados en las guías de práctica clínica. Se recomiendan dietas hipercalóricas con suplementos proteicos para compensar las pérdidas peritoneales. La peritonitis es la complicación infecciosa más grave, que constituye una urgencia, ya que de su rápido diagnóstico y tratamiento dependen la supervivencia de la técnica y otras complicaciones graves en el paciente.

Palabras clave: diálisis peritoneal, catéter peritoneal, soluciones, ultrafiltración, peritonitis.

Chronic peritoneal dialysis

ABSTRACT

Chronic peritoneal dialysis (PD) is a very useful technique in infants with chronic kidney disease (CKD) as the first renal replacement treatment until reaching a kidney transplant. It is indicated in any child who chooses it, although it is especially beneficial in very young children, those.

living far from the dialysis center or in patients with vascular access difficulties. It is performed at the patient's home and provides greater hemodynamic stability and fewer dietary restrictions, these being its main advantages over hemodialysis. The success of the technique depends on the proper functioning of the catheter and therefore care must be taken before and after its insertion. In pediatric patients, automatic techniques that allow dialysis during the night-time sleep period have been very well received. We will carry out a personalized prescription, always with the most biocompatible dialysis solutions. The adequacy criteria in children include normal growth speed and school and social integration, in addition to the minimum clearance and ultrafiltration recommended in the clinical practice guidelines. High calorie diets with protein supplements are recommended to compensate for peritoneal losses. Peritonitis is the most serious infectious complication. It must be regarded as an emergency, since the survival of the technique and other serious complications depend on its rapid diagnosis and treatment.

Key words: peritoneal dialysis, peritoneal catheter, solutions, ultrafiltration, peritonitis.

1. INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal (DP) es una técnica sencilla, segura y de fácil aprendizaje para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) a cualquier edad. Sin embargo, el trasplante renal anticipado es el tratamiento de elección en la ERC terminal del niño y adolescente. A diferencia de los pacientes adultos, todos los niños deben tener expectativas de trasplante renal cuando inician cualquier modalidad de diálisis. Cuando hay que demorar el trasplante por el peso escaso del paciente, o bien hasta completar estudios pretrasplante, la DP es una elección útil y satisfactoria para alcanzar un correcto control metabólico y nutricional.

Las ventajas de la DP sobre la hemodiálisis (HD) en la infancia derivan de su condición de técnica domiciliaria. Ofrece el beneficio de una menor estancia hospitalaria y la oportunidad de que el niño asista al colegio e incluso que sus padres realicen su actividad laboral, normalizando de este modo la dinámica familiar y me-

yorando la calidad de vida. Además, se evitan las punciones del acceso vascular, dificultosas por la singularidad del árbol vascular infantil, si bien los pacientes que precisan periodos cortos de diálisis son hemodializados a través de un catéter venoso central.

Una de las fortalezas conocidas de la DP es la estabilidad hemodinámica. La ultrafiltración (UF) constante y la estabilidad del volumen plasmático consiguen un mejor control de la tensión arterial (TA). Se ha descrito una preservación más prolongada de la función renal residual (FRR) con la DP y, por consiguiente, esta modalidad de diálisis permite menor restricción de líquidos. Dichas ventajas influyen en la calidad de vida y en la morbimortalidad, ya que la hipertensión arterial (HTA) en niños en diálisis es un fuerte marcador de morbimortalidad.

En relación con la nutrición y el crecimiento, la DP permite menores restricciones dietéticas y además se ha publicado menor pérdida de talla al comparar con la HD.

Constituye en nuestro medio una técnica con baja mortalidad e indicación primordial en lactantes y niños muy pequeños como primer tratamiento sustitutivo antes del trasplante.

2. FUNDAMENTOS DE LA DP

La DP consiste en la infusión de una solución en la cavidad peritoneal. Tras un periodo de intercambio, se produce la transferencia de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis. Se realizará entonces el drenaje del fluido parcialmente equilibrado y la repetición de este proceso conseguirá eliminar el exceso de líquido y aclarar los productos de desecho y toxinas acumulados en el organismo, así como acercar los niveles de electrolitos a la normalidad. El intercambio de solutos y fluidos se produce entre la sangre de los capilares peritoneales y la solución de DP. Los solutos de bajo peso molecular se transfieren por difusión, bajo un gradiente de concentración, o por convección. La ultrafiltración o movimiento de fluidos se produce a través de poros pequeños (40-50 Å) y de las acuaporinas 1, y está determinada por la presión osmótica facilitada por el agente osmótico (generalmente la glucosa) del dializado y la presión hidráulica determinada por la presión intraperitoneal. Esta última dependerá del volumen del intercambio y de la postura del paciente.

3. INDICACIONES. CONTRAINDICACIONES. ELECCIÓN DE LA TÉCNICA

3.1. Indicaciones

- Lactantes y niños pequeños y con dificultad de acceso vascular.
- Pacientes con domicilio alejado del centro de hemodiálisis.

- Inestabilidad hemodinámica y cardiovascular.
- Cualquier niño o adolescente que elija la técnica, tras haber informado al paciente y a la familia de las ventajas e inconvenientes de cada modalidad de diálisis.

3.2. Contraindicaciones absolutas

Son pocas y se limitan a:

- Defectos infrecuentes de la pared abdominal: gastrosquisis, onfalocele.
- Hernia diafragmática, extrofia vesical, cirugía abdominal reciente y adherencias peritoneales extensas.
- Fallo grave de función de membrana peritoneal.

3.3. Contraindicaciones relativas

- Ausencia de motivación.
- Rechazo de la técnica.
- Incumplimiento terapéutico.

3.4. Situaciones de riesgo

3.4.1. Social

Podríamos hablar de situaciones de riesgo, que no de contraindicaciones, en caso de inmigrantes con recursos escasos y ausencia de motivación familiar. En estos casos, valorar con cautela la utilización de la DPC.

3.4.2. Ostomías

La presencia de ostomías (gastrostomía, ureterostomía y colostomía) no suponen una contraindicación, aunque sí dificultades añadidas.

Es muy importante recordar que la realización de gastrostomía, indicada en niños en ERC con necesidades nutritivas elevadas y con incapacidad de ingestión oral, debe realizarse preferentemente con anterioridad a la implantación del catéter de diálisis peritoneal, para evitar la extravasación del contenido gástrico con riesgo de peritonitis. En pacientes que ya han iniciado la DP, se recomienda implantar la sonda de gastrostomía por procedimiento quirúrgico abierto, que disminuye la posibilidad de contaminación de la cavidad peritoneal, asegurando las suturas del estómago y la pared abdominal, o bien mediante laparoscopia, utilizando tres puntos de fijación entre la pared gástrica y abdominal. Se recomienda la administración de profilaxis antibiótica y antifúngica con fluconazol e interrumpir la diálisis peritoneal durante 2-5 días tras la implantación de la sonda de gastrostomía, reiniciándola después con volúmenes reducidos.

3.4.3. Derivación ventriculoperitoneal

En general, se asume que un cuerpo extraño en la cavidad peritoneal podría suponer una contraindicación para una DP segura y eficaz. Sin embargo, puede plantearse la realización de esta modalidad de diálisis, apoyada por la recopilación de la experiencia de los miembros de la Asociación Internacional de Diálisis Peritoneal Pediátrica, publicados recientemente.

3.5. Elección de la técnica

Siempre que sea posible, debemos ofrecer los dos tipos de diálisis a los pacientes pediátricos, DP y hemodiálisis, si bien interesa resaltar el desconocimiento generalizado en la población de la DP. El médico debe facilitar de forma sencilla el conocimiento de las técnicas, ofreciendo una información sobre la supervivencia y

la calidad de vida. En ocasiones, es necesario contrarrestar los temores de la familia, con datos objetivos, y darles apoyo, ya que en el caso de la DP pediátrica se trata de una técnica que requiere del esfuerzo parental.

4. INICIO DE LA DIÁLISIS

El inicio de la diálisis estará indicado ante la aparición del síndrome urémico y sus complicaciones, sobrehidratación y alteraciones electrolíticas inmanejables con tratamiento conservador, filtrado glomerular inferior a 10 ml/min/1,73 m² y criterios clínicos o analíticos de desnutrición que no mejoran con una estrategia nutritiva energética.

5. ASPECTOS TÉCNICOS

5.1. Catéter

El catéter más utilizado es el Tenckhoff, de silicona, recto o curvo, o con punta en espiral, con uno o dos manguitos de Dacron para facilitar su anclaje. Existen catéteres de 31 cm para neonatos y lactantes, y de 37 cm y 39 cm para niños mayores.

5.1.1. Implantación del catéter

Es necesario programar la inserción anticipada para permitir un periodo de reposo hasta su uso y conseguir una correcta cicatrización (en 2-3 semanas). El inicio precoz de la diálisis peritoneal, en los primeros 14 días de implantación del catéter, o el inicio urgente, en las primeras 72 horas, puede ser considerado en determinadas circunstancias. Este enfoque evita tener que utilizar un acceso vascular para hemodiálisis en los pacientes que necesitan depuración extrarrenal

con premura. Hay experiencias que demuestran que es un enfoque seguro, sin complicaciones como fuga de líquido de diálisis o incremento en el número de infecciones relacionadas con el orificio o peritonitis. Se debe iniciar la técnica con bajos volúmenes y en decúbito supino.

En niños se recomienda la implantación quirúrgica con anestesia general. En el preoperatorio, investigar portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en todos los miembros de la familia, prescribir enemas sin fosfatos y profilaxis antibiótica sistémica preinserción para prevenir la peritonitis. El antibiótico que se vaya a utilizar dependerá de las resistencias a los antimicrobianos de cada centro, y se puede utilizar cefazolina o vancomicina (IV, 15-20 mg/kg) o teicoplanina (IV, 10 mg/kg, dosis máxima 400 mg) inmediatamente antes de la implantación. El tipo de catéter no influye en el riesgo de peritonitis.

Es recomendable la omentectomía para evitar atrapamientos, con hemostasia cuidadosa. Las suturas deben quedar muy herméticas y debe comprobarse el funcionamiento del catéter en quirófano. En el posoperatorio hay que extremar las medidas de inmovilización del catéter.

Comenzar con lavados una o dos veces por semana con 10 ml/kg de solución de diálisis, dejar cebado con heparina y cerrado. Si presenta hemoperitoneo, se efectuarán lavados diarios hasta obtener un drenaje claro.

5.1.2. Curas y cuidados del orificio de salida

Los cuidadores del niño, previamente instruidos, deben mantener el orificio limpio y seco y el catéter bien fijo. Asimismo, recibirán formación para la evaluación precoz de los signos de infección. No hay consenso en cuanto a la aplicación tópica diaria de un antibiótico (mupirocina o gentamicina) en crema en el orificio de salida del catéter, frente a los cuidados habituales de limpieza suave y observación diaria, y tratamiento precoz en caso de infección. Dicho tratamiento precoz de la infección del orificio de salida o del túnel subcutáneo reduce el riesgo de peritonitis.

5.2. Soluciones de DP (Tabla 1)

Contienen agua, electrolitos, glucosa o icodextrina como agente osmótico y un tampón (lactato/bicarbonato).

Tabla 1. Tabla de soluciones de diálisis peritoneal

Soluciones DP	Glucosa %	Osmolaridad (mosm/l)	Tampón (mmol/l)	pH
Dianeal	1,36/2,27/3,86	344/395/483	Lactato: 35	5-6
Physioneal	1,36/2,27/3,86	344/395/483	Lactato: 25 Bicarbonato: 15	7,4
Extraneal	Icodextrina	284	Lactato: 40	5-6
Nutrineal	Aminoácidos	365	Lactato: 40	6,7
Gambrosol trio	1,5/2,5/3,9	357/409/483	Lactato: 40	5,5-6,5
Balance	1,5/2,3/4,24	358/401/511	Lactato:25 Bicarbonato:2	7
Bicavera	1,5/2,3/4,24	358/401/511	Bicarbonato: 34	7

Todas contienen Na+ 132-134 mmol/l, calcio en 1,75 mmol/l o 1,25 mmol/l

5.2.1. Bicarbonato

El bicarbonato es el tampón ideal, ya que alcanza un pH más fisiológico y persigue preservar la integridad celular peritoneal. La sustitución parcial o total del lactato por bicarbonato mejora la biocompatibilidad, el dolor a la infusión y la acidosis, aunque su utilización en lactantes con peritoneo hiperpermeable puede producir alcalosis metabólica.

5.2.2. Concentración de calcio

Se escogerá la solución de 1,75 mmol/l o de 1,25 mmol/l en función de la necesidad de balance neto positivo de calcio, niveles de fósforo y necesidad de quelantes del fósforo y vitamina D. Durante los dos primeros años de vida y durante la adolescencia, la velocidad de crecimiento es muy elevada, por lo que con frecuencia es necesario utilizar soluciones con concentración de calcio de 1,75 mmol/l.

5.2.3. Aminoácidos

Aunque su efecto sobre el balance nitrogenado y la nutrición del enfermo no está totalmente demostrado, su utilización en niños en combinación con soluciones de bicarbonato es de valiosa ayuda en la protección de la membrana peritoneal y en la reducción de la exposición a la glucosa.

5.2.4. Icodextrina

Esta solución, capaz de mantener la ultrafiltración durante permanencias largas, ha contribuido sin duda al bienestar de pacientes con terapias continuas en DP, en especial lactantes y niños anúricos con alto transporte de solutos y fallo relativo de ultrafiltración. El uso diario

de un intercambio con 12-14 horas de permanencia mejora la depuración semanal de urea y creatinina, así como la extracción de sodio sin toxicidad de los metabolitos absorbidos (maltosa, maltotriosa y maltotetraosa).

La combinación de soluciones con bicarbonato y aminoácidos durante la terapia nocturna y el mantenimiento de un prolongado intercambio diurno con icodextrina en diálisis automatizada son la base actual del tratamiento de niños con DP.

5.3. Determinación de la presión hidrostática intraperitoneal (PHP)

Este sencillo e incruento test aporta valiosa información sobre el correcto volumen de infusión en cada paciente. La evaluación de la PHP consiste en la determinación de la presión que ejerce el fluido intraperitoneal sobre la pared abdominal y que es transmitida a la misma línea de drenaje del paciente. Para ello, determinamos los centímetros de fluido que se elevan sobre el punto medio abdominal localizado entre la intersección de la línea umbilical y la línea medio axilar. Este procedimiento se realiza con diferentes volúmenes de infusión y en diferentes posturas para determinar el volumen adecuado en cada posición durante el tratamiento. La PHP debe ser, en cualquier caso, inferior a 15 cm de agua. Un volumen óptimo de infusión suele acompañarse de presión hidrostática de 12 ± 2 cm de agua. El volumen óptimo en sedestación y bipedestación es aproximadamente la mitad que en decúbito.

5.4. Test de equilibrio peritoneal (TEP)

Consiste en realizar una permanencia estandarizada de 4 horas y evaluar la relación entre la concentración de creatinina y de glucosa del líquido

de diálisis (D) y del plasma (P). En la práctica, la realización del TEP nos informa de las características del transporte peritoneal y nos permite fijar el número de intercambios y el tiempo de permanencia de estos. Facilita el conocimiento del tipo de membrana, definiéndose como alto transporte a un D/P de creatinina a las 4 horas $>0,81$ o un D/D0 para la glucosa inferior a 0,26. En este tipo de transporte se pierde rápidamente el gradiente de glucosa y es más frecuente en lactantes. Serán necesarios un número elevado de intercambios. Se considera bajo transporte cuando el D/P de creatinina a las 4 horas es inferior a 0,5 o cuando el D/D0 para la glucosa es $>0,49$. Está indicada la realización de un TEP a partir del primer mes de tratamiento, una vez al año y siempre que existan cambios apreciables en el comportamiento del peritoneo.

6. MODALIDADES DE DP

6.1. Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)

Consiste en 5 o 6 intercambios diarios de líquido peritoneal introducido y drenado en la cavidad peritoneal por gravedad, de manera manual.

6.2. Diálisis peritoneal automática (DPA)

Se utilizan máquinas cicladoras para realizar intercambios rápidos nocturnos. Existen diferentes modalidades, dependiendo del líquido que se infunde al terminar la sesión nocturna.

- **Diálisis peritoneal nocturna intermitente (DPIN).** Intercambios nocturnos y día seco. Indicada en pacientes con hernias y escapes.
- **Diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC).** Varios intercambios nocturnos y uno largo

durante el día. Es la modalidad más extendida.

- **Diálisis peritoneal optimizada (DPCO o DPCC plus).** Intercambios rápidos nocturnos y dos permanencias largas diurnas, habitualmente realizadas de manera manual. Consigue máximos aclaramientos de solutos y es útil en anúricos.
- **DP adaptada (APD-A).** Nueva modalidad de DPA que combina ciclos con volúmenes inicialmente bajos (800 ml/m^2) y permanencias cortas, para incrementar la ultrafiltración inicial, favorecida por un gradiente osmótico elevado y sumado a una baja presión hidrostática en la cavidad abdominal. Posteriormente, en los ciclos sucesivos, el aumento de la permanencia del fluido, así como la elevación del volumen de infusión hasta 1400 ml/m^2 tiene por objeto promover la mayor depuración de toxinas urémicas. Esta modalidad combina en una misma programación objetivos de ultrafiltración y depuración y podría resolver en un futuro los problemas de niños con deficiente función renal residual. Consigue mayor eliminación de sodio y de líquidos, lo cual contribuye al mejor control de la presión arterial.

7. PRESCRIPCIÓN Y ADECUACIÓN

En la **prescripción inicial** se comienza con **volúmenes de infusión** de $200 \text{ ml/m}^2/\text{intercambio}$, aumentando lentamente cada 2-3 días hasta alcanzar $800-1000 \text{ ml/m}^2/\text{intercambio}$ en niños grandes y $1000-1200 \text{ ml/m}^2/\text{intercambio}$ en lactantes, a los 15-20 días del inicio, para ir acomodando al paciente a la distensión abdominal. Ajustar según la tolerabilidad clínica y la PHP.

La **duración** de cada intercambio debe ser de 2-3 horas en niños grandes y 20-60 minutos en pequeños. En DPA, sesiones de 9 a 12 horas nocturnas. Es necesario aplicar ajustes según necesidades de UF y TEP. Deben emplearse **soluciones** de glucosa con la concentración más baja posible, tamponadas con bicarbonato, lactato o ambos, en doble cámara, con baja concentración de PDG, pH más fisiológico y más biocompatibles. Se indica la utilización de icodextrina para permanencias largas. Deben considerarse soluciones con aminoácidos para mejorar el estado nutricional en la proporción 3:1 (glucosa/aminoácido). Al mes del inicio de la diálisis, se realizará test de equilibrio peritoneal, aclaramientos de urea (Kt/V) y creatinina y medida de la presión intraperitoneal. Debe ajustarse la **prescripción personalizada** posteriormente, de manera evolutiva, valorando el estado clínico, nutricional y el crecimiento.

Adecuación: mínimos Kt/V de 2,2 y aclaramiento de creatinina de 60 l/semana/1,73m², ultrafiltración suficiente para evitar sobrecarga cardiocirculatoria, y adecuada nutrición, crecimiento e integración escolar, familiar y social.

8. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS

Afortunadamente, la causa más frecuente de interrupción de un programa de DP en nuestro medio es el trasplante renal. Sin embargo, el fracaso de la técnica, con necesidad de transferir a HD, ocurre en un 15% de todos los pacientes que inician DP. La causa del fracaso es atribuida a: ultrafiltración insuficiente (35%), función inadecuada o problemas relacionados con el catéter (30%) e infección (35%).

8.1. Déficit de ultrafiltración por fallo de membrana

Debe descartarse previamente un mal drenaje del catéter, un incumplimiento de la prescripción (pauta de diálisis, dieta y restricción hidrosalina) o un descenso de la función renal residual. Ha de comprobarse con un intercambio hospitalario, una radiografía simple de abdomen y un estudio de permeabilidad peritoneal. El **fallo tipo I** se debe a un incremento transitorio o permanente y progresivo del transporte de solutos, con disminución del gradiente osmótico dializado-plasma, y puede ser primario (alto transportador peritoneal, frecuente en niños) o secundario (adquirido por peritonitis, soluciones hipertónicas o diálisis prolongada). El **tipo II** se asocia a una disminución permanente en el transporte de solutos, que puede evolucionar a una peritonitis esclerosante o fibrosis peritoneal masiva. El fallo tipo III es muy raro y se debe a una absorción linfática muy alta. El tipo I, con una incidencia de aproximadamente el 5% a los 6 años de diálisis, se trata inicialmente con DPA con día seco (DPIN) y restricción hidrosalina, o con día húmedo (DPCC) utilizando polímeros de glucosa en los intercambios diurnos. En algunos casos será necesario un descanso peritoneal de 4-12 semanas, pasando transitoriamente el paciente a HD. El tipo II es muy poco frecuente (<1%) y precisa de salida definitiva del programa de DP, con transferencia permanente a HD, además de un tratamiento específico.

8.2. Hipertensión arterial e hipervolemia

La causa más frecuente de hipertensión arterial en niños con DP es la secundaria a un estado hipervolémico, asociado a un déficit de ultrafiltración por fallo de membrana, a una

disminución o pérdida de la función renal residual (FRR), o a una prescripción inadecuada. El tratamiento del fallo de membrana se ha descrito previamente y las otras dos causas se tratarán con una prescripción individualizada para obtener una correcta ultrafiltración (optimizando volúmenes, acortando permanencias, incrementando la duración de las sesiones, utilizando polímeros de glucosa y, en última instancia, aumentando la concentración de glucosa). En todos los casos se complementará el tratamiento con una dieta de restricción hidrosalina y con el uso de diuréticos, si mantiene función renal residual, mejor que incrementar la concentración de glucosa.

8.3. Deshidratación e hipovolemia

Esta situación es rara, si bien es más frecuente en niños pequeños urópatas con diuresis importante, en pacientes portadores de colostomía, en cuyo caso suele ir acompañada de alcalosis metabólica hipoclorémica e hipocaliémica, y en bajos transportadores peritoneales. Se previene incrementando la ingesta hidrosalina y disminuyendo la ultrafiltración, aumentando los tiempos de permanencia.

8.4. Alteraciones electrolíticas. Acidosis metabólica

En recién nacidos y lactantes es frecuente la hiponatremia si no se administran aportes extras orales de sodio. Una **hiponatremia** leve puede observarse con el uso de polímeros de glucosa, aunque sin significación clínica. La hipernatremia es excepcional, a no ser que se utilicen soluciones hipertónicas con permanencias cortas. La **hipopotasemia** es relativamente frecuente debido a la ausencia de potasio en las soluciones. Se previene y trata aumentan-

do la ingestión oral de alimentos ricos en potasio y, excepcionalmente, con suplementos. La hiperpotasemia es muy rara y se asocia a un incremento de ingesta, hipercatabolismo, acidosis y uso de fármacos antihipertensivos (betabloqueantes, IECA y ARA-II).

Las soluciones que contienen lactato como único *buffer* a veces son insuficientes para controlar la acidosis, en especial si la ingesta proteica es excesiva. También es frecuente en niños con tubulopatías proximales o con tratamiento con soluciones de diálisis con aminoácidos. Se previene y corrige con una nutrición correcta, con aportes orales de bicarbonato, realizando como máximo un intercambio diario con solución de aminoácidos y con el uso de soluciones de diálisis con bicarbonato.

8.5. Anemia

El nivel diana de hemoglobina debe ser de 11-12 g/dl. Conseguir unos niveles adecuados de hemoglobina contribuye a un mayor bienestar del paciente, ya que desaparecen los síntomas asociados a la uremia, como son la anorexia o vómitos y, en definitiva, mejora la situación nutricional. Se consigue mediante la utilización de epoetina subcutánea a dosis de 50-200 U/kg/semana, repartida en una o dos dosis, o darbepoetina a dosis de 0,45 µg/kg/7-15 días. La mala respuesta suele deberse a unos depósitos inadecuados de hierro (ferritina y saturación de transferrina disminuidas y porcentaje de hematíes hipocromos aumentado) y se previene y corrige con aportes orales o intravenosos de hierro. En otros casos, la respuesta inadecuada a los análogos de la eritropoyetina puede tener su origen en estados inflamatorios crónicos, deficiencia de vitamina B₁₂ o folatos, hipotiroidismo o hiperparatiroidismo.

8.6. Osteodistrofia

La alteración mineral ósea va a ser muy importante por su asociación con el crecimiento y con la morbilidad cardiovascular. Se previene con restricción de fósforo en la dieta, uso de quelantes del fósforo, suplementos de calcio, análogos potentes de la vitamina D y una concentración adecuada de calcio en el dializado. La forma más frecuente de osteodistrofia renal en niños pequeños, en diálisis peritoneal, es el raquitismo asociado a hiperparatiroidismo. Sin embargo, la PTH parece tener también un efecto permisivo sobre el crecimiento óseo por lo que habrá que evitar su supresión excesiva. El rango óptimo de PTH entre 100 y 200 pg/ml se asocia con muy baja prevalencia de enfermedad ósea clínica/radiológica e hipercalcemia y con un adecuado crecimiento.

8.7. Malnutrición. Hipocrecimiento

En los niños existe una mayor pérdida proteica peritoneal que en los adultos, además de unas mayores necesidades para el crecimiento. Hay un efecto deletéreo de los altos transportadores y una mejoría con las soluciones biocompatibles. Se previene mediante el aporte calórico y proteico del 100% recomendado, añadiendo 0,7 g/kg/día de proteínas y hasta un 120% de las necesidades calóricas. El aporte extraordinario de calorías en forma de glucosa, por el líquido de diálisis, se estima en 7-12 kcal/kg/día. La anorexia y los vómitos, generalmente presentes en los lactantes con IRC, dificultan una óptima nutrición, pudiéndose originar malnutrición. En esas situaciones hay que recurrir a técnicas de alimentación enteral con sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica transcutánea.

El retraso de crecimiento se previene con una correcta ingesta calórico-proteica, aportes extras de sodio si se precisan y control de la acidosis y del hiperparatiroidismo, así como recibiendo una adecuada dosis de diálisis. Existe una mejoría con soluciones biocompatibles. Serán muy importantes la función renal residual y una buena nutrición, más que la dosis de diálisis. Si a pesar de ello la velocidad de crecimiento está disminuida y existe un retraso de talla, se puede realizar tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rGH) a dosis de 0,15 U/kg/día. La FRR va a ser un factor fundamental como predictor de la respuesta a rGH.

8.8. Hernias inguinales. Fugas y escapes del líquido de diálisis

Muy frecuentes, especialmente en varones recién nacidos y lactantes. Es recomendable cerrar, si es posible, el conducto peritoneo-escroto en el mismo acto quirúrgico de la implantación del catéter y adecuar el volumen de infusión, evitando presiones hidrostáticas >14 cm de agua, utilizando técnicas de DPA intermitentes con día seco (DPIN) o DPCC con volúmenes diurnos del 50% respecto al nocturno.

Las fugas de líquido peritoneal incrementan el riesgo de peritonitis. Se previenen con una meticulosa implantación y acondicionamiento del catéter, evitando su utilización precoz y con el uso de volúmenes adecuados. El tratamiento se basa, si es posible, en el descanso peritoneal transitorio, disminución del volumen de infusión, técnicas de DPA intermitentes con día seco (DPIN) y, si es necesario, con la revisión quirúrgica. El hidrotórax es una complicación excepcional y potencialmente grave que puede cursar de forma silente o producir dificultad respiratoria. Es más frecuente en el

lado derecho, coincidiendo con defecto diafragmático no detectado, y requiere cirugía o pleurodesis.

8.9. Migraciones del catéter. Mal drenaje

Se previenen con la implantación de un catéter adecuado en forma y tamaño y una técnica meticulosa, mostrando especial atención a su posición intraperitoneal y a la dirección del túnel subcutáneo y orificio de salida. Se tratan intentando su movilización, con enemas o laxantes, o mediante la reposición con guía, laparoscópica o quirúrgica.

El drenaje inadecuado se produce por una mala implantación del catéter con migración, obstrucción (por coágulos o fibrina), atrapamiento por epiplón o asas intestinales, o por la existencia de fugas, peritonitis o alteración de la permeabilidad peritoneal. Se previene con una implantación minuciosa del catéter con amplia omentectomía. Además, habrá que utilizar heparina siempre que exista sangre o fibrina en el líquido y evitar el estreñimiento con laxantes o enemas. Un catéter atrapado por epiplón o desplazado puede tratarse con enemas, que favorecen su movilización, o con recolocación con guía o laparoscopia. La obstrucción, por coágulos o fibrina, puede resolverse con irrigación manual forzada con suero heparinizado o infundiendo 10 000 U de uroquinasa en el catéter.

8.10. Dolor

Se puede prevenir con un catéter adecuado con punta en espiral y con una correcta posición intraperitoneal, así como prescripción de volúmenes adecuados de infusión y soluciones con bicarbonato. Habrá que descartar siempre una posible peritonitis.

8.11. Hemoperitoneo

Puede surgir tras la implantación del catéter y habitualmente es asintomático y de escasa cuantía. Se describe también en mujeres durante la ovulación y la menstruación. Mejora con el reposo del paciente, lavados frecuentes con líquido fresco y heparina intraperitoneal (no se absorbe) para evitar obstrucción del catéter por coágulos.

9. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

9.1. Peritonitis

Es la complicación más frecuente en DP y la comorbilidad más importante de hospitalización y fracaso de la técnica con transferencia a HD. El diagnóstico se hace con un líquido turbio y más de 100 células/mm³ de leucocitos y, al menos, 50% de polimorfonucleares, asociado generalmente a dolor abdominal, vómitos y dificultad o disminución del drenaje peritoneal. El diagnóstico de peritonitis requiere dos de los siguientes criterios: el primero, clínica de peritonitis o líquido turbio; el segundo, celularidad >100 por microlitro tras un recambio con permanencia de al menos 2 horas, con >50% de polimorfonucleares; el tercero, cultivo positivo del líquido. Es recomendable que el líquido de diálisis se cultive en frascos de hemocultivo. En lactantes no es infrecuente la bacteriemia con clínica de sepsis. Los microorganismos más frecuentes son los grampositivos, aunque los lactantes con pañales son más vulnerables a infecciones por gramnegativos, fundamentalmente *Pseudomonas*. Actualmente hay que tener en cuenta también a las micobacterias en aquellas peritonitis sin crecimiento bacteriano, ya que esas precisan de métodos específicos de

cultivo. Existen unas guías clínicas de prevención, diagnóstico y tratamiento, desarrolladas por un grupo de expertos de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD, por sus siglas en inglés), que tienen en consideración las modificaciones especiales para pacientes pediátricos (Warady *et al.*, 2012). El tratamiento inicial debe ser empírico e intraperitoneal, cubriendo gérmenes grampositivos y gramnegativos con dos opciones:

- Un **glicopéptido** (vancomicina o teicoplanina) y una **cefalosporina** de tercera generación (ceftazidima), utilizando una cefalosporina de primera generación (cefazolina) que sustituya al glicopéptido en pacientes sin signos de infección grave, con escasa sintomatología clínica y >2 años. Ninguna combinación de antibióticos se ha mostrado *per se* superior a otra como terapia empírica. Cada unidad de nefrología infantil deberá monitorizar al menos una vez al año su tasa de peritonitis, lo que servirá de control de calidad del programa de diálisis peritoneal. Además de la tasa de peritonitis deberá conocer cuáles son los gérmenes implicados y la susceptibilidad a los antimicrobianos. En el caso de una tasa alta de grampositivos resistentes a metilina deberían utilizar de entrada vancomicina, aunque es controvertido a partir de qué umbral de porcentaje de resistencias utilizarla de forma empírica.
- **Cefepime** en monoterapia. Esta cefalosporina de cuarta generación es efectiva para gérmenes grampositivos, incluido el *Staphylococcus aureus* sensible a metilina, y para gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*. Cefepime no está asociado al desarrollo de resistencias por la producción de betalactamasas de espectro extendido

(BLEE). En necesario tener en cuenta que se han descrito algunos casos de neurotoxicidad.

Se añade heparina (1000 U/l) hasta que el líquido aclare, para evitar la obstrucción del catéter. Se debe asociar profilaxis antifúngica con fluconazol a partir del séptimo día de tratamiento antibiótico e inicialmente en los portadores de gastrostomía, manteniéndola hasta una semana después de finalizar. En las primeras 24-48 horas se puede reducir el volumen de infusión en pacientes con malestar abdominal significativo. Una vez conocido el germen y el antibiograma, se adecuará el tratamiento, evitando, en lo posible, los aminoglicósidos por la ototoxicidad y nefrotoxicidad si todavía existe diuresis residual. Las peritonitis por bacterias del género *Pseudomonas* se tratarán durante 3 semanas, continuando con ceftazidima y añadiendo un segundo antibiótico según la sensibilidad. Para el resto de los gramnegativos se continuará únicamente con la ceftazidima durante 3 semanas. Los grampositivos se tratarán durante 2 semanas con un solo antibiótico (cefazolina, vancomicina o teicoplanina), dependiendo de la resistencia a metilina, o con ampicilina en el caso de enterococo o estreptococo, suspendiéndose la ceftazidima. La administración intermitente, en un solo intercambio, de al menos 4-6 horas de permanencia, ha mostrado ser igual de efectiva o más que el tratamiento continuado, excepto cuando existe función renal residual. En el caso de la vancomicina, puede ser útil la monitorización de los niveles séricos, intentando mantenerlos por encima de 15 µg/ml. Las dosis de tratamiento continuo (carga y mantenimiento) de los antibióticos y antifúngicos más frecuentes, así como la dosis y ruta de administración se muestran en la **Tabla 2**. Evolutivamente veremos que el paciente mejora clínicamente

Tabla 2. Antibióticos más utilizados en peritonitis pediátrica

	Dosis de carga	Dosis mantenimiento	Dosis intermitente
Aminoglicósidos (IP)			
Gentamicina	8 mg/l	4 mg/l	
Tobramicina	8 mg/l	4 mg/l	
Amikacina	25 mg/l	12 mg/l	
Glicopéptidos (IP)			
Vancomicina	1000 mg/l	25 mg/l	15-30 mg/kg/3-5 días
Teicoplanina	400 mg/l	20 mg/l	15 mg/kg/5-7 días
Cefalosporinas (IP)			
Cefazolina	500 mg/l	125 mg/l	20 mg/kg/día
Cefotaxima	500 mg/l	250 mg/l	30 mg/kg/día
Ceftazidima	500 mg/l	125 mg/l	20 mg/kg/día
Cefepime	500 mg/l	125 mg/l	15 mg/kg/día
Penicilinas (IP)			
Ampicilina	500 mg/l	125 mg/l	
Ticarcilina	500 mg/l	125 mg/l	
Imipenem	250 mg/l	50 mg/l	
Cloxacilina	1000 mg/l	100 mg/l	
Quinolonas (IP)			
Ciprofloxacino	50 mg/l	25 mg/l	
Antifúngicos			
Fluconazol (IP, IV, oral)			6-12 mg/kg/24-48 h (máximo 400 mg)
Caspofungina (IV)	70 mg/m ² (máximo: 70 mg)	50 mg/m ² (máximo: 50 mg)	
Otros			
Clindamicina (IP)	300 mg/l	150 mg/l	20 mg/kg/día (máximo: 600 mg)
Rifampicina (oral)			
Metronidazol (oral)	30 mg/kg/día		30 mg/kg/día

y que el líquido peritoneal muestra un aspecto macroscópico normal. Esto suele ocurrir a las 48-72 horas tras iniciar el tratamiento. En caso de que no ocurra, se debe repetir la celularidad y el cultivo del efluente. Denominamos peritonitis refractaria a aquella en la cual el líquido no es normal a los 5 días de una antibioterapia apro-

piada. Se debe valorar la retirada del catéter en peritonitis resistentes a partir del tercer o cuarto día, en especial si se trata de una peritonitis por hongos o por micobacterias.

Preventivamente, la utilización de soluciones biocompatibles (menor inflamación peritoneal

e interferencia con los mecanismos de defensa peritoneales) y las técnicas intermitentes discontinuas (DPIN) en pacientes susceptibles de su utilización, mejoran la capacidad defensiva peritoneal.

9.2. Infección del orificio de salida del catéter

Puede causar, secundariamente, una infección del túnel subcutáneo y peritonitis. Debe prevenirse con su cuidado diario meticuloso y debe estar muy seco y muy limpio, además de mantener una buena fijación del catéter para evitar estiramientos. Habrá que seguir, también, las indicaciones de las guías clínicas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) (Warady *et al.*, 2012). Se acompaña de síntomas evidentes de infección como enrojecimiento, dolor, tumefacción o exudado purulento. Son factores de riesgo la edad >2 años y el ser portador de una ostomía (gastrostomía, ureterostomía o colostomía). El cambio frecuente de pañales o la utilización de doble pañal en pacientes con urostomías ayuda a mantener el orificio seco. Los microorganismos más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. El tratamiento del portador nasal de este último germen, del paciente y familiares convivientes, con pomada de mupirocina o ácido fusídico, así como su aplicación diaria en el orificio, ha disminuido significativamente el riesgo de infección por ese microorganismo. El tratamiento debe incluir aplicaciones tópicas de suero salino hipertónico y antibioterapia sistémica, preferentemente por vía oral, dependiendo de la sensibilidad del patógeno.

Se recomienda la antibioterapia oral empírica con una cobertura adecuada de *Staphylococcus aureus* con una penicilina resistente a pe-

nicilinasas (dicloxacilina o flucloxacilina) o una cefalosporina de primera generación, excepto en el caso en que el paciente tenga historia de infección o colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina o *Pseudomonas aeruginosa*. En estos casos debe recibir un glicopéptido o clindamicina (*Staphylococcus aureus*) o antibioterapia que cubra *Pseudomonas* en el segundo. Las infecciones que no responden al tratamiento tras 3 semanas se definen como refractarias, y se recomienda en estos casos la retirada del catéter y la colocación de otro en otra localización bajo cobertura antibiótica. Asimismo, hay que considerar la retirada del catéter si la infección se asocia a peritonitis simultánea. En este caso, la colocación de un nuevo catéter de diálisis peritoneal deberá retrasarse al menos 2 semanas tras la retirada y la resolución completa de los síntomas.

10. RESUMEN

- La DP está indicada en cualquier niño que la elija y resulta muy útil en niños pequeños, con domicilio lejano al centro de diálisis o con dificultades de acceso vascular.
- El éxito de la técnica depende del buen funcionamiento del catéter y por ello se deben extremar los cuidados pre- y posinserción.
- En la edad pediátrica han sido muy bien acogidas las técnicas automáticas.
- Llevaremos a cabo una prescripción personalizada, siempre con las soluciones más biocompatibles.
- Los criterios de adecuación en niños incluyen adecuadas velocidad de crecimiento e

integración escolar y social, además de los mínimos aclaramientos y ultrafiltración.

- Se recomiendan dietas hipercalóricas con suplementos proteicos por las pérdidas peritoneales.
- La peritonitis es una urgencia y de su rápido diagnóstico y tratamiento dependen la supervivencia de la técnica y las complicaciones en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Melgar A, Muley Alonso R. Diálisis peritoneal pediátrica: Aspectos Básicos. En: Coronel F, Montenegro J, Selgas R, Celadilla O, Tejuca M (eds.). Manual Práctico de Diálisis Peritoneal. 1.ª edición. Madrid: EUROMEDICE Ediciones Médicas; 2005.p.235-256.
2. Alonso Melgar A, Muley Alonso R. Diálisis en la infancia. Nefrología al día. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; 2009.p.639-666.
3. Alonso Melgar A, Muley Alonso R. Diálisis pediátrica. En: Nefrología al día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-dialisis-pediatria-57>
4. Alonso Melgar A, Sánchez-Moreno A, Ariceta Iraola G. Diálisis Peritoneal Pediátrica. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC (eds.). Tratado de Diálisis Peritoneal. Madrid: Elsevier; 2009.p.437-463.
5. Bedoya Pérez R, Sánchez Moreno A, Moreno Vega A. Diálisis peritoneal crónica. Complicaciones. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B (eds.). Nefrología Pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006.p.759-775.
6. Blake PG, Jain AK. Urgent start peritoneal dialysis: Defining what it is and why it matters. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(8):1278-1279.
7. Borzych-Duzalka D, Aki TF, Azocar M, White C, Harvey E; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry; *et al.* Peritoneal dialysis access revision in children: causes, interventions, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:105-112.
8. Dolan NM, Borzych-Duzalka D, Suárez A, Principi I, Hernández O, Al-Akash S, *et al.* Ventriculoperitoneal shunts in children on peritoneal dialysis: a survey of the International Pediatric Peritoneal Dialysis. Pediatr Nephrol. 2013;28(2):315-319.
9. Fischbach M, Warady BA. Peritoneal dialysis prescription in children: bedside principles for optimal practice. Pediatr Nephrol. 2009;24:1633-1642.
10. Fischbach M, Issad B, Dubois V, Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): a randomized controlled trial. Perit Dial Int. 2011;3:450-458.
11. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszc A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. Kidney Int. 2016; 89(4):761-766.
12. Levy J, Brown E. Peritoneal dialysis. Oxford handbook of dialysis. 3.ª edición. Oxford: Oxford University Press; 2009.p.227-329.
13. Li PK, Szeto CC, Piraino B, De Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, *et al.* ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Perit Dial Int. 2016;36:481-508.

14. McQuillan RF, Lok CE. Does peritoneal dialysis have a role in urgent-start end-stage kidney disease? *Semin Dial.* 2018;31(4):325-331.
15. Sánchez Moreno A, Alonso Melgar A. Diálisis peritoneal. En: Antón M, Rodríguez Fernández LM (eds.). *Nefrología Pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011:303-309.
16. Sánchez-Moreno A, Fijo López-Viota J. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las peritonitis en diálisis peritoneal. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica.* 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006.
17. Sánchez-Moreno A, Martín-Govantes J. Diálisis peritoneal pediátrica. En: Guías SEN. *Guías de Práctica clínica en diálisis peritoneal.* *Nefrología.* 2006;26(4):150-166.
18. See EJ, Cho Y, Hawley CM, Jaffrey LR, Johnson DW. Early and late patient outcomes in urgent-start peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(4):414-419.
19. Schaefer F, Warady BA. Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. Focus on CKD in children. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:659-668.
20. Szeto CC, Li PK, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, *et al.* ISPD catheter-related infection recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):141-154.
21. Warady B, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A, *et al.* Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int.* 2012;32:S29-S86.
22. White CT, Gowrishankar M, Fever J, Yiu V; Canadian Association of Pediatric Nephrologists (CAPN) and Peritoneal Dialysis Working Group. Clinical practice guidelines for pediatric peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1059-1066.
23. Xu D, Liu T, Dong J. Urgent-start peritoneal dialysis complications: prevalence and risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(1):102-110.

Trasplante renal en Pediatría

M.^a Luisa Matoses Ruipérez⁽¹⁾, Carlota Fernández Cambor⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁽²⁾Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Paz. Madrid

Matoses Ruipérez ML, Fernández Cambor C. Trasplante renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:493-508.



RESUMEN

El trasplante renal es la técnica renal de sustitución de elección en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica avanzada. El estudio pretrasplante es clave para el buen funcionamiento del injerto y debe iniciarse cuando el filtrado glomerular baje de 30 ml/min/1,73 m² para la diálisis. Los avances en la inmunosupresión y en el cuidado del paciente pediátrico han aumentado tanto la supervivencia del paciente como del injerto, disminuyendo la incidencia de episodios de rechazo agudo. El rechazo humoral y las infecciones virales son las complicaciones principales que afectan a la supervivencia del injerto. El trasplante renal de donante vivo obtiene mejores resultados a largo plazo.

Palabras clave: trasplante renal, enfermedad renal crónica avanzada, rechazo agudo, tratamiento inmunosupresor.

Pediatric kidney transplantation

ABSTRACT

Kidney transplantation is the preferred renal replacement therapy for pediatric patients with end-stage kidney disease. Pretransplant evaluation is a key component for a successful transplant in the pediatric recipient and it should be started once the estimated glomerular filtration rate declines to less than 30 ml/min/1,73 m² to avoid dialysis. Advances in immunosuppressive therapy and in the care of young patients have improved kidney allograft and patient survival and reduced the incidence of episodes of acute rejection. Humoral rejection and viral infections are the major complications that affect the outcome of kidney transplantation. The results of kidney transplantation with a living donor are superior to those with a deceased donor.

Key words: kidney transplantation, end-stage chronic kidney disease, acute rejection, immunosuppressive therapy.

1. INTRODUCCIÓN

Existen distintas alternativas terapéuticas para el niño con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada cuando ya no es suficiente el tratamiento conservador: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal (TR). El TR es la modalidad de elección, ya que proporciona mejor calidad de vida y mayor supervivencia al receptor.

2. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

El objetivo del tratamiento en el trasplante es conseguir la modificación de la respuesta inmune del receptor para que acepte como propio un órgano extraño.

2.1. Sistema HLA

La mayoría de genes implicados en la respuesta inmune se localizan en el cromosoma 6, en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que incluye los genes de los antígenos humanos de los leucocitos (sistema HLA).

La importancia de las moléculas del sistema HLA radica en tres aspectos:

- Se expresan en la superficie de las membranas celulares y, por tanto, son de fácil acceso tanto para los anticuerpos que las reconozcan como para los linfocitos T (LT) citotóxicos.
- Son las más polimórficas del organismo, con cientos de alelos para cada uno de sus *locus*.
- Su función fisiológica es ser reconocidas por los receptores de los LT.

Hay dos clases de moléculas o antígenos HLA:

- Los antígenos HLA de clase I (HLA A, B y C), que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas y son la principal diana de los LT citotóxicos.
- Los antígenos HLA de clase II (HLA DP, DQ y DR), que se expresan solo en las células presentadoras de antígeno (APC) y en células endoteliales activadas, las cuales pueden actuar como APC, con capacidad para activar a los LT CD4+ o colaboradores.

Para la clasificación de los centenares de alelos existentes, inicialmente se definieron las identidades serológicas que permitían agruparlos atendiendo a su reconocimiento por un mismo aloanticuerpo (por ejemplo: A11, B27, DR3). Actualmente su identificación mediante técnicas de hibridación del ADN ha permitido un conocimiento más exhaustivo y una nueva nomenclatura (por ejemplo, B*27:02:01). La frecuencia de determinados antígenos varía en función de la raza (por ejemplo, el 50% de la raza caucásica tienen HLA-A2).

2.2. La respuesta alógena en el TR

Se basa en tres puntos: reconocimiento de aloantígenos, activación de linfocitos específicos y respuesta efectora.

Las células presentadoras de antígenos (APC) son un grupo de células que, tras procesar los antígenos extraños, los presentan asociados a sus propios antígenos HLA de clase II de membrana frente a los LT, para que estos los reconozcan. Por ello, las incompatibilidades HLA de clase II en el trasplante son muy importantes, ya que las células APC del donante podrán

presentar de forma directa sus moléculas HLA a los LT del receptor (presentación antigénica directa). Otras proteínas del donante van a ser presentadas mediante las APC del receptor (presentación antigénica indirecta). Los antígenos HLA son los únicos que tienen las dos vías de presentación: la indirecta, que comparten con los patógenos, y la directa, que es exclusiva de las moléculas HLA. La activación de los LT provoca una cascada de reacciones celulares y humorales que constituyen la llamada **respuesta efectora**, responsable del rechazo del órgano.

2.3. Estudios inmunológicos del donante (D) y el receptor (R)

2.3.1. Grupo sanguíneo ABO

En todos los casos debe existir compatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor. La realización de un trasplante ABO incompatible implica la aplicación de un protocolo específico.

2.3.2. Tipaje HLA

Previamente a su entrada en lista de espera, se procederá a identificar los antígenos HLA del receptor, con el fin de poder cuantificar el número de antígenos HLA compartidos entre el potencial donante y el receptor. De mayor a menor relevancia, los antígenos más destacados para establecer compatibilidad son: HLA-DR, B y A.

Además del complejo mayor de histocompatibilidad, existen otros sistemas menores, por lo que lo que teniendo una identidad HLA completa entre D y R, solo los TR entre gemelos idénticos pueden llevarse a cabo sin inmunosupresión.

2.3.3. Anticuerpos (Ac) anti-HLA

La sensibilización es el proceso por el cual se desarrollan anticuerpos frente a antígenos HLA; se puede deber a trasplantes previos, transfusiones de hemáties o plaquetas, gestaciones previas o desarrollo de un rechazo humoral agudo o crónico. Su existencia puede determinarse mediante dos técnicas:

- Citotoxicidad dependiente de complemento sobre panel (PRA-CDC): consiste en incubar suero del receptor en un panel de células (linfocitos) procedentes de múltiples individuos de su comunidad. Se expresa en porcentaje (%) y traduce la probabilidad de presentar una prueba cruzada (*cross-match*) positiva en una teórica oferta de TR con un donante de esa población.
- Determinación de anticuerpos anti-HLA en fase sólida (citometría/luminex) con dos posibilidades:
 - El *screening* o cribaje cuyo resultado indica la presencia o ausencia de IgG frente a uno o varios antígenos HLA, diferenciando entre clase I y clase II.
 - La determinación de anticuerpos frente a antígeno aislado (*single antigen*), en la que se valora la presencia en el suero del paciente de IgG específica frente a cada uno de los antígenos HLA conocidos y que permite definir la especificidad de la sensibilización.

2.3.4. Prueba cruzada (*cross-match*)

Esta prueba se realiza antes de la aceptación de un órgano para trasplantarlo a un determinado receptor, ya que detecta la presencia de

anticuerpos preformados en el receptor frente a antígenos del donante. Se realiza tanto para linfocitos T como B y se emplean dos técnicas: citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) o por citometría de flujo. La primera es la que se efectúa de forma urgente en el TR de donante fallecido; una prueba cruzada positiva por CDC sobre linfocitos totales contraindica el trasplante renal.

3. ESTUDIO DEL RECEPTOR

El estudio del receptor previo al trasplante va encaminado a conocer y minimizar los posibles riesgos. Se recomienda iniciar la preparación cuando el filtrado glomerular es $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para evitar, si es posible, su paso por diálisis. El resumen del estudio se incluye en la **Tabla 1**.

Es importante valorar los aspectos que se detallan a continuación.

3.1. La enfermedad renal primaria

- **Enfermedades con posibilidad de recurrencia:** la recurrencia de la enfermedad renal primaria causa un 5-15% de las pérdidas de injertos y es más frecuente en los retransplantes. Las enfermedades con mayor tasa de recurrencia son la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (sobre todo en >6 años), la glomerulonefritis membranoproliferativa y el síndrome hemolítico urémico atípico de causa genética (dependiendo del tipo de mutación asociada). En este grupo de enfermedades, el trasplante de donante fallecido no está contraindicado, mientras que la utilización de donante vivo debe valorarse individualmente con precaución y

el donante debe ser consciente del riesgo de recidiva.

- **Enfermedades estructurales:** constituyen la primera causa de ERC en el paciente pediátrico, y pertenecen a este grupo las uropatías obstructivas y la displasia renal. Previo al trasplante, esta patología debe estar correctamente estudiada desde el punto de vista urológico, incluyendo valoración urodinámica si hay sospecha de datos de disfunción vesical.
- **Enfermedades metabólicas o sistémicas:** hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry, etc. Requieren evaluación individual y mantener el tratamiento de la enfermedad en alguna de ellas tras el TR, para evitar, en lo posible, la progresión de la enfermedad o sus consecuencias sobre el injerto.
- **Enfermedades asociadas a otras patologías:** las enfermedades genéticas (poliquistosis, nefronoptosis, etc.) y las estructurales pueden coexistir con anomalías de otros órganos (alteraciones hepáticas, neurológicas, esqueléticas, oculares, etc.). No contraindican el TR, pero requieren evaluación individualizada.

3.2. El riesgo inmunológico

Permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar rechazo agudo o crónico e individualizar, en lo posible, el tratamiento inmunosupresor. La inmunología en los últimos años ha experimentado enormes avances y se han traspasado las barreras del grupo ABO y de la histocompatibilidad, lo que hace posible el trasplante ABO-incompatible (ABO-i) y el trasplante en pacientes hiperinmunizados

con protocolos inmunosupresores específicos. El trasplante se considera de mayor riesgo inmunológico.

3.3. El riesgo infeccioso

Hay que revisar el cumplimiento del calendario vacunal, confirmando que haya recibido todas las vacunas apropiadas para su edad (incluyendo antineumocócica, gripe anual y hepatitis A), fundamentalmente las de virus vivos (contra indicadas tras el trasplante), y comprobar que hayan alcanzado inmunidad. En el caso de vacunación frente a meningococo B, es obligatoria en pacientes esplenectomizados, en caso de tratamiento con eculizumab o en pacientes hiperinmunizados que vayan a recibir eculizumab en su protocolo de desensibilización, aunque son aconsejables para todos los receptores renales. Además, hay que conocer la situación serológica frente a determinados virus (**Tabla 1**) y se descartará infección tuberculosa. Es necesaria la exploración minuciosa de otros focos de infección, incluyendo la inspección dental.

3.4. La edad

Se han realizado TR en lactantes, pero en general se indica en niños a partir de los 18-24 meses y con un peso >8-10 kg (dependiendo de los criterios de cada centro), dada la dificultad en la técnica quirúrgica y el mayor riesgo de trombosis en los más pequeños. Los adolescentes se consideran un grupo de riesgo por la alta frecuencia de incumplimiento terapéutico.

3.5. Los grandes vasos abdominales

Mediante una ecografía-Doppler se confirmará la permeabilidad de los grandes vasos abdominales. Solo en algún caso complejo se necesitan otras técnicas diagnósticas.

Tabla 1. Estudio del receptor previo al trasplante renal

• Historia clínica. Valoración de la enfermedad renal primaria
• Exploración física: peso, talla, IMC, SC y PA
• Estado nutricional y desarrollo neurológico
• Grupo ABO y estudio inmunológico: tipaje HLA, PRA y anticuerpos anti-HLA clase I y II
• Estudio de coagulación y de trombofilia
• Hemograma y bioquímica general
• Inmunoglobulinas
• Despiñaje de tuberculosis (Mantoux o método IGRA)
• Serologías de CMV, EBV, toxoplasma, HAV, HBV, HCV, sarampión, rubeola, parotiditis, VVZ, herpes simple, herpes 6, parvovirus, VIH, <i>Strongyloides</i>
• Confirmación de que ha recibido el calendario vacunal completo + hepatitis A + antineumocócica + valorar antineumocócica (B y tetravalente)
• Radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma
• Ecografía abdominal y ecografía-Doppler de grandes vasos abdominales; angio-TC si se detecta alguna anomalía vascular
• CUMS y valoración urológica
• Valoración psicológica
• Evaluación de otras comorbilidades, si coexisten

3.6. Otros riesgos

El riesgo psicosocial (sobre todo, la no adherencia al tratamiento), la valoración individual de riesgo trombotico, el riesgo cardiovascular, etc., requieren muchas veces un estudio multidisciplinar para garantizar al máximo la supervivencia del paciente e injerto.

4. ESTUDIO DEL DONANTE RENAL

Según datos de la ONT, en el año 2018 en España se realizaron un total de 3313 TR renales (adultos e infantiles), de los cuales el 91,2% procedían de donante fallecido y el 8,8% de

donante vivo, lo que supone un descenso con respecto a los años anteriores (en el año 2012 suponían el 14%). Entre los donantes fallecidos, aunque la fuente mayoritaria fue el donante en muerte encefálica, la proporción de donantes en asistolia está en constante aumento (28,3% del total).

Al igual que en el paciente adulto, en el TR infantil la mayor parte de los órganos proceden de donantes en muerte encefálica, aunque la actividad trasplantadora con donante vivo es superior a los centros de adultos: en el año 2017 fue del 27,3% (de los 69 trasplantes renales realizados en España, con distribución muy variable entre los distintos centros). En la edad pediátrica, el uso de donantes en asistolia sigue siendo excepcional.

4.1. Donante fallecido

En la mayor parte de las comunidades autónomas se considera al receptor pediátrico como prioritario frente al adulto y por ello los tiempos en lista de espera son mucho más cortos, y en algunos casos puede realizarse el trasplante en situación de prediálisis (30,3% en el año 2017).

La expectativa de vida del receptor infantil es superior a la del adulto por lo que la calidad del órgano a trasplantar debe ser óptima. Por ello no se aceptan los llamados “órganos de donantes marginales” o “de criterios expandidos” (edad <3 años o >55 años, donante con patología cardiovascular o nefropatía).

Ya se han utilizado anteriormente riñones procedentes de donantes en asistolia controlada en receptores pediátricos, por lo que puede tenerse en cuenta en pacientes donde la morbili-

dad por permanecer un largo tiempo en diálisis es considerable.

En la **Tabla 2** se indican los criterios de exclusión de un potencial donante.

4.2. Donante vivo

La utilización de riñones de donante vivo ha ido en aumento en los últimos años en España. En la edad pediátrica, el donante suele ser uno de los progenitores. Este tipo de donación no siempre es posible; las contraindicaciones más frecuentes son: incompatibilidad ABO (excepto aplicación de protocolo específico), sensibilización del receptor frente al potencial donante, detección de alguna enfermedad que limita la donación o incluso motivos sociales.

El objetivo general del estudio de la pareja donante-receptor es garantizar razonablemente que se den las condiciones de partida para obtener el fin perseguido: mejorar significativamente el pronóstico de supervivencia y rehabilitación del receptor, con un perjuicio mínimo o nulo para el donante. El principio predominante para el médico debe ser la protección del donante.

El procedimiento de estudio y aceptación de un potencial donante vivo (**Tablas 3 y 4**) se inicia con la anamnesis y exploración física y se acompaña de una serie de exploraciones complementarias obligatorias, a las que se suman una serie de exploraciones especiales dirigidas al estudio de riesgos específicos de cada individuo.

Una vez concluido el estudio, ha de aceptarse al donante como válido un facultativo externo al acto del trasplante renal o el comité ético, ade-

más de aceptación por parte del resto de facultativos implicados (urólogos, nefrólogos, coordinación de trasplante). En caso de aceptación, una semana antes de la cirugía del TR se realiza la prueba cruzada definitiva por citometría de flujo, y como mínimo 24 horas antes de la cirugía se realizará el registro legal de la donación ante el juez, en presencia del donante, el nefrólogo, el urólogo y el coordinador. Cumplidos todos estos requisitos de forma adecuada, se puede proceder a la cirugía del trasplante.

Tabla 2. Criterios de exclusión de un potencial donante

Criterios absolutos de exclusión
• Serología positiva para VIH
• Infección por el virus HTLV I y II
• Infección aguda por tripanosoma cruz (enfermedad de Chagas)
• Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob, Kuru)
• Hidatidosis diseminada o con antecedentes recientes de resección quística
• Sepsis o infección diseminada no controlada
• Coagulación extravascular diseminada
• Enfermedad tumoral maligna con capacidad metastatizante (excepto ciertos tumores del SNC, cáncer cutáneo no-melanoma de bajo grado y carcinoma <i>in situ</i> de cérvix)
• Enfermedad renal crónica o nefropatía establecida con daño estructural
• Enfermedades hematológicas de causa desconocida (anemia aplásica, agranulocitosis)
• Encefalopatía o coma de origen desconocido como causa de la muerte
• Colagenosis y vasculitis
Criterios relativos de exclusión
• Donantes con infección por HBV o HCV (solo aceptado para receptores con PCR+)
• Edad del donante <3 años por peores resultados demostrados y mayor riesgo de trombosis del injerto
• Donante con isquemia caliente prolongada
• Daño renal agudo grave previo a la extracción
• Hipertensión arterial o diabetes <i>mellitus</i> establecidas

Tabla 3. Etapas de estudio de un potencial donante vivo

Primera fase: pruebas obligatorias
• Anamnesis. Antecedentes personales y familiares
• Exploración física completa
• Determinación múltiple de PA. Valorar MAPA
• Bioquímica general de sangre con metabolismo de hierro y lipograma
• Bioquímica de orina con aclaramiento de creatinina y valoración de proteinuria
• Sedimento de orina y urinocultivo. Cultivo de Löwenstein
• Estudio de coagulación
• Serologías HBV, HCV, VIH, CMV, EBV, toxoplasma, sífilis y Virus T linfotrópico (HTLV I-II)
• Mantoux
• HbA1c y, si procede, test de tolerancia a glucosa oral
• Grupo ABO y tipaje HLA
• Prueba cruzada donante/receptor
• Radiografía de tórax
• Ecografía abdominal
• ECG, ecocardiograma
• Angio-TC abdominal
• En mujeres: citología vaginal y mamografía; test de embarazo, si procede
• En varones: PSA
• Valorar estudios de autoinmunidad según enfermedad del receptor
• Opcionales (según procedencia del donante): <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Strongyloides</i> , malaria, esquistosomiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis
Segunda fase
• Repetición de analítica general de sangre y orina de fase previa
• Angio-TC abdominal
• Pruebas opcionales según riesgos específicos: ecocardiograma de estrés, monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), espirometría si tabaquismo, colonoscopia
• Valoraciones de especialistas
• Psicólogo: riesgo psicológico y afectivo
• Coordinador de trasplantes: riesgo social y aspectos legales
• Nefrólogo: verificación de idoneidad médica por parte de un médico externo al equipo de trasplante
• Urólogo: verificación de idoneidad quirúrgica
• Anestesiista: valoración de riesgo y estrategia anestésica

Tercera fase
• Comité de trasplante de vivo
Cuarta fase
• Juzgado
• Prueba cruzada trasplante inmediato (citometría de flujo)

Tabla 4. Contraindicaciones para el trasplante renal con donante vivo

• Edad <18 años o >55 años
• Hipertensión arterial (HTA) mantenida
• Obesidad con IMC >30 kg/m ²
• Diabetes
• Síndrome metabólico
• Enfermedad cardiovascular: coronariopatía, vasculopatía periférica, ACV
• FG <80 ml/min/1,73 m ²
• Albuminuria >30 mg/24 horas
• Neoplasias no curadas
• Serología positiva para HBV, HCV (salvo si receptor con PCR viral positiva)
• Serología positiva VIH
• Alteraciones estructurales renales o vasculares que imposibiliten la cirugía
• Enfermedad renal crónica
• Enfermedades sistémicas con riesgo de afectación renal: lupus eritematoso sistémico
• Enfermedades crónicas graves: EPOC, Crohn, colitis ulcerosa, etc.
• Infecciones activas: TBC, Chagas, paludismo, etc.

5. INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo de la inmunosupresión (IS) es prevenir el rechazo agudo (RA), y los avances en este tratamiento han permitido disminuir su incidencia, además de contribuir a una mejor supervivencia a corto y largo plazo, tanto del injerto como del receptor. Por otro lado, conlleva múltiples efectos secundarios no deseables en la edad pediátrica (riesgo incrementado de

infecciones, tumores, nefrotoxicidad, retraso de crecimiento...).

El protocolo inmunosupresor cambia en función del riesgo inmunológico (si el paciente está hipersensibilizado, es un primer TR o no, compatibilidad HLA/ABO), características propias del donante y el receptor o riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria, entre otros.

Se distinguen dos etapas: la fase de inducción, los primeros días del trasplante, donde el riesgo de rechazo agudo es mayor, y cuya intensidad disminuye progresivamente hasta llegar a la segunda etapa, la fase de mantenimiento, a los 6-12 meses del trasplante renal.

La estrategia más común se compone de la combinación de tratamiento de inducción (generalmente fármacos biológicos usados los primeros días del trasplante), y la triple terapia inmunosupresora convencional, que se suele componer de corticoides, un fármaco antiproliferativo y un fármaco anticalcineurínico.

Se pueden considerar otros protocolos de fármacos inmunosupresores (**Tabla 5**) en distintas circunstancias:

- Combinación de anticalcineurínicos y fármacos inhibidores de m-TOR, lo que permite minimizar los primeros, usados en ciertos pacientes con infecciones virales y procesos linfoproliferativos.
- Protocolos con retirada precoz o ausencia de corticoides para minimizar sus efectos deletéreos.
- Protocolos de desensibilización en pacientes de alto riesgo inmunológico (hiperimmunización).

Tabla 5. Fármacos inmunosupresores usado en el trasplante renal

1. Tratamiento de inducción (uso intravenoso)
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales (basiliximab): antagonista del receptor IL2. Usado en pacientes con bajo riesgo inmunológico (primer trasplante, no sensibilizados). Buena tolerancia, bajo riesgo de infección • Anticuerpos policlonales (timoglobulina, ATGAM). Indicado en retrasplantes, pacientes de alto riesgo inmunológico • Nuevos agentes: belatacept, alemtuzumab; poco uso en Pediatría; mayor riesgo de tumores
2. Fármacos anticalcineúricos
<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus (TAC): de elección frente a la CSA por sus menor riesgo de efectos estéticos, dislipemia y mejor función a largo plazo del injerto, aunque presenta mayor riesgo de diabetes <i>mellitus</i> y neurotoxicidad. Existen tres fórmulas orales (cápsulas liberación rápida o granulada para suspensión cada 12 horas, cápsulas liberación retardada cada 24 horas) y preparación IV • Ciclosporina (CSA): de elección en el TR por SNCR con probabilidad de recidiva. Formulación oral apta para niños (jarabe y cápsulas) e intravenosa • Ambos fármacos son nefrotóxicos y de estrecho margen terapéutico (monitorizar niveles en sangre)
3. Esteroides
<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples efectos secundarios, se minimizan con la administración a días alternos
4. Fármacos antiproliferativos
<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato de mofetilo: amplio uso. Formulación oral (suspensión y comprimidos) e IV, fácil dosificación. Frecuentes efectos adversos gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal) y hematológicos (leucopenia, anemia) • Micofenolato sódico: mejor tolerancia digestiva; comprimidos (uso limitado en niños pequeños) • Azatioprina (VO o IV): escaso uso actual, en caso de contraindicación de micofenolato
5. Inhibidores de mTor
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de nefrotoxicidad e infecciones virales. Los efectos secundarios más habituales son aparición proteinuria <i>de novo</i> y dislipemia • Sirolimus (suspensión y comprimidos) • Everolimus (comprimidos): mayor uso actual por vida media más corta, mayor biodisponibilidad oral y mayor estabilidad metabólica

zados y trasplante ABO-i): la combinación de técnicas de aféresis (plasmaféresis, inmunoadsorción) con anticuerpos monoclonales (rituximab, eculizumab...) y gammaglobulinas.

6. CIRUGÍA DEL TRASPLANTE

La ubicación habitual del injerto renal es heterotópica en la cavidad peritoneal, en fosa ilíaca (preferentemente derecha) y de localización extraperitoneal.

Los vasos del injerto se anastomosan a los vasos abdominales del receptor según la edad y tamaño de este: en niños mayores, a vasos ilíacos externos; en niños pequeños, a vasos ilíacos comunes, y en los receptores de menor peso y talla, a aorta y vena cava. El uréter se une a la vejiga mediante técnica antirreflujo quirúrgico.

La nefrectomía de riñones propios (previa o en el mismo acto del trasplante) no suele ser necesaria, excepto en algunos casos: la proteinuria masiva / síndrome nefrótico congénito, pielonefritis recurrentes, hipertensión arterial de difícil control, falta de espacio para ubicar el trasplante (poliquistosis), poliuria masiva o existencia de nefrolitiasis con riesgo elevado de infección, entre otras.

El término isquemia fría hace referencia al tiempo en que el órgano es preservado en frío y abarca desde el inicio de la perfusión preextracción del órgano hasta que finaliza la anastomosis vascular y se revasculariza el injerto. Se recomienda que sea <24 horas. La isquemia fría prolongada y la posterior reperfusión (daño isquemia-reperfusión) condicionan un daño tisular que aumenta el riesgo de disfunción pre-

coz del injerto y también se correlaciona con una peor supervivencia.

El término isquemia caliente hace referencia al tiempo que transcurre entre el fallo circulatorio del donante y el inicio de la perfusión preextracción del órgano. En el caso del donante fallecido en muerte encefálica, este tiempo es de 0 minutos. En la donación de vivo, si la nefrectomía es por laparotomía abierta, suele ser <1 minuto, mientras que en la extracción laparoscópica es mayor, pero en general <5 minutos.

7. POSTRASPLANTE INMEDIATO

El término **postrasplante inmediato** comprende la primera semana postrasplante y se orienta a asegurar y optimizar la función del injerto y a prevenir, identificar y tratar precozmente las posibles complicaciones.

7.1. Monitorización en el postrasplante inmediato

- Es primordial controlar la situación hemodinámica del receptor, asegurando el control estricto del balance hídrico y de la diuresis horaria, ya que conseguir la volemia adecuada asegura la correcta perfusión del injerto, disminuyendo el riesgo de función retrasada y trombosis del injerto.
- Control de presión arterial, debe mantenerse en el p90-95 del rango de normalidad para garantizar la perfusión del injerto.
- Cuantificación y reposición de las pérdidas por drenaje de lecho quirúrgico. Si se objetiva un aumento de estas, debemos valorar la existencia de una complicación, como sangrado, fístula urinaria o linfocele.

- Profilaxis antitrombótica: aunque no existe consenso sobre su uso sistemático, se valorará inicio de profilaxis antitrombótica en las primeras 12-24 horas, individualizando en cada paciente el riesgo protrombótico (donantes o receptores pequeños, diferencia tamaño donante-receptor, pérdidas previas de injerto, hipercoagulabilidad...) frente al hemorrágico.
- Administración del tratamiento médico: administración de inmunosupresión por vía oral o intravenosa, profilaxis infecciosa, analgesia, medicación de protección gástrica y otros según la patología que asocie.
- Controles analíticos y de imagen periódicos:
 - Determinación de creatinina e iones en sangre y orina, inicialmente cada 3-4 horas.
 - Monitorización de los niveles séricos de inmunosupresores.
 - Monitorización de hemograma: para controlar datos de anemia o microangiopatía trombótica.
 - Ecografía-Doppler renal a las 24 horas o antes si hay datos de complicación: oligoanuria, no descenso de creatinina, datos de sangrado o microangiopatía, hipotensión, pérdidas excesivas por drenaje, etc.

7.2. Disfunción aguda precoz del injerto

Las principales causas que debemos considerar ante la oliguria/anuria o el retraso de la función del injerto, en primera semana postrasplante, incluyen:

- Obstrucción de vía urinaria o pinzamiento u obstrucción de la sonda vesical.
- Trombosis arterial o venosa primaria: Se trata de una complicación muy grave y en la mayor parte de los casos irreversible y que suele relacionarse con problemas técnicos quirúrgicos, pero también con compresión externa, hipercoagulabilidad (síndrome antifosfolípido, factores hereditarios de trombofilia...) o hipovolemia. Si se confirma trombosis vascular se ha de valorar una revisión inmediata en quirófano. Ante sospecha se valorará realizar renograma isotópico.
- Rechazo hiperagudo: está relacionado con la existencia de anticuerpos preformados donante-específicos o isoaglutininas ABO. En trasplante ABO compatible, con receptor no sensibilizado y prueba cruzada negativa es muy poco frecuente.
- Rechazo agudo celular o rechazo agudo humoral.
- Fuga urinaria: normalmente localizada a nivel de la anastomosis ureterovesical.
- Daño primario del injerto: relacionado con fallo de preservación del órgano o con isquemia prolongada o factores de donante (edad, cardiovascular).
- Toxicidad por fármacos. Considerar fundamentalmente la nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos, con carácter hemodinámico funcional, dosodependiente y reversible; considerar también toxicidad por otros fármacos (AINE, aminoglucósidos...).
- Microangiopatía trombótica (MAT): puede ser expresión de recurrencia de SHU, toxicidad

por anticalcineurínicos o rechazo agudo humoral, entre otros.

- Hipovolemia: relacionada con reposición inadecuada de volumen, pero también con hemorragia, vasoconstricción o vasodilatación de origen farmacológico (anestésicos, liberación de citoquinas asociada a uso de anticuerpos policlonales...).
- Recurrencia de la enfermedad de base.
- Necrosis tubular aguda.

De manera práctica, si se ha descartado obstrucción, el estudio ecográfico o isotópico confirma adecuada vascularización del injerto, no hay datos de sangrado ni otras complicaciones quirúrgicas, se ha optimizado la situación hemodinámica, los anticuerpos anti-HLA son negativos, los niveles de IS están en rango terapéutico y no hay datos de MAT, la causa más probable para la disfunción es la necrosis tubular aguda, y puede mantenerse una actitud expectante con manejo conservador, valorando la realización de biopsia renal si no hay datos de mejoría en una semana, aunque debe considerarse adelantarla en algunos casos específicos: riesgo de recidiva de la enfermedad de base, riesgo de depósito de oxalato (hiperoxaluria) o riesgo de rechazo humoral (anticuerpos anti-HLA preformados, segundo trasplante, trasplante ABO incompatible), entre otros.

8. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS: RECHAZO

8.1. Rechazo agudo

El término rechazo agudo se define como un deterioro agudo de la función del injerto, asociado a unos determinados hallazgos anatomopato-

lógicos. Aunque con la IS actual su incidencia ha disminuido (sobre todo el rechazo celular), sigue siendo una de la causa principales de disfunción crónica del trasplante renal y por tanto de la disminución de la supervivencia del injerto.

Son factores de riesgo para el desarrollo de rechazo: la sensibilización previa (presencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA pretrasplante), la aparición de DSA *de novo*, el alto nivel de anticuerpos frente al panel de antígenos (PRA), la incompatibilidad HLA o ABO, ser receptor pediátrico o de raza negra, el retrasplante renal, el nivel bajo de inmunosupresión, incluyendo la no adherencia terapéutica y las estrategias de minimización de inmunosupresión.

Existen dos formas histológicas de rechazo agudo (RA):

- RA mediado por células T o rechazo celular, que se caracteriza por la infiltración del injerto (túbulos, intersticio y íntima arterial) por células linfomonocitarias, fundamentalmente linfocitos T y macrófagos.
- RA mediado por anticuerpos (RAMAc) o humoral, que se diagnostica por la suma de tres criterios:
 - Presencia de anticuerpos donante-específicos en el suero del receptor, frente a moléculas HLA (clase I o II) o no HLA (antígenos MICA, endotelio, receptor de AT2...); este criterio no es imprescindible para el diagnóstico, si hay evidencia histológica o molecular de proceso mediado por anticuerpos
 - Evidencia de daño inflamatorio agudo en el injerto renal, fundamentalmente inflamación de la microcirculación: capilaritis, glomerulitis, microangiopatía trombótica

o arteritis íntima o transmural; también se incluye la lesión tubular aguda (NTA) sin otra causa que lo explique.

- Evidencia inmunológica en el injerto renal de interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio vascular: depósitos de C4d en los capilares peritubulares o inflamación vascular (suma de capilaritis y glomerulitis) moderada o grave.

El rechazo es mixto si coexisten estas dos formas de rechazo agudo.

8.1.1. Diagnóstico

La sospecha se basa en la presencia de disfunción renal, aumento de proteinuria o HTA. La sintomatología clásica (fiebre, malestar general, oliguria o dolor en el injerto) es poco frecuente con la inmunosupresión actual. La ecografía renal no confirma el diagnóstico aunque pueden aparecer signos sugestivos.

El diagnóstico definitivo es histológico y requiere la realización de una biopsia renal, que define además el tipo de rechazo y la gravedad del daño agudo y la presencia o no de lesiones crónicas (fibrosis intersticial/atrofia tubular); además identificará otras causas de disfunción aguda del injerto.

Los criterios histológicos para el diagnóstico y clasificación de los distintos tipos de rechazo agudo se recogen con detalle en la clasificación de Banff, que se revisa periódicamente.

8.1.2. Tratamiento

Ante el diagnóstico de rechazo, el tratamiento inicial se basa en la administración de metilprednisolona en pulsos (10-15 mg/kg/dosis,

3-5 dosis diarias o a días alternos). El 60-70% de los rechazos responden a los corticoides. Se aconseja aumentar el nivel de inmunosupresión de mantenimiento.

En caso de rechazo agudo corticorresistente, el tratamiento diferirá según los hallazgos histológicos.

En el supuesto de rechazo agudo celular, anticuerpos monoclonales anticélulas T (timoglobulina) durante 7-14 días.

En caso de rechazo agudo humoral, se incluyen varias líneas de tratamiento combinables entre sí:

- Reducir los anticuerpos circulantes (plasmaféresis o inmunoadsorción).
- Modulación del sistema inmune mediante inmunoglobulinas intravenosas.
- Disminución de la producción de anticuerpos: rituximab (más utilizado), bortezomib.
- Otros: eculizumab, inhibidores de la C1 esterasa, bloqueantes de IL6...

En caso de rechazo agudo corticorresistente, se asociará profilaxis frente a hongos, *Pneumocystis* y CMV.

8.2. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos

Se define con la presencia de daño crónico en la biopsia renal (glomerulopatía del trasplante) junto con la presencia de DSA, normalmente clase II (aunque este criterio no es obligatorio) o evidencia de daño inmunológico en el injerto renal. Suele aparecer de forma tardía como disfunción

subaguda del injerto. Se han empleado en su tratamiento inmunoglobulinas y rituximab, aunque no existen evidencias sobre la eficacia.

9. COMPLICACIONES NO INMUNOLÓGICAS

9.1. Quirúrgicas

9.1.1. Precoces

- La trombosis vascular, ya comentada anteriormente, es la más grave.
- Hemorragia: la hemorragia grave suele cursar con alteración hemodinámica. Una hemorragia activa suele requerir revisión quirúrgica.
- El linfocelo suele ser asintomático. Su diagnóstico es ecográfico y el análisis del líquido permite distinguirlo del urinoma. Solo en caso de complicación (como compresión de vasos ilíacos o uréter) precisará de tratamiento.
- La fistula urinaria/urinoma es una complicación grave de aparición precoz. El diagnóstico de sospecha es ecográfico y la exploración con contraste (cistografía) o isótopos servirá para su confirmación.
- La hidronefrosis del injerto puede ser precoz o tardía. El diagnóstico inicial es por ecografía y su tratamiento dependerá de la causa que la origine.

9.1.2. Tardías

- La estenosis de la arteria renal: suele manifestarse con empeoramiento de HTA. El diagnóstico de sospecha es con Doppler re-

nal (aunque si es normal, no lo descarta) y se confirma por angio-RMN o arteriografía; esta última prueba sirve para realizar tratamiento con angioplastia transluminal.

- Reflujo vesicoureteral al injerto: sospechar tras infecciones de orina de repetición o hidronefrosis del injerto.

9.2. Infecciosas

La infección es la primera causa de mortalidad en niños trasplantados (25%, según NAPRTCS Annual Report 2018), la causa más frecuente de ingreso tras el trasplante y contribuye a la pérdida del injerto.

El riesgo de infección oportunista se reduce con el tiempo por la disminución progresiva de la inmunosupresión. La identificación serológica de virus (CMV, EBV) en D y R permite estratificar el riesgo de transmisión y aplicar las medidas preventivas adecuadas a cada caso. El uso de profilaxis ha contribuido a la disminución de enfermedades oportunistas como el *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros 6 meses) y ha mejorado el curso de otras como el CMV.

Tras el trasplante hay que seguir cumpliendo el calendario vacunal que corresponda a la edad del receptor, reiniciándose 6 meses tras el trasplante e incluyendo vacunación antigripal anual, aunque están contraindicadas las de virus vivos.

9.2.1. Infecciones frecuentes

- Infección del tracto urinario: son frecuentes, sobre todo en pacientes con uropatía previa. Se deberá realizar estudio urológico si

recurren para descartar la presencia de RVU sobre el injerto.

- Infecciones virales: son muy frecuentes en el niño (sobre todo el grupo herpesvirus) y con mayor riesgo que en el adulto por corresponder en muchos casos a episodios de primoinfección.
- Citomegalovirus: su incidencia es alta y suele ser de aparición precoz. El mayor riesgo se presenta en la pareja con serología CMV D+/R-. Según el estado serológico de la pareja D/R, se realizará tratamiento profiláctico universal (valganciclovir durante los primeros 3-6 meses) o anticipado (iniciar tratamiento en cuanto se diagnostique). Los síntomas varían desde enfermedad invasiva grave a cuadros leves o alteraciones analíticas (neutropenia, aumento enzimas hepáticas, etc.).
- Varicela-zóster: conocer la situación serológica del R frente al virus así como la vacunación en los pacientes seronegativos es obligatorio para evitar los casos graves. Se realizará profilaxis con inmunoglobulinas en caso de contacto. El tratamiento incluye aciclovir y la disminución o retirada del micofenolato.
- Virus de Epstein-Barr: su importancia va asociada a su poder oncogénico con el riesgo de desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante. Se diagnostica mediante detección de carga viral en sangre, pero no está bien establecido su tratamiento. En la práctica clínica, la infección crónica asintomática obliga a vigilancia estrecha y con frecuencia a disminuir la inmunosupresión.
- Parvovirus B19: puede asociarse a pancitopenia o anemia aplásica en inmunodeprimi-

dos. El tratamiento con inmunoglobulinas y disminución de inmunosupresión es eficaz.

- Poliovirus BK: la nefropatía por BK es una de las causas de disfunción renal e incluso de pérdida del injerto. Se realizarán determinaciones periódicas de PCR tanto plasmáticas como urinaria para el diagnóstico precoz. Se realizará biopsia renal para diagnóstico de confirmación y estadio de la afectación. El tratamiento inicial se basa en la disminución de la inmunosupresión.

9.3. Cardiovasculares

La HTA es frecuente y es un factor de riesgo evolutivo y modificable para el paciente y el injerto. La etiología suele ser multifactorial. En caso de hipertensión arterial grave, puede requerir tratamiento quirúrgico (angioplastia en estenosis de arteria renal y nefrectomía de riñones nativos si estos son la causa), pero en general se maneja con tratamiento farmacológico y con cambio del estilo de vida. Es recomendable la monitorización periódica de la presión arterial ambulatoria (MAPA).

9.4. Cáncer

Es una complicación derivada de la inmunosupresión y causa de muerte en 11,3% de los pacientes de la serie americana (NAPRTCS). El síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD) es el proceso oncológico más frecuente en el niño trasplantado.

10. RESULTADOS

En las últimas décadas, los resultados del trasplante renal infantil han presentado una mejoría continua, tanto en la supervivencia

del injerto como del receptor, en su calidad de vida y en otros aspectos psicosociales. Todo ello gracias a la mejora en el manejo global de estos pacientes en la etapa previa al TR y a las mejoras incorporadas en la etapa de trasplante.

10.1. Supervivencia del receptor

El 93% de los receptores de un trasplante renal en edad pediátrica alcanzan los 20 años de edad, y esta cifra va en progresivo aumento. Según los datos de la NAPRTCS, la supervivencia a los 3 años del trasplante supera el 98% tanto en receptores de donante vivo como de donante fallecido.

10.2. Supervivencia del injerto

La supervivencia del injerto es, de forma universal, sensiblemente mejor en el trasplante con donante vivo emparentado que con el fallecido.

En lo que respecta a la supervivencia del injerto de DC, ha mejorado en los últimos años y de forma mucho más evidente que la del DV:

- Supervivencia del injerto en DV a los 5 años en 2012-2017 del 94,9% frente al 76,3% en 1987-1991.
- Supervivencia del injerto en DC a los 5 años en 2012-2017 del 90,1% frente al 56,9% en 1987-1991.

El trasplante prediálisis mejora tanto la supervivencia del injerto como la del paciente, además de estar relacionado con una menor tasa de rechazo, según el registro europeo de trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre M, Alonso A, Calzada Y, Fijo J, Mendi-zábal S, Martín J, Vilalta R. Rechazo agudo mediado por anticuerpos en Pediatría. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al día [en línea]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-rechazo-agudo-mediado-por-anticuerpos-224>
2. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo. Nefrología. 2010;30(Suppl 2):30-38.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [en línea]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
4. Ercilla G, Martorell J. Estudio inmunológico de la pareja donante-receptor. Nefrología. 2010;30 (Suppl 2):60-70.
5. García C, Vila A. Trasplante renal pediátrico. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:435-453.
6. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018;18(2):293-307.
7. McDonald Ruth. Kidney transplantation in children: Complications. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-children-complications>
8. Miranda FC, Watanabe A, David-Neto E, Carlos W. Current management issues of immediate postoperative care in pediatric kidney transplantation. Clinics (Sao Paulo). 2014; 69(s1):39-41.
9. Oppenheimer F, Pascual J, Pallardó L. Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>
10. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, *et al.* Guías Europeas sobre manejo y evaluación de receptores y donantes renales. Nefrología. 2014;34(3):293-301.
11. Pérez Tamajón L. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al Día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-medicas-precoces-tras-el-140>