

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial
de la
Asociación
Latinoamericana
de
Nefrología Pediátrica



ISSN 1667-4170

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Nuevo Ciclo	39
Ramón Exeni	

Mitos y realidades de la Acidosis Tubular Renal en México

Sandra Enciso, Ricardo Muñoz Arizpe, Ana María Hernández, Héctor Rodrigo García Hernández, Georgina Toussaint, Claudia Pinto, Elsy Maureen Navarrete Rodríguez, Blanca Estela del Rio Navarro, Omar Saucedo, Patricia Medina Bravo, Sergio Miranda, Liliana Worona, Germán Sosa, Leticia Belmont Martinez, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza, Laura Escobar y Mara Medeiros.....	40
---	----

Síndrome de Cascanueces ("Nutcracker"): Consideraciones epidemiológicas y diagnósticas. Casuística de Gandía, Valencia, España

Ana Miralles, Nelson Orta, Sara Díaz, María José Morales, Víctor Moreno, Eugenio Sánchez, y José Miguel Sequí Canet.....	49
---	----

Consenso de tratamiento del Síndrome Nefrótico en la infancia

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría	58
---	----

Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría	63
---	----

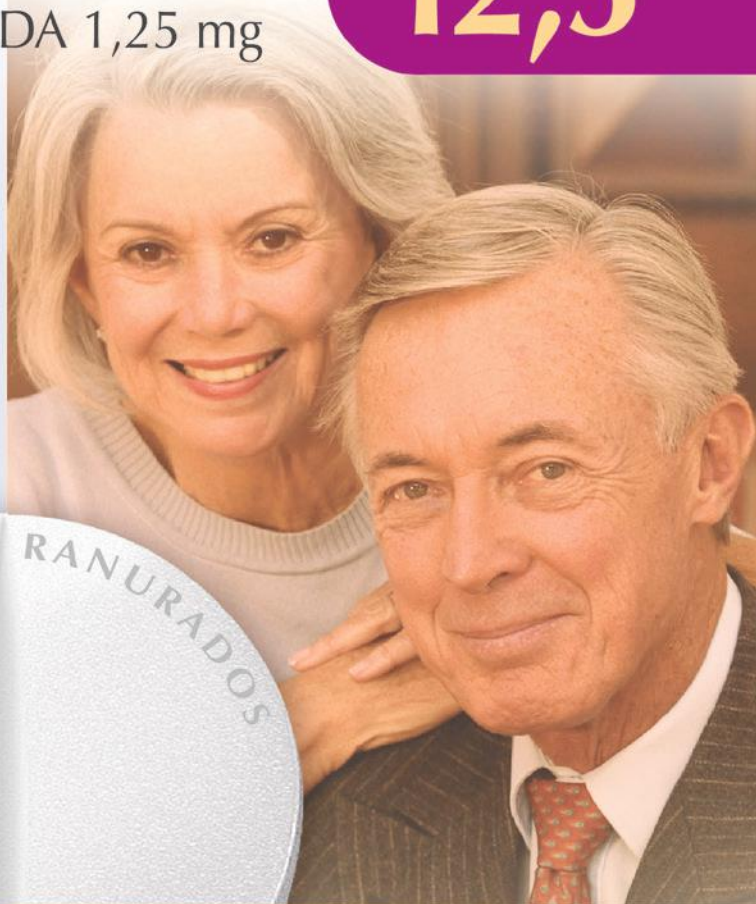
XI Congreso Alanepe.....	83
--------------------------	----

Archivos Latinoamericanos de Pediatría. Instrucciones a los autores	89
---	----

DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
AMILORIDA 1,25 mg

12,5



La dosis más baja
de tiazida

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



Bajas dosis de
ahorrador de potasio

AMILORIDA 1,25 mg



Presentación: envases por 30 comprimidos ranurados

Otras Presentaciones:

• Diurex A 50 • Diurex A 25 •



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Nuevo Ciclo 39
Ramón Exeni

Mitos y realidades de la Acidosis Tubular Renal en México

*Sandra Enciso, Ricardo Muñoz Arizpe, Ana María Hernández,
Héctor Rodrigo García Hernández, Georgina Toussaint, Claudia Pinto,
Elsy Maureen Navarrete Rodríguez, Blanca Estela del Río Navarro, Omar Saucedo,
Patricia Medina Bravo, Sergio Miranda, Liliana Worona, Germán Sosa,
Leticia Belmont Martínez, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza, Laura Escobar
y Mara Medeiros.....* 40

Síndrome de Cascanueces ("Nutcracker"): Consideraciones
epidemiológicas y diagnósticas. Casuística de Gandía, Valencia, España

*Ana Miralles, Nelson Orta, Sara Díaz, María José Morales,
Víctor Moreno, Eugenio Sánchez, y José Miguel Sequí Canet.....* 49

Consenso de tratamiento del Síndrome Nefrótico en la infancia

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría..... 58

Nuevas recomendaciones frente a las
actuales controversias en infección urinaria

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría..... 63

XI Congreso Alanepe..... 83

Archivos Latinoamericanos de Pediatría. Instrucciones a los autores..... 89

Ahora la eficiencia se puede medir.

Hemodiálisis



Su tranquilidad está doblemente garantizada. Porque Fresenius, además de la calidad de sus productos, le brinda la posibilidad de medir con precisión y en línea la eficiencia de la diálisis.



Fresenius Medical Care



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

Secretario Tesorero

Marcelo Tavares (Brasil)

Ex-Secretario General

Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Secretario General Electo

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Zonal:

México, Centroamérica y Caribe

Gilbert Madrigal (Costa Rica)

Florencio McCarthy (Panamá)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Lyssis Castillo (Venezuela)

Juan Jose Vanegas (Colombia)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Nilzete Bresolin (Brasil)

Representantes ante IPNA

Mara Medeiros (México, 2014-2019)

Natalia Mejia (Colombia, 2014-2019)

Paulo C.K. Nogueira (Brasil, 2014-2019)

Jorge Ferraris (Argentina, hasta 2016)

Francisco Cano (Chile, 2016-2022)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni

Presidente del Congreso ALANPE 2017

Francisco Cano

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta

publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna

forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia,

grabación u otros, sin permiso previo escrito de la

Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.



telefax: 54-11-4327-1172
ideografica@netizen.com.ar

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores:

Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile),
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higuera, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejia, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaño, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)

Editorial

NUEVO CICLO

Comenzamos un nuevo ciclo. Esperamos que en el 2017 ALANEPE continúe su marcha ascendente, que culminará en el Congreso de Santiago de Chile, donde el éxito está asegurado.

El 2016 quedará entre los más importantes en la historia de nuestra Institución porque Brasil albergó el 17th Congreso de la International Pediatric Nephrology Association, evento máximo en la Nefrología Pediátrica.

El elevado número de concurrentes, la calidad de los disertantes y el clima fraternal que caracterizó al Congreso hizo que se cumplieran con creces las metas propuestas.

El Comité Organizador, bajo la presidencia de la Dra Vera Koch y con el apoyo de un selecto grupo de colaboradores hicieron una labor encomiable y que permitió disfrutar de un Congreso de excelencia. No podemos dejar de mencionar a Julia Souza por su continuo e inestimable aporte al progreso de ALANEPE.

Respecto de nuestra revista, este segundo número del 2016 se distribuye en 2017; tuvimos que demorar su salida por razones administrativas de los Laboratorios patrocinantes, pero ya está asegurada sin dificultades su continuidad.

Queríamos llamar la atención sobre escaso aporte de trabajos recibidos. Pueden ser trabajos, protocolos de Asociaciones o revisiones. Queremos destacar la colaboración del grupo de Calí, Colombia, bajo la jefatura del Dr. Jaime Restrepo, que es con creces, el de mayor aporte.

Lo mejor para el 2017, el mayor de los éxitos al Congreso de Santiago de Chile.

Dr. Ramón Exeni

Editor

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica



MITOS Y REALIDADES DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL EN MÉXICO

Sandra Enciso^a, Ricardo Muñoz Arizpe^a, Ana María Hernández^a,
Héctor Rodrigo García Hernández^a, Georgina Toussaint^a, Claudia Pinto^b,
Elsy Maureen Navarrete Rodríguez^c, Blanca Estela del Rio Navarro^c, Omar Saucedo^c,
Patricia Medina Bravo^d, Sergio Miranda^e, Liliana Worona^e, Germán Sosa^b,
Leticia Belmont Martinez^f, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza^g, Laura Escobar^h y
Mara Medeiros^{a,i}

RESUMEN

El objetivo del estudio fue confirmar o descartar la presencia de acidosis tubular renal (ATR) en niños con diagnóstico previo, así como determinar su relación con alergias de tipo alimentario.

Material y métodos: Se incluyeron 170 pacientes con diagnóstico previo de ATR. Se retiró el tratamiento alcalinizante cinco a siete días antes de la valoración inicial, se realizó historia clínica y antropometría, cuestionario de síntomas de alergia. Se tomó examen general de orina, gasometría venosa arterializada, determinaciones séricas de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, creatinina sérica, determinaciones urinarias de: creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio y cloro, así como prueba de acidificación con furosemina en los casos con acidosis metabólica y pH urinario > 6. Los pacientes fueron valorados por Nutrición y el servicio de Alergia.

Resultados: Se confirmó el diagnóstico de ATR únicamente en 3 pacientes (1,8%); uno con ATR distal y dos cistinosis (síndrome de Fanconi). El resto de los pacientes habían sido erróneamente diagnosticados con ATR y la causa más frecuente de su detención de crecimiento fue por deficiencia alimenticia, en 57 pacientes (34%).

Conclusiones: La ATR es una tubulopatía de baja frecuencia. Recomendamos un abordaje pediátrico integral en niños con detención del crecimiento, considerar otras patologías además de la ATR, poniendo especial cuidado en los estudios que se solicitan, así como en la calidad y la interpretación de los mismos. Cuando se diagnostique ATR se deben descartar enfermedades primarias con ATR secundaria, y siempre proporcionar una orientación y aporte nutricional apropiado.

Palabras clave: Acidosis tubular renal, acidosis metabólica, detención del crecimiento, desnutrición, alergia alimentaria, nefrocalcinosis, cistinosis nefropática, CTNS.

- a. Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Departamento de Nefrología "Dr. Gustavo Gordillo Paniagua" Hospital. Infantil de México Federico Gómez.
- c. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- d. Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- e. Departamento de Gastroenterología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- f. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz. Instituto Nacional de Pediatría.
- g. Departamento de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría.
- h. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
- i. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate patients with previous diagnosis of renal tubular acidosis (RTA), and determine if there was a relationship to food allergy.

Methods: 170 patients with previous RTA diagnosis were included, alkali medication was suspended for 5-7 days before their evaluation. A complete clinical history and anthropometry was performed and allergy symptoms were recorded. Blood and urine samples were obtained for venous gasometry, serum sodium, chloride, potassium, phosphate, calcium, creatinine, and urinalysis, urine sodium, potassium, chloride, calcium, phosphate, and creatinine. The furosemide urinary acidification test was performed with metabolic acidosis and urine pH >6,0. All subjects were evaluated by Allergy and Nutrition Services.

Results: RTA diagnosis was confirmed only in 3 patients (1,8%); one distal RTA and two nephropathic cystinosis). Patients were misdiagnosed with RTA due to their failure to thrive. Several causes of growth failure were found, the most common was malnutrition in 57 subjects (34%).

Conclusions: RTA is a tubulopathy and then, a rare disease. We recommend a complete and exhaustive pediatric evaluation in children with failure to thrive. Special attention is needed in the type and quality of the laboratory analysis indicated, as well as on their interpretation. When RTA is diagnosed it is important to consider secondary causes such as cystinosis. Patients should always receive an adequate nutritional orientation and supply.

Key words: Renal tubular acidosis, metabolic acidosis, failure to thrive, malnutrition, food allergy, nephrocalcinosis, nephropathic cystinosis, *CTNS*

INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica sistémica es el trastorno del equilibrio ácido-base más frecuente en pediatría y se define como la ganancia de hidrogeniones o la pérdida de bicarbonato en el espacio extracelular. Esta situación clínica se presenta por mecanismos renales o extra renales y puede o no cursar con desviación del pH sanguíneo por debajo de 7.35. En el primer caso se trata de una acidosis metabólica descompensada y en el segundo caso de acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria.¹

La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base caracterizada por la presencia de acidosis metabólica hi-

perclorémica, que se origina por la pérdida renal de bicarbonato o por la reducción en la excreción tubular renal de hidrogeniones.²

La sospecha de ATR se basa en la presentación clínica de diversos signos y síntomas como anorexia, episodios de vómito, poliuria, polidipsia, detención del crecimiento, debilidad o parálisis muscular, raquitismo, nefrocalcinosis, litiasis renal y sordera nerviosa temprana o tardía. El diagnóstico se corrobora con los exámenes de laboratorio que deben incluir la demostración de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico sanguíneo normal y con pH sanguíneo menor a 7.35, en pacientes con acidosis metabólica descompensada. En el caso de una ATR secundaria, es importante determinar el diagnóstico de la enfermedad sistémica que la origina.²

En México se ha informado que existe un mal diagnóstico de ATR y algunos autores relacionan este padecimiento con la presencia de alergia alimentaria.³ El objetivo del presente estudio fue confirmar o descartar la presencia de acidosis tubular renal en niños que previamente se diagnosticaron con ATR, así como determinar si existía una relación con alergias de tipo alimentario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, longitudinal y descriptivo, aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez y se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo consentimiento informado firmado por el responsable legal en todos los participantes y el asentimiento en niños mayores de 6 años.

Población de estudio

Se invitó a participar a pacientes menores de 18 años con diagnóstico previo de ATR primaria. El tratamiento alcalino se suspendió por un período de 5 a 7 días, con el objeto de realizar los estudios de laboratorio y así confirmar o descartar el diagnóstico de ATR.

En la visita inicial se elaboró la historia clínica con registro de medicamentos, considerando el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico de ATR y el ingreso al estudio. Se realizó el examen físico completo con determinación de peso, talla, signos vitales y de la presión arterial. En vista de que la mayoría

de los niños presentaron detención del crecimiento y datos de desnutrición, se realizó una valoración nutricional por un nutriólogo pediatra quien realizó, además, las mediciones antropométricas siguientes: perímetro braquial, pliegue cutáneo tricipital y perímetro cefálico. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) con base en el peso/estatura (m^2)⁴⁻⁶ donde se considera desnutrición a un valor inferior de -2 de puntaje Z.^{7,8} Se utilizó la clasificación de Waterlow^{9,10} para estimar la cronología de la desnutrición, que incluye la relación peso/talla (P/T) y considera una pérdida aguda del tejido o bajo peso con un parámetro < 90%; se define detención del crecimiento cuando la relación talla/ edad (T/E) < 95% y se considera crónica cuando es < 90%.¹¹⁻¹³ También se valoró el porcentaje de adecuación de reserva de masa grasa y de masa muscular (pliegue cutáneo tricipital y la circunferencia del brazo). Se considera normal > 80%. Los cálculos se realizaron por medio de un programa estadístico antropométrico de la OMS (Anthro Plus, que permite el cálculo de porcentajes y puntaje Z).¹⁴ A todos los pacientes se les indicó una dieta adecuada de acuerdo al género, edad y condición clínica.

Los exámenes de laboratorio incluyeron, en sangre Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , HPO_4^- , creatinina y urea que se determinaron con el equipo RLX-MAX Siemens, así como gasometría venosa sin torniquete, procesada en un equipo EXPAN Siemens. Se calculó el hiato aniónico sanguíneo $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. En la orina se realizó examen general de orina y la determinación de Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , HPO_4^- , creatinina y urea.

Se realizó una prueba de acidificación urinaria con furosemida, de acuerdo a la descripción de García Nieto y colaboradores.¹⁵ El diagnóstico de ATR

se basó en la presencia de acidosis metabólica sistémica con hipercloremia y hiato aniónico normal. Se consideraron los valores normales de bicarbonato de acuerdo al género y la edad.¹⁶

Se determinó la excreción de calcio con la relación calcio/creatinina en orina, considerando hipercalcemia los valores por encima del valor normal para la edad.¹⁶

En los casos con hipercalcemia se determinó además citrato en orina con un kit comercial (R-Biopharm clinical diagnostics) para ácido cítrico; se consideró hipocitraturia concentraciones inferiores a 400mg/1000mg de creatinina. En todos los pacientes se realizó el cálculo de la tasa de reabsorción tubular de fosfatos (TRP) por medio de la fórmula: $TRP (\%) = 100 - \text{excreción fraccional de fosfatos}$ (TRP normal: 85- 95%).

En vista de que uno de los objetivos del presente estudio fue determinar una posible relación entre ATR y alergias alimentarias, se trabajó en conjunto con el Servicio de Alergias de la Institución. Se interrogó sobre la presencia de síntomas respiratorios y abdominales sugestivos de alergia y los casos sospechosos de diagnóstico positivo se refirieron al Alergólogo. Se agregaron pruebas de hipersensibilidad inmediata y tardía (*prick to prick* y parche) a un panel de 15 alimentos (clara de huevo, yema de huevo, leche, pollo, pavo, pescado, trigo, arroz, maíz, soya, frijol, cacahuate, papa, tomate y cacao), de acuerdo al método sugerido por la Global Allergy and Asthma European Network¹⁷ y European Academy of Allergy and Clinical Immunology.¹⁸ Luego se procedió a la realización de eliminación, durante 6 semanas, de los alimentos con resultados positivos, al término del plazo se ci-

Tabla I. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Todos n=170	Con ATR n= 3	Sin ATR n= 167
Edad en meses (promedio $\pm$ DE)	37 $\pm$ 29.75	20 $\pm$ 74.84	37 $\pm$ 28.81
Edad al momento de diagnóstico ATR (meses) (promedio $\pm$ DE)	9 $\pm$ 15.20	6 $\pm$ 6.55	9 $\pm$ 15.44
Género n (%)			
Masculino	75 (44)	1 (34)	74 (4)
Femenino	95 (56)	2 (66)	93 (56)
Peso al nacer (gr) (promedio $\pm$ DE)	2800 $\pm$ 640	3150 $\pm$ 28.86	2800 $\pm$ 643.19
Pretérmino n(%)	37 (22%)	0 (0%)	37 (22%)

DE desviación estándar.

tó a los pacientes para reto controlado doble ciego y placebo de los alimentos implicados, según recomendaciones de la World Allergy Organization.¹⁹ Los pacientes acudieron mensualmente a revisión del estado nutricional y dependiendo de la evolución se realizaron las modificaciones pertinentes en la dieta. Si después de tres meses de intervención nutricional no se observaba mejoría en el crecimiento, se solicitó valoración al Departamento de Endocrinología.

RESULTADOS

Se incluyeron a 170 niños de ambos sexos, de 6 a 146 meses de edad, provenientes de diversas fuentes hospitalarias de todo el país, así como de la práctica privada (*Figura 1*). Todos los pacientes

ingresaron al estudio con el diagnóstico presuntivo de ATR; 70% recibían tratamiento alcalino al momento del ingreso en la presentación de citratos, bicarbonato en polvo o ampollas de bicarbonato, en dosis variables (aporte promedio de bicarbonato 6,5 mEq/Kg/día, rango 0,5 a 40).

En la *Tabla 1* se muestran las características demográficas al ingreso al estudio. En tres pacientes se corroboró el diagnóstico de ATR (1,8%), mientras que se descartó en los 167 restantes. El peso corporal al nacimiento fue de 2730 g (DE $\pm$ 639,7); 13,5% tuvieron antecedente de prematurez. Se cuenta con seguimiento a seis meses en 80 pacientes.

Los casos con acidosis tubular renal se describieron en una publicación reciente.²⁰

En la *Tabla 2* se muestran las concentraciones de bicarbonato encontrados en los niños sin ATR

Tabla 2 . Determinación de bicarbonato en 167 niños sin ATR.

Femenino			Masculino		
	Rango normal de HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Promedio $\pm$ DE (mmol/L)		Rango normal de HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Promedio $\pm$ DE (mmol/L)
2 meses l año	16-24	21.9 $\pm$ 3.5	2 meses l año	16-24	17.27 $\pm$ 4.5
1 a <4 años:	17-25	20.12 $\pm$ 2.2	1 a <3 años	17-25	19.46 $\pm$ 2.1
4 a <6 años			3 a <4 años		
48-71m	18-26	20.31 $\pm$ 2.5	36-47m	18-26	20.81 $\pm$ 2.3
6 a <8 años	19-27	20.0 $\pm$ 1.7	4 a <6 años	19-27	20.31 $\pm$ 3.7
8 a <10 años	20-28	21.98 $\pm$ 2.4	6 a <8 años	20-28	20.08 $\pm$ 1.7
>10 años	21-29	23.9 $\pm$ 0.4	>8 años	21-29	21 $\pm$ 2.5

* DE desviación estándar * Un paciente tuvo una gasometría de toma difícil, pH 7.38, bicarbonato de 16, sin embargo los electrolitos séricos eran normales y logró acidificar la orina..

Tabla 3. Electrolitos séricos, hiato aniónico sérico y reabsorción tubular de fosfatos (RTP) en 167 niños sin acidosis tubular renal. Valores como promedio y desviación estándar.

	Menores de 24 meses	Mayores de 25 meses
Cloro mEq/L	102.63 $\pm$ 3.4	101.55 $\pm$ 0.03
Potasio mEq/L	4.34 $\pm$ 0.4	4.14 $\pm$ 0.35
Sodio mEq/L	139.11 $\pm$ 2.6	139.0 $\pm$ 2.74
Calcio mg/dl	9.61 $\pm$ 0.3	9.40 $\pm$ 0.42
Creatinina mg/dl	0.36 $\pm$ 0.1	0.41 $\pm$ 0
pH en gasometría	7.39 $\pm$ 0.04	7.38 $\pm$ 0.03
RTP (%)	91.9 $\pm$ 4.5	94.4 $\pm$ 1.09
Hiato aniónico	14 $\pm$ 1.9	17 $\pm$ 4.0

RTP reabsorción tubular de fosfatos

y los valores normales por grupo de edad y género.

En la *Tabla 3* se muestran los electrolitos séricos, hiato aniónico y reabsorción tubular de fosfatos por edades mayores o menores de 24 meses en los pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de ATR.

Veintiséis pacientes (15%) presentaron hipercalcemia. La hipercalcemia se acompañó de hipocitraturia en 6 casos. En cinco de estos pacientes se detectó nefrocalcinosis por ultrasonido renal. Además, en dos niños se observó quiste renal unilateral y en otros dos pielectasia.

Estado nutricional

Al inicio del estudio encontramos 21 pacientes desnutridos por valor Z para IMC (12,3%). 82 pacientes (48,2%) presentaron bajo peso por porcentaje de Peso/Talla y 101 pacientes (59,4%) presentaban talla baja por porcentaje de Talla/Edad.

Se logró un seguimiento a 6 meses en 80 pacientes, de los que 40 (50%) presentaron bajo peso corporal (P/T), y 53 (66,2%) presentaron baja estatura por porcentaje de T/E, el valor Z para IMC mostró desnutrición en 8 pacientes (10%).

Después de que los pacientes recibieron una dieta adecuada durante 6 meses, se demostró una mejoría estadísticamente significativa ($p=0,014$) del porcentaje de Talla/Edad.

Alergia

Únicamente 87 pacientes (51%) manifestaron en la anamnesis la presencia de datos clínicos gastrointestinales, dermatológicos o de vías aéreas sugestivos de alergia. La edad de estos pacientes fue de 1 a 10 años. 7,3% tenían el diagnóstico previo de asma bronquial; 22,2% síntomas de rinitis; 14,8% dermatitis atópica y 27,2% con diagnóstico de alergia alimentaria. A 48 pacientes se les había sometido a una dieta de eliminación de alguno de los 15 alimentos incluidos en el protocolo. Se realizaron 166 retos doble ciego placebo, únicamente 6 resultaron positivos con manifestaciones abdominales o cutáneas (4 a leche, 1 a frijol y 1 a soya). Se calcula una frecuencia de 3,6% de alergia alimentaria en los niños estudiados. Ninguno de los pacientes con ATR presentó datos de alergia.

Causas de detención de crecimiento

Se encontraron diversas causas de detención de crecimiento, que se detallan en la *Tabla 4*, muchas

de ellas eran desconocidas hasta que se realizó el estudio. La más común fue deficiencia alimenticia, en 57 pacientes (34%), de los cuales 48 eran niños

Tabla 4. Etiología de la detención del crecimiento en niños sin ATR

Patología	n (%)
Deficiencia alimenticia	57 (34)
Restricción del crecimiento intrauterino no recuperado	3 (1.7)
Secuelas neurológicas por prematuridad extrema	3 (1.7)
Pubertad precoz	2 (1.2)
Talla baja constitucional	2 (1.2)
Talla baja familiar	2 (1.2)
Deficiencia de Vitamina D	2 (1.2)
Hipoplasia de cuerpo calloso	2 (1.2)
trastorno de atención e hiperactividad	2 (1.2)
Enfermedad celiaca	2 (1.2)
Síndrome de Silver Russel	2 (1.2)
Giardiasis	2 (1.2)
Estreñimiento funcional.	2 (1.2)
Reflujo vesicoureteral con enfermedad renal crónica terminal	2 (1.2)
Infección congénita por citomegalovirus	1 (0.6)
Hipotiroidismo congénito	1 (0.6)
Raquitismo hipofosfatémico	1 (0.6)
Deficiencia de hormona de crecimiento	1 (0.6)
Distrofia de cintura	1 (0.6)
Síndrome de Turner	1 (0.6)
Síndrome de Robinow	1 (0.6)
Malformación Intestinal con malformación ano rectal	1 (0.6)
Diarrea crónica	1 (0.6)
Trastorno funcional digestivo	1 (0.6)
Esofagitis	1 (0.6)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	1 (0.5)
Inmunodeficiencia primaria	1 (0.6)
Artritis idiopática juvenil	1 (0.6)
Ingesta crónica de xantinas	1 (0.6)
Mitocondriopatía (deficiencia de coenzima Q10)	1 (0.6)
Síndrome Wolf Parkinson White	1 (0.6)
Cardiopatía	1 (0.6)
Disfunción familiar severa	1 (0.5)

*Algunos de los pacientes presentaban más de una etiología

con restricción de alimentos, seguido de restricción del crecimiento intrauterino y secuelas neurológicas secundarias a prematuridad extrema (3 casos cada uno). Hubo dos casos que tenían enfermedad renal crónica con retención de azoados, dos casos de giardiasis que mejoraron inmediatamente después del tratamiento con metronidazol, un raquitismo hipofosfatémico y una mitocondriopatía, entre otros.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante del presente estudio es que se pudo corroborar el diagnóstico de ATR tan sólo en 1.8% de los casos con diagnóstico previo de la enfermedad y ningún niño con ATR tuvo alergia alimentaria.

La ATR es un grupo de entidades fisiopatológicas, que se presentan con baja frecuencia en la edad pediátrica, con una prevalencia menor de 1:10⁵.²¹⁻²⁴ La etiología depende del tipo de ATR. La ATR distal o tipo 1 se caracteriza por la incapacidad de reducir el pH urinario a su máxima capacidad, y de eliminar el amonio del espacio intersticial de los túbulos colectores a la orina, lo cual deriva en el desarrollo de acidosis metabólica sistémica hiperclorémica, con hipocaliemia y el desarrollo de nefrocalcinosis. En todos los casos se acompaña de sordera neurosensorial, temprana o tardía.^{2,25,26} La ATR proximal o tipo 2 casi siempre se acompaña de Síndrome de Fanconi secundario a enfermedades metabólicas, tal como la cistinosis, mientras que la ATR proximal primaria, en ausencia de Síndrome de Fanconi, es sumamente rara.²⁷

En la ATR distal, debido a que no puede eliminarse la carga de amonio, generalmente el pH urinario no disminuye de 5,3,²⁷ mientras que en la ATR proximal el pH urinario puede ser < 5,0, en casos de extrema acidosis metabólica sistémica grave, cuando la concentración de bicarbonato en sangre se reduce por debajo del umbral de reabsorción tubular renal, ya que la capacidad de acidificación urinaria distal se encuentra íntegra. La ATR tipo 3 presenta componentes tanto de la ATR proximal como de la distal, la forma autosómica recesiva se acompaña de osteopetrosis, calcificaciones cerebrales y es más frecuente en pacientes del Norte de África y del Medio Oriente.²⁵ La ATR tipo 4 se asocia a hipoadosteronismo primario o a pseudohipoadosteronismo, cursando con hipercaliemia.²⁴

Existe la variedad de ATR transitoria o temporal que con poca frecuencia se puede observar en niños prematuros, puede o no presentarse en niños desnutridos graves²⁸⁻³⁰ o con la administración de nefrotóxicos.^{31,32}

Nuestro grupo publicó por primera vez una alerta por el número creciente de pacientes erróneamente diagnosticados con ATR en México en los últimos 12 años³³ y los pocos casos que hemos encontrado se han corroborado con estudio genético.^{20,34}

Existen publicaciones nacionales en las que resalta un aumento en la incidencia de ATR a partir del año 2003,³⁵⁻³⁹ por ejemplo, la consulta externa de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría reporta que el 18.7% corresponde a casos de ATR,³⁵ además de un número indeterminado de pacientes de la consulta externa de Gastroenterología y Nutrición del mismo hospital.³⁹

Sin embargo, la metodología diagnóstica no se apega a la literatura internacional, no presentan los análisis de laboratorio y no se consideraron los valores de bicarbonato normales por grupo de edad.^{16,40,41} También en nuestro medio se ha asociado la ATR con la presencia de alergias de origen gastrointestinal, dermatológicas, rinofaringitis y asma bronquial.^{35,42}

Al inicio del estudio, 28% de los niños tenía diagnóstico de alergia alimentaria, sin embargo, como se ha evidenciado en otras poblaciones diferentes a la nuestra, al momento de realizar el reto doble ciego placebo controlado, el porcentaje se redujo a 3,6%.^{19,43}

Desafortunadamente, la detención del crecimiento fue el principal motivo de sospecha diagnóstica de ATR de los pacientes, cuando existen otras causas más frecuentes que explican la falla de medro. En este estudio la causa más frecuente de detención de crecimiento fue deficiencia alimenticia 57/170 (34%), pudiendo contribuir la dieta de restricción indicada por sospecha de alergia alimentaria, otros autores han señalado la relación negativa entre el número de alimentos restringidos con el peso y la talla,⁴⁴⁻⁴⁶ también hay que considerar el efecto deletéreo de la administración de cantidades abundantes de álcalis para el tratamiento de la supuesta ATR, con desarrollo secundario de gastritis, vómito, falta de apetito y la polidipsia, ocasionada por el exceso de ingesta de sales.

Es importante subrayar que la dieta moderna de la población general contiene cuando menos el doble de sal de lo recomendado. Recientemente se ha hecho mucho énfasis en la comunidad científica acerca de los efectos deletéreos del consumo excesivo de sal sobre el sistema cardiovascular, desde la edad pediátrica.^{47,48} Los pacientes que ingresaron a este estudio, que en su mayoría no tuvieron ATR, recibían un aporte promedio de sodio de 6,5 mEq/Kg/día además de la dieta, lo cual claramente es un exceso.

En 44/170 (26%) encontramos otras patologías que explican la falta de medro, incluyendo endocrinas, genéticas, neurológicas, insuficiencia renal y mitocondriopatías, entre otras. En esta serie, la intervención nutricional bastó para mejorar el crecimiento de los niños sin necesidad de una medicación alcalina.

Los dos pacientes con cistinosis nefropáticas recibían solamente el tratamiento alcalino antes del ingreso al estudio, porque habían sido catalogados únicamente como ATR.²⁰ Estos casos son un claro ejemplo de la importancia de descartar causas secundarias como la cistinosis, con el fin de proporcionar el tratamiento específico en forma oportuna, que redunde en evitar el daño sistémico y progreso de la enfermedad. Cabe mencionar que aunque la prueba confirmatoria de cistinosis consistente en la medición de cistina intraleucocitaria no se encuentra disponible actualmente en nuestro país, una simple evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura para documentar cristales birrefringentes en córnea, es un hallazgo altamente sugestivo de cistinosis que justifica el estudio molecular del gen *CTNS* como una alternativa de confirmación diagnóstica en nuestro medio.⁴⁹

En conclusión, se debe hacer una evaluación pediátrica cuidadosa en los niños con detención del crecimiento tomando en cuenta otras patologías además de ATR, y siempre cerciorarse que el paciente pediátrico recibe un aporte nutricional apropiado.

AGRADECIMIENTOS

Lourdes Ortiz, Rubén Aldana, Cristina Alcántara, Humberto González, Gregoria Morales, Fabiola García, Joanna Salazar, Alejandra Sánchez, Fundación Mexicana para la Acidosis Tubular Renal Mexicana (FUNATIM), RenalTube y Dra.

Rosa Vargas Possou. El estudio fue financiado por Fondos Federales del Hospital Infantil de México Federico Gómez protocolo HIM/2012/036. El estudio molecular del gen *CTNS* de los pacientes con cistinosis fue financiado por Fondos Federales para Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (Modalidad A, convocatorias 2014-2015).

REFERENCIAS

1. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:38-54.
2. Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Renal tubular acidosis in children: state of the art, diagnosis and treatment. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70:178-94.
3. Bojorquez-Ochoa A, Morfin-Maciél BM, García-Caballero R, Hernández T, Barbosa C, Zaltzman-Girsevich S. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alerg Mex* 2011;58:87-92.
4. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
5. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 (Suppl 4):S164-92.
6. The use and interpretation of anthropometry. World Health Organization Technical Report; 1995.
7. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007;120 (Suppl 4):S193-228.
8. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr* 1974;27:1052-8.
9. Waterlow JC. The nature and significance of nutritional adaptation. *Eur J Clin Nutr* 1999;53 Suppl 1:S2-5.
10. Waterlow JC. Nutritional adaptation in man: general introduction and concepts. *Am J Clin Nutr* 1990;51:259-63.
11. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3:566-9.
12. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet* 1973;2:87-9.

13. Clugston G, Dewey KG, Fjeld C, et al. Report of the working group on protein and amino acid requirements. *Eur J Clin Nutr* 1996;50 (Suppl 1):S193-5.
14. OMS Anthro. 3.2.2 ed2011.
15. Rodriguez C, Luis Yanes MI, Delgado M, Garcia Nieto V. Failure to acidify urine in the test done with furosemide, is it a partial [corrected] resistance marker for the actions of this drug [corrected]. *Nefrologia* 2005;25:578-9.
16. Burritt MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstralh EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. *Mayo Clin Proc* 1990;65:329-36.
17. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3.
18. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
19. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl 21):1-125.
20. Medeiros M, Enciso S, Hernandez AM, et al. Case report of renal tubular acidosis and misdiagnosed. *Nefrologia* 2016.
21. Smith AN, Skaug J, Choate KA, et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 2000;26:71-5.
22. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002;39:796-803.
23. Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1437-43.
24. Gil-Pena H, Mejia N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr* 2014;164:691-8 e1.
25. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr* 1982;101:669-76.
26. Guerra-Hernandez N, Matos-Martinez M, Ordaz-Lopez KV, Camargo-Muniz MD, Medeiros M, Escobar-Perez L. Clinical and biochemical findings in Mexican patients with distal renal tubular acidosis. *Rev Invest Clin* 2014;66:386-92.
27. Santos F, Ordonez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Pena H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2015.
28. Ramos Galvan R. Malnutrition, a component of the social deprivation syndrome. *Gac Med Mex* 1966;96:929-45.
29. Ramos Galvan R. Infant nutrition. II. Growth in malnutrition. *Gac Med Mex* 1967;97:1527-40.
30. Paniagua R, Santos D, Munoz R, Luengas J, Frenk S. Renal function in protein-energy malnutrition. *Pediatr Res* 1980;14:1260-2.
31. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:184-9.
32. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010;2:2490-518.
33. Munoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Overdiagnosis of renal tubular acidosis in Mexico. *Rev Invest Clin* 2012;64:399-401.
34. Escobar L, Simian C, Treard C, et al. Mutations in ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes produce recessive distal renal tubular acidosis in Mexican families. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2016.
35. Morfin Maciel BMR. Frecuencia de enfermedades alérgicas e inmunodeficiencias en niños con acidosis tubular renal: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
36. Manzano Jiménez A. Diagnóstico inicial y frecuencia de acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría. México DF: Universidad nacional Autónoma de México; 2009.
37. Gutiérrez Nava MR. Acidosis tubulare renal en niños: Prevalencia [Especialidad]. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
38. Guadarrama-Díaz EO. Acidosis tubular renal: características demográficas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y respuesta al tratamiento [Especialidad]. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
39. Cervantes-Bustamante R, Zapata-Castilleja CA, Zárate-Mondragón F, Montijo Barrios E, Cazares-Méndez M, Ramírez-Mayans J. Utilidad de las dife-

- rentes pruebas diagnósticas para alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con acidosis tubular renal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2011;24:147-53.
40. Rocha-Gómez MI, Zalztman-Girshëvich S, García-de la Puente S. Utilidad de la recolección de orina de 2 horas para el diagnóstico del tipo de acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:322-9.
41. García-Nieto V, Exeni R, Matos M, Escobar L, Muñoz R, Medeiros M. En relación con el artículo: Utilidad de la recolección de orina de dos horas para el diagnóstico del tipo de acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:499-501.
42. Estrada-Reyes E, Morfin-Maciel BM, Medeiros-Domingo M. Renal tubular acidosis, food allergy, IgA and IgG deficiency in Mexican children. *Clin Transl Allergy* 2011;1:111.
43. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
44. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
45. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:227-35.
46. Navarrete-Rodriguez EM, Del Rio-Navarro BE, Pozo-Beltran CF, Garcia-Fajardo DE, Saucedo-Ramirez OJ, Castelan-Chavez EE. Food allergy diagnosis in patients with elimination diet history. Preliminary report. *Rev Alerg Mex* 2014;61:298-304.
47. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 2013;88:987-95.
48. Baldo MP, Rodrigues SL, Mill JG. High salt intake as a multifaceted cardiovascular disease: new support from cellular and molecular evidence. *Heart Fail Rev* 2015.
49. Alcantara-Ortigoza MA, Martínez-Bernal A, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M, González del Angel A. CTNS gene analysis emphasizes diagnostic value of eye examination in patients with cystinosis. *J Ped Genet* 2013;2:129-32.

SÍNDROME DE CASCANUECES ("NUTCRACKER"): CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS Y DIAGNÓSTICAS. Casuística de Gandía, Valencia, España

Ana Miralles,^a Nelson Orta,^b Sara Díaz,^c María José Morales,^c Víctor Moreno,^d
Eugenio Sánchez,^d y José Miguel Sequí Canet^e

RESUMEN

El síndrome de Cascanueces o Síndrome de *Nutcracker* (SC) es una patología con epidemiología no claramente definida, de acuerdo a reportes encontrados en la literatura, pudiéndose afirmar que la epidemiología es errática.

Han sido descritas algunas series de pacientes, provenientes de países con alta densidad poblacional y múltiples reportes de casos clínicos en diversas latitudes.

En el presente trabajo reportamos la casuística de SC del Hospital Comarcal de Gandía, Valencia, España, constituida por 7 pacientes diagnosticados durante el periodo 2011-15.

En consideración al área de influencia demográfica de la institución la presente casuística constituye un hecho epidemiológico inusual ya que la incidencia de SC en la institución es de 1 caso por cada 4 mil habitantes menores de 15 años, lo cual es muy

elevado comparado con lo reportado en la literatura, y es 1% de las consultas nefrológicas atendidas en la institución.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio predominantes: dolor abdominal, hematuria, proteinuria, fatiga y varicocele o congestión pélvica.

A todos los pacientes se les practicó Ecosonograma modo B y Doppler en decúbito y en bipedestación para obtención de datos comparativos imagenológicos morfológicos y hemodinámicos de la Vena Renal Izquierda (VRI), espacio aorto mesentérico, flujo de VRI, ángulo aorto mesentérico y, posteriormente se practicó Tomografía Computarizada para corroboración del diagnóstico. El estudio ecosonográfico fue suficiente para el diagnóstico en los 7 pacientes: 6 casos de SC anterior y 1 caso de SC posterior.

Este número de casos constituye una incidencia muy elevada de SC y epidemiológicamente muy llamativa casuística. Los pacientes no tienen domicilio común ni consanguinidad por lo cual es poco probable la influencia genética o ambiental, sin descartar algún factor no conocido; más probablemente puede existir subdiagnóstico de la entidad en otras áreas geográficas,

El SC debe ser descartado en todo paciente que presente manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio señaladas y el Ecosonograma adecuadamente realizado permite el diagnóstico certero de esta patología.

Palabras clave: *Síndrome de Cascanueces, Nutcracker, Ecosonografía*

a. Pediatra. Coordinadora Docente.

b. Pediatra/ Nefrólogo. Valencia/Venezuela y
Profesor Visitante adscrito*. Valencia. España.

c. Residente de Pediatría.

d. Servicio de Radiología / Imagenología.

e. Jefe de Servicio de Pediatría.

Hospital "Francisco de Borja". Gandía. Valencia. España

Autor de correspondencia:

Nelson Orta: nelsonorta1@yahoo.com

SUMMARY

Nutcracker syndrome: epidemiological and diagnostic considerations. Casuistic of Gandia, Valencia, Spain.

The Nutcracker Syndrome (NS) is a medical syndrome without clear epidemiology according to reports found in the literature, even more, its has erratic epidemiological features.

There has been published a few series of NS, mainly from countries with high density population and multiple reports of clinical cases in various geographical areas

We report the casuistic of NC seen at the regional hospital of Gandia, Valencia, Spain; it includes information on 7 patients seen during the period 2011-15. Taking into consideration the demographic influence area of the institution, this series is a unusual epidemiological fact, because the incidence of NS in this geographical area is 1 case/4000 inhabitants under 15 years of age, which is very high compared with the reported in the literature, and it is 1% of the nephrological consultation at this hospital.

Main clinical and laboratory manifestations were: abdominal pain, hematuria, proteinuria, fatigue and varicocele or pelvic congestion.

All patients underwent both, Mode B and Doppler ultrasound, sequentially in decubitus position and in erect position in order to obtain comparative imaging information from the morphological and hemodynamic point of view of the left renal vein (LRV), aortic mesenteric gap, LRV flow, aortic mesenteric angle; in a different session all patients underwent CAT scan in order to confirm the diagnosis.

The ultrasound studies made the diagnosis of NS in all the cases, six of them anterior NS and in one case posterior NS.

This series seen in our regional hospital show a epidemiological very high incidence of this pathology; patients have not neither common domicile nor consanguinity, which made improbable a ambiental or genetic relationship. More probable there is somatic rack of diagnosis of NS in other geographical areas

NS should be suspected in patients with the mentioned clinical and laboratory manifestations and finally, the Ultrasound is very useful imaging exam for the diagnosis of the entity.

Key Word: *Nutcracker Syndrome, Ultrasound, Tomography*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cascanueces (SC), usualmente referido en la literatura por su descripción anglosajona como Síndrome de “*Nutcracker*”, se caracteriza por la compresión extrínseca de la vena renal izquierda (VRI), lo cual impide el drenaje sanguíneo adecuadamente a la vena cava inferior (VCI).¹⁻³

En la mayoría de los pacientes el síndrome es ocasionado por la compresión de la VRI en el espacio aorto mesentérico (EAM) —entre la arteria aorta y la emergencia de la arteria mesentérica superior—, esta forma de presentación se describe como SC anterior, para diferenciarlo de la variante posterior en la cual la vena renal izquierda está en posición retro aórtica y la compresión se produce entre la aorta y el cuerpo vertebral topográficamente adyacente.^{4,5}

Existen otras dos formas mucho menos frecuentes, el denominado Síndrome de Wilkie, que consiste en el cruce de la tercera porción del duodeno por delante de la VRI entre la aorta y la mesentérica superior, produciendo el efecto de pinzamiento vascular o “cascanueces”⁶ y, finalmente, el SC anterior y posterior, variante anatómica muy poco frecuente.⁷

El SC se manifiesta con hematuria, proteinuria o ambas —en ocasiones esta última es ortostática— dolor lumbar y abdominal, varicocele o congestión venosa pélvica; son signos y síntomas secundarios a la hipertensión venosa renal por la dificultad de flujo a la vena cava inferior (VCI), que se transmite en dirección retrógrada hacia el parénquima renal, con formación en algunos casos de circulación colateral y, además, ruptura de vasos venosos pequeños en el sistema colector.⁸⁻¹²

Epidemiológicamente, la mayoría de las series han sido descritas en países con alta densidad de población, predominantemente países asiáticos, y en hospitales con unidades de referencia con elevado número de pacientes nefrourológicos.^{5,26} En Iberoamérica existen relativamente pocos estudios publicados, y la mayoría de ellos se trata de casos aislados presentados en congresos o jornadas médicas, como “a propósito de un caso” o series pequeñas de casos, generalmente para la descripción de los hallazgos radiológicos o imagenológicos con fines diagnósticos.²¹⁻²⁶

Una amplia revisión sistemática del tema, publicada recientemente,²⁶ muestra la epidemiología “errática” de la patología, e incluye referencias de doce publicaciones indizadas de España y tres de países latinoamericanos; los autores sugieren algunos aspectos clínicos e imagenológicos para la aproximación al diagnóstico.

De manera general el paciente con hematuria y/ o proteinuria es tributario de múltiples estudios de laboratorio y, una vez descartadas las causas mas frecuentes de hematuria y proteinuria, hay que considerar la posibilidad de origen vascular de las manifestaciones o alteraciones; en consecuencia, es pertinente planificar de forma escalonada las exploraciones mas complejas que puedan orientar el diagnóstico.

Esto incluye: la ecosonografía (en Modo B y Doppler), la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM), estudios que permiten evaluación morfológica y hemodinámica y reconstrucciones que evidenciarían, entre otras, las relaciones vasculares y el grado de compresión.

Otros procedimientos intervencionistas como la venografía renal selectiva para medición de gradientes de presión pueden ser utilizados en casos seleccionados.²⁷⁻³³

En los últimos años, y como observación epidemiológica inusual, durante el período 2011-2015 se ha realizado el diagnóstico de 7 casos de SC en el Hospital Comarcal “Francisco de Borja” de Gandía, Valencia, España, lo cual es motivo de análisis y presentación del presente trabajo.

El área de influencia de la institución hospitalaria es de aproximadamente 180.000 habitantes, con una población de menores de 15 años calculada en 29.000 habitantes (16%) (34).

Durante el período mencionado la consulta externa de pediatría de la institución atendió 15.285 consultas de primera (promedio 3.057 pacientes/año), y en consulta de nefrología pediátrica fueron atendidos 765 pacientes de primera durante el mismo lapso (promedio 153 pacientes/año).

El objetivo central del presente trabajo es llamar la atención sobre la presentación periódica de esta patología en pacientes pediátricos y además resaltar aspectos importantes para el diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el período de observación acotado fueron diagnosticados en la institución 7 casos de SC. La edad promedio de los pacientes fue de 12.2 +/- 3.1 años, con Rango de Edad de 8-16 años. Género: 5 varones (71%) y 2 mujeres (28%).

Todos los casos provienen del área de influencia poblacional del Hospital “Francisco de Borja” y, de acuerdo a la presente casuística, corresponde a 1 caso por cada 4.142 habitantes menores de 15 años; la incidencia en consultas de pediatría es de 1 caso por cada 2.183 consultas de primera, y, finalmente, 1 caso por cada 109 consultas de pacientes nefrológicos (1%), evaluados durante el período de observación.

Los pacientes fueron tributarios de exámenes paraclínicos de laboratorio, a saber: Análisis de orina y examen del sedimento urinario incluyendo morfología del glóbulo rojo, proteinuria cuantitativa basal y ortostática, hemograma y pruebas de coagulación, creatinina y nitrógeno ureico (BUN), calcio, fosforo y magnesio, electrolitos séricos y urinarios –sodio, potasio y cloro–, índices urinarios para urolitiasis (Relación Calcio/Creatinina, Relación Acido Úrico/Creatinina y Citrato y oxalato urinario), protidemia y lípidos séricos y análisis inmunológicos básicos (Inmunoglobulinas, ANA, Complemento C3 y C4, Título de ASL”O”)

Desde el punto de vista de imágenes, a todos los casos se les realizó estudios de manera progresiva, consistentes en: Ecosonografía abdominal en modo B y Doppler (General Logiq 9); ambos estudios se realizaron, inicialmente con el paciente en decúbito supino y luego en bipedestación, con fines comparativos, e incluyó cortes transversales y oblicuos para visualizar adecuadamente la VRI desde el hilio renal hasta el cruce aorto-mesentérico. Se rastreó minuciosamente en todas las áreas y trayectos para observar cambios de calibre, anomalías de origen, trayecto u otras alteraciones.

Se registró: Espacio aorto mesentérico en mms (EAM), diámetro en mms de la VRI antes del cruce aorto mesentérico (diámetro pre estenótico) y la relación entre estos dos valores (Relación pre/AAM). Por otra parte se hizo registro de la velocidad de flujo de la VRI (cms/seg), medición del ángulo de salida aorto mesentérico (AAM) y presencia o no de circulación colateral.

RESULTADOS

Manifestaciones clínicas

Los pacientes presentaron: dolor abdominal -generalmente en flanco izquierdo o dolor lumbar -57% de los casos, hematuria en 57%, fatiga, astenia y mareos en 43 % y, en los 5 pacientes varones, 40 % presentó varicocele y/o dolor testicular. El índice de masa corporal (IMC) se encontró por debajo del percentil 50 en 4 pacientes y en 3 por encima de percentil 50.

• **Proteinuria:** presente en 5 casos (71%), con un Rango de 7,33 a 46.51 mgs/hora/m² SC, 2 de estos presentaron proteinuria ortostática y, en 2 casos la proteinuria fue negativa. En uno de los casos con proteinuria, la misma fue marginalmente de rango nefrótico por lo cual el paciente fue tributario de biopsia renal, detectándose adicionalmente nefropatía con depósitos de IgA.

• **Función renal de filtración** (Creatinina y Depuración de Creatinina calculada por el método de Schwartz (35) fue normal en todos los pacientes.

• **Estudios inmunológicos:** Inmunoglobulinas G, M, A y E, fracciones C3 y C4 del complemento séricos fueron normales en todos los casos y ANA negativo.

• **Morfología del eritrocitos en orina:** solo 1 paciente presentó mas de 10 % de glóbulos rojos dismórficos en muestra de orina recién emitida.

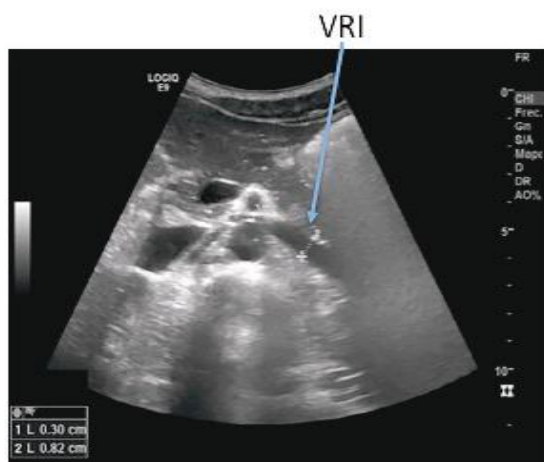
Los hallazgos de imágenes encontrados fueron: 6 de los 7 casos presentaron datos compatibles con compresión de VRI en el EAM, correspondientes a Síndrome de Cascanueces anterior y en un caso se detecto compresión de la VRI entre la aorta y la columna vertebral por el trayecto retro aórtico de la vena, correspondiendo a Síndrome de Cascanueces posterior.

En la *Tabla 1* se exponen los datos ecosonográficos y de tomografía computarizada de los pacientes y en la *Tabla 2* las variaciones posturales de los parámetros estudiados ecosonográficamente con el paciente en decúbito y posteriormente en bipedestación.

Es pertinente resaltar que al cambiar de posición al paciente de la posición de decúbito a la posición erecta, se produjo reducción de la distancia del EAM de 3,6 a 3,1 mms y aumento del diámetro pre estenótico por compresión de la VRI de 7,9 a 9,6 mms, e igualmente aumento de la relación pre/AAM., disminución de la velocidad de flujo de la VRI de 16,8 a 13,4 cms/seg y reducción del AAM de 18,3° a 14°.

En el caso específico de SC posterior, el diámetro de la VRI fue de 2 mms en la zona de estenosis

Figura 1. Síndrome de Cascanueces. Ecosonografía Doppler con paciente en decúbito



y de 6 mms previo a la estenosis, con una velocidad de flujo de 17 cms/seg; la distancia aortomesentérica fue de 2 mms en ambas posiciones.

En las *Figuras 1 y 2* se muestra un ejemplo demostrativo de paciente con Síndrome de Cas-

canueces a quien se le practicó Ecosonografía Doppler convencional y Doppler, observándose la dilatación de la VRI y acentuación, al cambiar el paciente de posición; y en la *Figura 3* comprobación de los hechos morfológicos mencionados.

Figura 2. Síndrome de Cascanueces. Ecosonografía Doppler con paciente en supino y bipedestación



Figura 3. Síndrome de Cascanueces. Tomografía axial computarizada

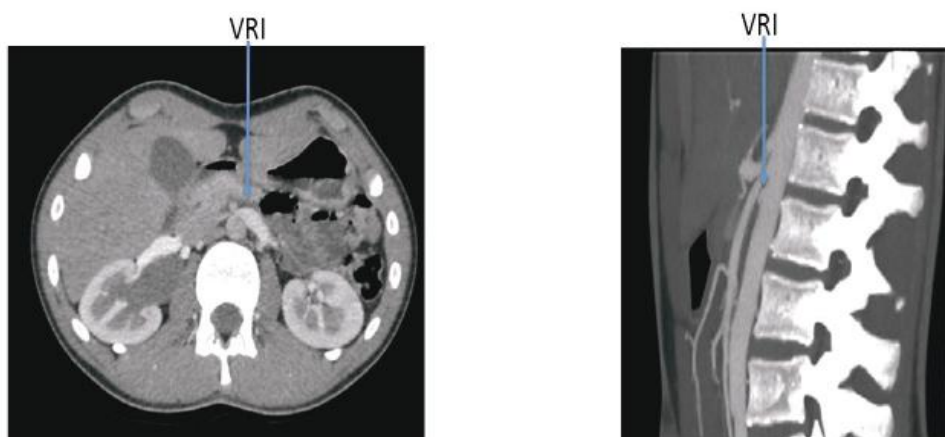


Tabla 1. Síndrome de Cascanueces. Datos ecográficos y en tomografía computarizada.
Hospital "Francisco de Borja. Gandía. España 2011-15

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7*	MEDIA $\pm$ DS
EDAD (años)	13	14	14	10	11	16	8	12.2 $\pm$ 3.1
ECOSONOGRAMA								
Distancia aortomesentérica (mms)	3,4	2,5	5	2,6	3,5	4,4	2*	3.3 $\pm$ 1.5
Diámetro pre estenosis de VRI (mms)	7,1	7,5	9	7,8	6,5	10	6	7.7 $\pm$ 2.3
Relación pre/AAM	2,1	3	1,8	3	1,9	2,3	3	2.5 $\pm$ 0.6
Velocidad de flujo de VRI (cm/s)	15,5	16	22	14	20	15,5	17	18.1 $\pm$ 10.9
Ángulo aortomesentérico (AAM) (°)	18	12	29	15	20	16	-	18.3 $\pm$ 10.4
Circulación colateral	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	-
TOMOGRAFIA COMP								
Distancia aortomesentérica (mms)	3	3	6	3,5	3,5	4	-	3.8 $\pm$ 2.3
Diámetro VRI (mms)	9	9	6	9	8	15	-	9.3 $\pm$ 5.4
Ángulo aortomesentérico (AAM) (°)	16	12	30	14	24	16	-	18.6 $\pm$ 11.4

* Paciente con VRI retroaórtica.

Tabla 2. Síndrome de Cascanueces. Variaciones posturales de los parámetros ecosonográficos.
Hospital "Francisco de Borja. Gandía. España 2011-15

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	MEDIA
DECUBITO								
Distancia aortomesentérica (mm)	3,4	2,5	5	2,6	3,5	4,4	4	3,6
Diámetro pre VRI (mm)	7,1	7,5	9	7,8	6,5	10	7,5	7,9
Relación pre/AAM	2,1	3	1,8	3	1,9	2,3	1,9	2,3
Velocidad VRI (cm/s)	15,5	16	22	14	20	15,5	16	16,8
Ángulo aortomesentérico (AAM)	18	12	29	15	20	16	21	18,3
BIPEDESTACIÓN								
Distancia aortomesentérica (mm)	1,7	2	3,2	1,7	2,5	3,7	7	3,1
Diámetro pre VRI (mm)	11,5	7,8	9	10	8	13,4	8	9,6
Relación pre/AAM	6,8	3,9	2,8	5,6	3,2	3,6	1,1	3,8
Velocidad VRI (cm/s)	10	11	18	14	16	12	16	13,4
Ángulo aortomesentérico (AAM)	13	12	13	14	20	13	15	14

DISCUSIÓN

El Síndrome de Nutcracker fue inicialmente descrito anatómicamente por Grant en 1937 (36) y posteriormente como hallazgo concomitante a varicocele en 1950.³⁷ El término “Cascanueces” (*Nutcracker*) se le ha acreditado a DeSchepper en 1972.¹ Desde entonces se han reportado múltiples casos aislados y algunas casuísticas, sobre todo de países asiáticos donde existe una elevada densidad de población, la mayoría en pacientes adultos,^{5,6,26} siendo escasas las series en la población pediátrica.^{23,26,38,39}

En España se han publicado algunas casuísticas pediátricas, con muy pocos casos, la mayor de ellas de centros de referencia nefrológica y fundamentalmente relacionadas con estudios imagenológicos y, los artículos publicados en Latinoamérica son también escasos, la mayoría como presentación de casos aislados.^{7, 21-26,40} Por otra parte en series extensas de pacientes con hematuria⁴¹ y en estudios epidemiológicos de nefropatías en niños en ciertas áreas geográficas⁴² no se hace referencia al SC como patología patente.

Lo anterior nos lleva a aseverar que la incidencia del SC no está claramente definida en muchas áreas geográficas del mundo y su prevalencia se sigue considerando relativamente baja. Además, la entidad se continua citando en la literatura como una de las causas “raras” de hematuria y proteinuria a cualquier edad y aún menos en edades pediátricas.

La presente casuística muestra que la patología puede ser mas frecuente que lo descrito en la literatura, incluyendo en áreas con poca densidad poblacional, como es el caso del área de influencia demográfica del Hospital de Gandía, Valencia, España, donde hemos observado en un período de 5 años una relativamente elevada incidencia con un total de 7 casos confirmados; este hecho denota una diferencia epidemiológica notable, para nuestro caso una prevalencia muy elevada al compararla con lo reportado en otras áreas poblacionales de España y de Latinoamérica.^{4,7,12-15,17-26}

Consideramos que ello podría estar relacionado con subdiagnóstico de esta enfermedad en diferentes áreas y latitudes, sin descartar, por razones obvias, factores ambientales o genéticos locales. El punto central de esta conclusión radica en la forma de presentación y diagnóstico, en un período relativamente corto y en el marco de una morbilidad nefrológica

limitada en nuestra institución, si se compara con otros centros de referencia.

Es importante mencionar que los pacientes descritos en la presente serie no tienen relación familiar ni domicilio común, por lo cual el factor, genético o consanguíneo no parece tener influencia en la casuística actual. La evaluación y diagnostico sistemático parece ser la razón mas probable en la detección de un número relativamente elevado de pacientes con esta patología en un área geográfica limitada, como lo es Gandía.

De hecho, la presente casuística constituye la primera serie reportada en España en un Servicio de Pediatría de un hospital regional, no de referencia nefrológica. Por ello es menester considerar que la posibilidad diagnostica de SC debería ser tomada en cuenta en todo paciente con la clínica descrita y con datos de laboratorio sugestivos de la entidad

El Diagnostico ecosonográfico Doppler es de primera línea para el diagnostico de la patología, estudio imagenológico que tiene una alta sensibilidad si se realiza adecuadamente y con medición y detección de parámetros morfológicos y funcionales precisos como son, medición de la Distancia o Espacio aorto mesentérico, diámetro de la VRI antes de su paso por el espacio aorto mesentérico, velocidad de flujo de VRI, ángulo aorto mesentérico. La importancia de estos parámetros han sido demostrados en la presente casuística, ecosonográficamente, y corroborado con la Tomografía axial computarizada.²⁶⁻³⁷

Los estudios ecosonográficos deben realizarse en la misma sesión secuencialmente, primero con el paciente en posición de decúbito supino y luego en bipedestación con la finalidad de establecer comparativamente variaciones morfo funcionales que apoyen el diagnóstico de SC. La TC, lo cual fue realizado en todos los casos de la presente casuística, es un estudio para diagnóstico confirmatorio; la Ecosonografía Doppler es de gran valor para el diagnostico y en esta serie fue concluyente ya que se demuestra el fenómeno de cascanueces anterior en 6 casos y posterior en un caso, y ulterior confirmación por tomografía computarizada. Por lo cual se debe reservar la TC solo para casos específicos o en aquellos en los cuales se tenga duda diagnóstica.

Por lo anteriormente expuesto podemos concluir que el SC es mas frecuente que lo descrito en

la literatura, de acuerdo a la casuística observada en nuestro centro. Desde el punto de vista clínico y de laboratorio los hallazgos son similares a lo descrito en la literatura. Para el diagnóstico las variaciones de diámetro y velocidad de flujo de la VRI y la disminución del AAM en decúbito y en bipedestación a través de la Ecasonografía aportan información morfológica y hemodinámica suficiente para el diagnóstico del Síndrome de Cascanueces.

BIBLIOGRAFÍA

- De Schepper A. Nutcracker phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belg Radiol* 1972; 55: 507-11
- Lau JL, LO R, Chazn FL, Wong KK. The posterior "nutcracker": hematuria secondary to retroaortic left renal vein. *Urology* 1986;28: 437-9.
- Shaper KR, Jackson JE, Williams G. The nutcracker syndrome: an uncommon cause of haematuria. *Br J Urol* 1994;74:144-6.
- Vesga MF, Acha PM, Albisu TA, Blasco de VM, Arruza E A et al Vena renal retroaórtica. Presentación de un caso. *Arch Esp Urol* 1994;47:285-7.
- Gibo M, Onitsuka H. Retroaortic left renal vein with renal vein hypertension causing hematuria. *Clin Imaging* 1998; 22: 422-24
- Kurlinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and Nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 552-9.
- Ozkan MB, Bilgici MC, Hayalioglu. Síndrome de Cascanueces anterior y posterior acompañado de vena renal izquierda circumaórtica en un adolescente. *Arch Arg Ped* 2016; 114 (2): 114-16.
- Hanna HE, Santella RN, Zawada ET, Masterson TE. Nutcracker syndrome: an underdiagnosed cause for hematuria? *SDJ Med* 1997;50:429-36.
- Challenger R, Scoth DW, Flisak ME, Flanigan R. Left renal vein hypertension as a cause of persistent gross hematuria. *Urology* 1996;48:468-72.
- Khurram FM, Finn LS, Paladin AM, Mc Donald RA. A 14-year-old girl with recumbent proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2002;17: 379-81.
- Richardson TD, Tewari M, Belville WD. Recalcitrant gross hematuria secondary to left renal vein hypertension. *Urology* 1996;48: 291-3.
- Franco A, Matias J, Colom S, Muñoz J, Lopez MA, Contreras J et al. The nutcracker phenomenon: an infrequent cause of haematuria. *Actas Urol Esp* 1994;18:826-8.
- Del Canto P, Vaquero LF, Vallina-Victorero MJ, Alvarez A, Vicente SM, Botas VM, Alvarez LJ. Recurrent hematuria caused by nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014; 28:1036, e15-1036- 19.
- Esquena FS, Abascal JM, Trilla E, Martos R, Ramírez SC, Morote J. Síndrome del cascanueces como causa de hematuria. *Actas Urol Esp* 2005; 29:805-8.
- Franco A, Matías J, Colom S, Muñoz J, López-Coste MA, Contreras J, Serrallach. Fenómeno nutcracker o cascanueces: una infrecuente causa de hematuria. *Actas Urol Esp* 1994; 18:826-828
- Granata A, Figuera M, Basile. Nutcracker syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:43-44
- Mendizábal S. Estudio radiológico del síndrome de hipertensión venosa renal izquierda en la edad pediátrica. *Radiología* 2005; 47(4):195-200.
- Muller C, Martín S, Cortiñas JR, González JA, Fernández E. Síndrome del cascanueces posterior: vena renal retroaórtica asociada a fístula arteriovenosa y carcinoma renal. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2009; 33:101-104
- Polaina-Rusillo M, Liébana-Carpio L, Borrego-Hinojosa J, Liébana-Cañada A. Gross haematuria in patients with nutcracker syndrome. *Nefrología* 2012; 32:537-538
- Romero Coronado J. Síndrome de cascanueces. *Radiología* 2009; 51:537-538
- Santos AD, Salgado SR, Chiva V, Gómez JM, Fernández I, Costa J, Páez A, Berenguer SA. Síndrome del cascanueces. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2003; 27:726-731
- Duran AS. Fenómeno y síndrome de cascanueces asociado a hematuria y proteinuria ortostática. http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol85_2_13/ped11213.htm (consultado el 29 de julio 2016)
- Velasquez-Jones L, Medeiros M, Patiño OM, Guerrero KR, Valadez R MT, Valverde RS y col. Síndrome de cascanueces: causa de hematuria y proteinuria masiva no glomerular. *Bol M Hosp Infant Mex* 2014; 71: 298-302.
- Dellavedova RL, Ponzano RM, Minuzzi S, Olmedo JJ, Minuzzi G. Síndrome de cascanueces: comunicación e un caso. *Rev Med Urol* 2010; 70 (1): 51-54.
- El Harrech Y, Jira H, Chafiki J, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M. Actitud expectante en el Síndrome de Cascanueces. *Actas Urol Esp* 2009; 33:93-96

26. Vianello FA, Mazzoni MBM, Peeters GA, Fossali EF, Camozzi P, Bianchetti MG et al. Micro and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature. *Pediatric Nephrol* 2016; 31:175-184
27. Fitoz S. nutcracker syndrome in children. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 573-580.
28. Shin J. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 399-404.
29. Park SJ. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria. Diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21:39-45.
30. Cho BS. Diagnosis of nutcracker phenomen using renal Doppler ultrasound in orthostatic proteinuria. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1620-25.
31. Takebayashi S. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: Correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR* 1999; 172: 39-43.
32. Santos D. Síndrome del cascanueces: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2003; 27 (9): 726-731.
33. Martínez Salamanca JI, Herranz AF, Gordillo GI, Díez CJM, Subira RD, Castaño GM y col . Síndrome de Nutcracker o Cascanueces: Demostración mediante TAC Helicoidal con Reconstrucción "3D" (VR) *Act Urol Esp* 2004; 28 (7): 549-52
34. <http://www.argos.gva.es> (consultado el 04-04-2016)
35. https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed
36. Grant JC. *Method of Anatomy*. Baltimore. Williams & Wilkins; 1937. P 58.
37. El-Sadr AR, Mina E. Anatomical and surgical aspects in the operative management of varicocele. *Urol Cutan Rev* 1950; 54:257-62
38. Mendizábal S, Román E, Serrano A, Berbel O, Simón J . Left Renal vein hypertension síndrome. *Nefrología* 2005; 25:141-146
39. Kassen M, Upadhyay R, Prosper G. The Nutcracker síndrome: an underrecognized cause of hematuria. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1269-1271.
40. Schwartz C, Soraiz J, Corti S, Diaz F, Bianco L, Perez C. Asociación de dilatación de la vena renal izquierda (fenómeno de cascanueces) varicocele. *Rev Cir Infantil Arg* 2002; 12 (4): 224-226.
41. Orta N, Sanna V, Moriyon JC, Orta S, Domínguez L, Zibaoui P y col , Hematuria en niños: análisis de la casuística en un centro de referencia nacional. Valencia, Venezuela. *Rev. chil. pediatr.* (2001); 72 (2): 92-99.
42. Orta N, Lopez M, Moriyon J, Chavez J. Renal Diseases in children in Venezuela, South America. *Ped Nephrol* (20'02); 17: 566-569.
43. Yagci B, Tavasli B, Karabulut N, Kiroglu Y. Clinical significance and renal haemodynamics of incidentally detect retroaortic left renal vein: assesment with venous Doppler sonography. *Br J Radiol* 2008; 81:187-191.

CONSENSO DE TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN LA INFANCIA

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría*

Publicado en: Arch Argent Pediatr 2014;112(3):277-284.

Con la autorización del Consejo de Publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría

INTRODUCCIÓN

Entre los años 2009 y 2011, el Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría llevó a cabo cuatro reuniones ampliadas, en las cuales se consensaron las definiciones y el tratamiento del síndrome nefrótico primario (SNP).

El SNP es aquel que se desarrolla sin tener una enfermedad causal conocida.

Es el más frecuente en la infancia.

En Argentina, la incidencia es de 1,7 a 1,9 casos nuevos por cada 100 000 niños menores de 14 años.¹

En Estados Unidos, es levemente mayor: 2-7 casos nuevos por 100 000 niños menores de 16 años.²

La importancia de realizar este consenso de tratamiento para niños con SNP radica en que, a través de todos los años transcurridos (más de 40) desde que se comenzó a tratar esta enfermedad con corticoides, han surgido nuevas drogas inmunosupresoras y distintos esquemas de tratamiento, especialmente para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con corticoides o presentan graves efectos adversos a estos.

La primera publicación sobre la eficacia de los corticoides en estos niños data del año 1952. Gavin CA y Wilson EH, trataron a seis pacientes con altas dosis de cortisona (de 100 a 300 mg/día) por 5 días y el resultado fue la remisión de la proteinuria.³

En 1978, se publica uno de los primeros estudios multicéntricos prospectivos en nefrología pediátrica con la incorporación de 24 centros de América del Norte, Europa y Asia.

El trabajo duró 7 años (1967-1974) y fue elaborado por la *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC).² El estudio incorporó 521 niños con síndrome nefrótico (SN), a quienes se les realizó biopsia luego de un tratamiento con prednisona en dosis de 60 mg/m²/día (mx. 80 mg/24 h) por 4 semanas, seguido de 40 mg/m²/día en días alternos por otras 4 semanas.

En 1981, Greifer y Edelman mostraron en su estudio sobre diagnóstico y evolución de niños con síndrome nefrótico el resultado que cambió la conducta con respecto a esta patología: el 92% de los pacientes (389 niños de entre 1 y 16 años de edad) que respondieron al tratamiento con corticoides presentaban en la biopsia "lesiones mínimas" (*microscopía óptica sin alteraciones, inmunofluorescencia negativa, microscopía óptica con fusión pedicular*).⁴

Por esto, actualmente, ante el comienzo de los síntomas, se indica el tratamiento y se realiza la biopsia renal en caso de corticorresistencia.

El SNP es una enfermedad que, en la mayoría de los casos, evoluciona con recaídas hasta la pubertad, a veces con corticodependencia, por lo que el

* Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría

Coordinación: Dra. María del Carmen Laso, Dra. Marta Adragna

Elaboración: Dres. Marta Adragna, Laura Alconcher, Juan Ignacio Ayub, Lidia Ghezzi, María del Carmen Laso, Susana Miceli, Alicia Sierro, Javier Zalba.

Participación: Comité Ampliado de Nefrología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría.

uso de corticoides en dosis elevadas y por tiempos prolongados provoca en estos niños graves efectos adversos, que comprometen al nefrólogo pediatra a evaluar otras terapias alternativas con tratamientos libres de ellos, pero que no siempre son efectivas para lograr la remisión de la crisis nefrótica.

Por lo tanto, este consenso surge de la necesidad de aclarar conceptos sobre diagnóstico clínico y tratamiento inmunosupresor entre nefrólogos y pediatras para obtener mejores resultados en beneficio de estos pacientes.

OBJETIVOS

Adoptar una decisión de común acuerdo entre los miembros del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría para definir síndrome nefrótico, remisión, recaída, recaídas frecuentes, corticodependencia y corticorresistencia.

Transmitir a todos los profesionales encargados del cuidado de niños que sufren síndrome nefrótico primario una guía consensuada de tratamiento específico.

METODOLOGÍA

Los miembros del Comité Ejecutivo realizaron una búsqueda sistemática de trabajos internacionales y de las principales guías y consensos elaborados con posterioridad al año 2008.

Los resultados analizados se dieron a conocer en dos reuniones abiertas con los integrantes del Comité Ampliado de Nefrología. En estas reuniones, la concurrencia no fue menor de 50 especialistas y se encontraban presentes los jefes de servicios de todos los hospitales que cuentan con la especialidad, además de algunos representantes del interior del país.

La búsqueda de la bibliografía se realizó a través de Medline y Lilacs.

Los artículos seleccionados para el análisis fueron:

- Reviews de Cochrane*, base de datos obtenida por revisión sistemática de artículos elegidos de manera rigurosa para evaluar la efectividad de tratamiento, 2010. Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*Cochrane Register of Controlled Trials*).^{5,6}
- Guías de la Academia Estadounidense de Pediatría 2009.⁷
- Protocolos actualizados al año 2008. Asociación Española de Pediatría.⁸

d *Kidney Disease: improvement global outcome* (KDIGO).⁹

e. Datos retrospectivos de centros nefrológicos presentes en el consenso. (Experiencia de tratamiento con ciclofosfamida en pacientes corticorresistentes).

DEFINICIONES

• Síndrome nefrótico

Pérdida de proteínas en orina mayor o igual ($\geq$) a 50 mg/kg/d o 40 mg/m²/hora o índice proteinuria/creatininuria (PrU/CrU) en muestra aislada $\geq$ a 2 (expresado en mg/mg) con hipoalbuminemia, definida como albúmina $\leq$ a 2,5 g/dl, generalmente asociada a edema e hipercolesterolemia.

El edema es el signo clínico más frecuente que sugiere el diagnóstico en el primer episodio, aunque no siempre está presente en las recaídas.

- El edema intersticial es un hallazgo siempre presente en el debut y es el signo clínico más llamativo de las manifestaciones del SN.
- Es blando y deja "godet" o signo de la fóvea. De ubicación variable en el transcurso del día, localizado en las zonas declives.
- Con frecuencia puede llegar a ser masivo ($> 30\%$ del peso corporal) y restringir la actividad física.
- Puede comprometer las serosas (ascitis, derrame pleural) y genitales (escroto, vulva).

Fisiopatología del edema

El factor desencadenante es la retención primaria y/o secundaria de sodio.

La fisiopatología se explica por 2 teorías: 1) la disminución del volumen plasmático (*underfill*) o 2) su expansión (*overfill*).

En la primera (*underfill*), la proteinuria masiva provoca hipoalbuminemia, contracción del volumen arterial efectivo, estimulación mineralocorticoide, retención de sodio a nivel del túbulo distal, expansión del líquido extracelular (LEC) y edema. La hipoalbuminemia causa una disminución de la presión oncótica plasmática; esta disminución ocasionaría un "desequilibrio" en las fuerzas de Starling, produciendo la translocación de fluido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial, lo que causa una disminución en el volumen arterial efectivo. Secundario a esto, *se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático*; se

incrementa la liberación de hormona antidiurética y se inhibiría la liberación del péptido natriurético auricular. Todo esto produciría la retención de sodio y agua por parte del riñón con la consiguiente aparición del edema.

Sin embargo, diversas observaciones experimentales y clínicas realizadas durante el transcurso de los años no apoyarían esta hipótesis, por lo que se postuló una segunda teoría. El *overflow*: el aumento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo con-torneado distal se produce por la activación de los canales epiteliales de sodio (EcNA), expansión del LEC y *edema*.

Las últimas investigaciones indicarían que la activación de los EcNA es provocada por la plasmina, presente en la orina de los pacientes que sufren una recaída de SN.^{10,11}

• Etiología del SN

La ultrafiltración glomerular transcurre a través de la *superficie de filtración glomerular* compuesta por el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y las células epiteliales viscerales o podocitos.

La causa de la pérdida masiva de proteínas a través de esta superficie es desconocida.

La hipótesis más aceptada y estudiada es la pérdida de la *selectividad de la filtración* para la carga y la forma de las sustancias que atraviesan la superficie de filtración glomerular.

La responsable de esta acción sería una linfocina, sintetizada por los linfocitos T e investigada desde la década del 70 hasta nuestros días.^{12,13}

Durante los dos primeros años de la vida, la alteración estructural de la superficie de filtración provocada por mutaciones genéticas de las proteínas que componen la ultraestructura de la superficie de filtración dan origen a las 2/3 partes del síndrome nefrótico.¹⁴

Conclusión: la etiología del SNP es desconocida; sin embargo, la teoría *inmunológica* explicaría la mayoría de los casos de SNP, excepto en los dos primeros años de la vida, en los cuales debe considerarse la causa genética.

• Remisión

Descenso de la proteinuria a valores fisiológicos (< a 5 mg/kg/d o < 4mg/m²/h o un índice PrU/ CrU < 0,20) o una tirilla reactiva en orina negativa, durante 3 días consecutivos.

El 80% de los pacientes presenta remisión luego de un tratamiento inicial con corticoides.

• Recaída

Reaparición de la proteinuria en rango nefrótico o tirilla reactiva en orina con 2 o más cruces durante 5 días consecutivos o reaparición de edema, sin proceso infeccioso concomitante.

Más del 80% de los pacientes presentan recaídas en la evolución de la enfermedad.¹⁵

• Recaídas frecuentes

Más de 2 recaídas en 6 meses o más de 3 en 1 año.

• Corticodependencia

Dos recaídas consecutivas al descender los corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de estos.

Ambos grupos de pacientes responden al tratamiento con corticoides y en la práctica clínica no se diferencian en las alternativas de tratamiento propuestas por el consenso.

• **Corticorresistencia:** es la falta de remisión de la proteinuria luego de un tratamiento con:

- *Opción a)* prednisona 2 mg/kg/d o 60 mg/m²/d (dosis máxima, 60 mg) en días continuos durante 4-6 semanas en 1 dosis diaria a la mañana entre las 8 y las 10 h, seguido de prednisona 1,5 mg/kg o 40 mg/m² en días alternos durante 4-6 semanas.
- *Opción b)* prednisona 60 mg/m²/d o 2 mg/kg/d durante 4-6 semanas en días continuos más 3 pulsos de metilprednisolona de 10 mg/kg/dosis.

TRATAMIENTO

Objetivos

Lograr la inducción de la remisión para obtener una mejoría sintomática, es decir: proteinuria en rango fisiológico, recuperación de la diuresis, desaparición de los edemas y normalización de la albuminemia y, en segundo lugar, minimizar los efectos adversos secundarios a los inmunosupresores.

Corticoides

La principal acción de los glucocorticoides es el efecto antiinflamatorio e inmunosupresor sobre linfocitos T. Ejercen una acción directa sobre las

células glomerulares e inmunes: podocitos, células endoteliales, linfocitos T, macrófagos y células dendríticas; inhiben la apoptosis y favorecen su estabilización funcional. Este mecanismo se lleva a cabo vía receptores de los corticoides con inhibición de la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B.^{16,17}

• Tratamiento inicial

Prednisona 2 mg/kg o 60 mg/m² en días continuos (dosis máxima, 60 mg/d) durante 4-6 semanas, en 1 toma, dosis diaria a la mañana entre las 8 y las 10 h, seguido de prednisona 1,5 mg/kg o 40 mg/m² en días alternos durante 4-6 semanas.

Equivalencia: prednisona 1mg= meprednisona 0,8 mg.

En nuestro país es más accesible la meprednisona.

La mayoría de los pacientes *corticosenibles* remiten la proteinuria entre los 5 y los 7 días del comienzo del tratamiento; son muy pocos los que lo hacen en forma tardía.

La respuesta es clínicamente visible por el aumento significativo de la diuresis, la desaparición de los edemas y la normalización de los parámetros de laboratorio.

La ventaja del tratamiento más largo, *6 semanas de continuo y 6 semanas en días alternos*, es la disminución del número de recaídas dentro de los 12 y los 24 meses del debut de la enfermedad, sin aumentar los efectos adversos relacionados con una mayor dosis acumulativa de prednisona.¹⁸

La sensibilidad inicial a la prednisona se correlaciona en forma directa, en la mayoría de los pacientes, con el patrón histológico de lesiones mínimas.

• Tratamiento de la recaída

Prednisona 60 mg/m² o 2 mg/kg en días continuos (dosis máxima, 60 mg/m²/d) hasta 5 días posteriores a la remisión, seguido de 40 mg/m² o 1,5 mg/kg en días alternos por 4-6 semanas.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes con SNP recaen una o más veces, y alrededor del 35% al 50% presentan recaídas frecuentes o son corticodependientes.¹⁹⁻²²

El comportamiento de la enfermedad durante los 6 primeros meses luego de haber completado el tratamiento inicial *predice el pronóstico a largo plazo*. Datos provenientes del ISKDC demostraron que de

148 niños que permanecieron en remisión durante los 6 meses luego del episodio inicial, el 76% nunca recayó o lo hicieron en forma infrecuente.²⁰

• Tratamiento de las recaídas frecuentes y corticodependencia

Casi no existen trabajos aleatorizados y controlados con regímenes de corticoides en estos pacientes.

El riesgo de recaídas dentro de los dos primeros años descende un 40% si el tratamiento inicial con corticoides se realiza durante 3 meses comparado con 2 meses.¹⁸

De acuerdo con las definiciones, existe una diferencia entre los dos comportamientos, pero los esquemas de tratamiento y sus opciones son las mismas para ambos pacientes.

En definitiva, ambos son corticosensibles y dependen del corticoide para remitir la proteinuria.

Para los pacientes corticodependientes o que presentan recaídas frecuentes –siempre que no existan efectos adversos–, la mejor opción para mantener la remisión son los corticoides.

Por lo tanto, las opciones para la primera indicación son:

- Prednisona 60 mg/m²/ o 2 mg/kg/ en días continuos hasta 5 días posteriores a la remisión, seguido de 40 mg/m² o 1,5 mg/kg en días alternos por 4 semanas. A partir de aquí, disminuir el corticoide 25% de la dosis cada 15 días hasta alcanzar una dosis menor de 0,5 mg/kg en días alternos, manteniendo el tratamiento durante 6-12 meses.

Si el paciente recae durante el descenso de la prednisona:

- Reiniciar el esquema, pero en el descenso final dejar una dosis ligeramente superior a la cual recayó.
 - Si la dosis en días alternos en la que se produce la recaída es $\geq$ a 0,5 mg/kg, pasar a 0,25 mg/kg/día todos los días.
 - Prednisona igual a la opción a), pero incorporar **levamisol** en la remisión en una dosis de 2,5 mg/kg en días alternos durante un período de 12-24 meses.
- El objetivo es suspender los corticoides antes de los 6 meses.
- Antes del tratamiento y durante este, realizar hemograma, hepatograma y función renal.
- Prednisona igual a la opción a), pero incorporar

ciclofosfamida en el momento de la remisión en una dosis de 2 mg/kg/día (dosis máxima diaria, 100 mg) durante 8-12 semanas (dosis máxima acumulativa, 180 mg/kg).

- Suspender la prednisona lentamente al iniciar la ciclofosfamida.

El **levamisol** es una droga antihelmíntica con propiedades inmunorreguladoras. El mecanismo exacto por el cual ejerce su efecto beneficioso en el paciente nefrótico es desconocido, aunque la hipótesis es que podría actuar aumentando la acción de los linfocitos T1 y disminuyendo la de los T2.²³

Desde 1980, año de la primera publicación de Tanphaichitr sobre los efectos beneficiosos del levamisol en el paciente con recaídas frecuentes o corticodependiente, existe por lo menos una decena de publicaciones en la literatura mundial que obtienen los mismos resultados.²⁴⁻²⁶

La experiencia argentina con esta droga demostró pocos efectos adversos. También aquí estos fueron leves y se trató, en la mayoría de los casos, de rash que remitió al suspender la droga.²⁶

Los efectos adversos del levamisol son neutropenia, *rash*, vasculitis, síntomas gastrointestinales, toxicidad hepática y raramente síntomas neurológicos. En general, son leves.²⁷⁻³⁰

Deberán realizarse al inicio y durante el tratamiento hemograma, hepatograma y función renal para descartar toxicidad.

La *ciclofosfamida* ha sido usada en pediatría desde 1960; es una droga inmunosupresora con acción directa sobre la médula ósea que causa supresión. Su mecanismo de acción en el síndrome nefrótico aún no es claro.

Luego del tratamiento con ciclofosfamida, un 72% y un 36% de los pacientes recaedores frecuentes no presentaron recaídas a los dos y cinco años de seguimiento, respectivamente, mientras que en los pacientes corticodependientes los períodos libres de recaídas a los dos y cinco años son de 40% y 24%.^{31,32}

Hay factores de pronóstico, como la edad y el grado de la corticodependencia, que influyen en la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida.

En el estudio de Vester y col., los niños menores de 5,5 años tienen solo un 9% de chance de estar en remisión a los 5 años de seguimiento posciclofosfa-

mida, y más del 80% de ellos recaen en el primer año de tratamiento. En este estudio de 106 niños con lesiones mínimas, prácticamente no existió la leucopenia, hecho que avalaría lo mencionado anteriormente.³²

Los efectos adversos son infecciones, leucopenia, esterilidad, pérdida de la audición, cistitis hemorrágica (se debe a la acroleína, metabolito de la ciclofosfamida que ejerce una acción tóxica sobre el uroepitelio), es de infrecuente presentación cuando la administración de la droga es oral. En algunos casos, también se han descrito convulsiones.

Pero, fundamentalmente, es una droga en potencia oncogénica, dosis-dependiente, razón por la cual la dosis máxima no puede sobrepasar los 180 mg/kg/vida.³¹

No existen diferencias de resultados a largo plazo entre el uso de la ciclofosfamida oral y endovenosa. El uso endovenoso está indicado en otras patologías (vasculitis, por ejemplo) y raramente se elige esta vía para los pacientes nefróticos.³³

Se ha descrito intoxicación hídrica secundaria a la administración por vía parenteral.³⁴

Los niños tienen un sistema inmune inmaduro, por lo que responden de forma diferente al tratamiento y también la dosis requerida es menor al calcularse por kilo de peso.

Paciente corticorresistente

Alrededor de un 10% de los niños con síndrome nefrótico primario son resistentes a los corticoides y requieren la indicación de terapias alternativas.³⁵

Antes de clasificar al paciente como corticorresistente, se deben considerar las siguientes situaciones:

- Falta de adherencia al tratamiento.
- Presencia de infecciones que impidan la remisión.
- Falta de absorción de la droga por edema intestinal.

De ser posible, es necesario intentar descartar con el estudio genético la mutación de los genes involucrados en la etiología de síndrome nefrótico hereditario, como la podocina, α actinina, nefrina y el Wt1.¹⁴

La **biopsia renal está indicada**, antes de iniciar otro tratamiento. La lesión histológica más común es la esclerosis glomerular focal y segmentaria (EGFS).

El manejo clínico de estos niños es muy difícil

dado que presentan, durante la evolución, complicaciones relacionadas con la proteinuria masiva, el estado nefrótico crónico y el tratamiento inmunosupresor:

- Detención del crecimiento
- Desnutrición
- Edema crónico refractario al tratamiento
- Infecciones
- Hiperlipidemia
- Anemia
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia renal.

Primera opción

Ciclofosfamida 2 mg/kg/d (no más de 90 días y una dosis máxima acumulativa de 180 mg/kg) y prednisona en días alternos 1,5 mg/kg o 40 mg/m² con descenso progresivo y lento de prednisona.

Esta indicación se desprende de la opinión de los expertos de los centros nefrológicos presentes en el consenso 2009-2011 en la sede de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), acordada sobre la base de los datos retrospectivos de más de 30 años de seguimiento de pacientes con este tratamiento, cuyo porcentaje de respuesta positiva (remisión) osciló entre un 40 y un 45%.^{*}

Las principales ventajas de esta droga, en la experiencia mencionada, son una respuesta satisfactoria, su bajo costo y la infrecuente aparición de efectos adversos graves, si bien su uso es controvertido a nivel internacional.^{36,37}

Se encuentra en elaboración un trabajo del Comité de Nefrología de la SAP prospectivo, cuyos objetivos son “*Evaluar la efectividad al tratamiento con ciclofosfamida en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico primario corticorresistente*” y “*Evaluar posibles efectos adversos de la droga. Y evaluar la respuesta a los corticoides luego del tratamiento con ciclofosfamida*”.

Ciclofosfamida sensible

- Ante nueva recaída, reiniciar el tratamiento con prednisona (de acuerdo con el esquema de recaída).
- *Ciclofosfamida resistente: no hay consenso.*

Opciones para tener en cuenta en esta situación:
Ciclosporina:

Actualmente, en la mayoría de los centros nefrológicos del mundo, exceptuando nuestro país, es la droga de primera elección en el paciente corticorresistente en lugar de la ciclofosfamida.³⁸⁻⁴⁰

Además de su efecto inmunosupresor, la ciclosporina tiene una acción hemodinámica (vasoconstrictora de la arteriola aferente), que, al reducir la presión intraglomerular, disminuye la proteinuria.³⁸ Su efecto antiproteinúrico se debería también a la acción no inmunológica directa que ejerce sobre los podocitos al evitar la degradación de la actina.³⁸⁻⁴¹

La dosis indicada es 5 mg/kg/d o 150 mg/m² en dos dosis diarias para lograr niveles séricos de 50 a 150 ng/ml (medido por inmunoensayo). Puede incrementarse la dosis, pero, si bien tiene un mejor efecto en la reducción de la proteinuria, pueden aumentar los efectos adversos.⁴²

Datos recientes muestran que también los síndromes nefróticos de etiología genética pueden beneficiarse con su uso.³⁹

La *toxicidad renal* es el efecto adverso más grave e importante de esta droga.

Principalmente, se debe a cambios histológicos tubulointersticiales y vasculares, que se han publicado en un 30-40% de pacientes pediátricos tratados con ciclosporina por 12 meses o más. Estos cambios van desde la toxicidad aguda y la vacuolización isomérica de las células epiteliales tubulares hasta la fibrosis intersticial renal en un 80% de ellos cuando el tratamiento se prolonga por 4 años.⁴²⁻⁴⁶

Los últimos resultados publicados aportan una remisión de la proteinuria en un 80% en pacientes corticorresistentes con esclerosis focal.⁴⁶⁻⁴⁸

Otras recomendaciones para el tratamiento de pacientes que no responden a la ciclofosfamida son **ácido micofenólico, tacrolimos y rituximab**. En este sentido, solo hay experiencias con muy poco número de pacientes.⁴⁸

Tratamiento del edema

Indicaciones generales

- Dieta hiposódica.
- Líquidos medidos para lograr un balance negativo de agua.
- En pacientes con anasarca y con signos clínicos

* Hospitales: Garrahan, Posadas, Gutiérrez, Sor María Ludovica de La Plata, Hospital de Niños de Tucumán y Hospital Municipal del Niño de San Justo.

de hipovolemia, infundir albúmina 0,5-1g/kg EV en 2 horas, asociada a furosemida 1mg/kg/dosis en la mitad y al final de la infusión.

- El uso de diuréticos requiere internación para un cuidadoso control del paciente ya que podrían producir contracción del volumen intravascular, alteraciones del **medio interno** y **fallo renal**.

La primera indicación para el tratamiento del síndrome nefrótico es la **dieta hiposódica**, que debe ser lo más estricta posible, ya que para estos pacientes es lo más importante, debido a la retención de sodio.

Es necesario medir diariamente el balance de ingresos y egresos de **líquidos**.

“Si bien no existió una indicación unánime respecto a la ingesta líquida adecuada, esta debería ser medida en los pacientes en recaída o corticorresistentes a fin de impedir el aumento exagerado de los edemas. Es importante controlar la restricción para no provocar hipoperfusión renal e inducir necrosis tubular”.

Infusión de albúmina

La hipoalbuminemia es el principal factor de resistencia a la acción de los diuréticos debido a la poca llegada de droga al túbulo.

La infusión de furosemida mas albúmina potencia el efecto diurético debido, posiblemente, a un aumento de la llegada de la furosemida, junto con la albúmina, al asa de Henle e inhibición del cotransportador Na/K/2C, lo que produce natriuresis.^{49,50}

La indicación debe ser precisa; es necesario indicarla en pacientes con signos clínicos y de laboratorio de hipovolemia: mala perfusión, dolor abdominal, anasarca, hemoconcentración, uremia elevada de origen prerrenal, hiponatremia y alcalosis. El aumento de la oncosis, seguido de la infusión, es transitorio y puede provocar cambios hemodinámicos en el paciente, como hipertensión y taquicardia durante la infusión. De ser así, es necesario suspender inmediatamente el tratamiento.

Uso de diuréticos

Tratamiento del edema refractario

Los niños que no responden a los corticoides ni a ningún otro inmunosupresor presentan edema crónico, llamado refractario, y suelen beneficiarse en situaciones extremas con el uso de diuréticos.

La aparente resistencia en el síndrome nefrótico a la acción diurética de la furosemida puede ser contrarrestada por la acción conjunta con amilorida, bloqueante de los EcNAs presentes en el túbulo distal.

La administración conjunta de furosemida y amilorida en el edema refractario y crónico mejora la excreción urinaria de Na.⁴⁹⁻⁵¹

Esta indicación debe realizarse solo en niños internados, ya que es necesario monitorear los signos de hipovolemia para evitar complicaciones trombóticas y necrosis tubular. Este riesgo se aumenta con el uso de bloqueantes de la angiotensina (enalapril, losartan).

Bloqueo del sistema renina angiotensina^{52,53}

La dosis indicada en pediatría es la siguiente:

- Enalapril 0,2-0,6 mg/kg/día
- Losartan 0,7-2 mg/kg/día

En los pacientes *corticorresistentes* está indicado el bloqueo dado que la AgII actúa directamente sobre la función y organización glomerular, estimula la apoptosis y produce la disminución de la nefrina, actina y la ZO-1 (proteínas que componen la estructura podocitaria). Aumenta también la síntesis del factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) y la expresión de los receptores At1 (receptores de la AgII) a nivel de la superficie podocitaria.

El resultado de su acción es *el aumento de la proteinuria, la esclerosis glomerular y progresión a la insuficiencia renal*.⁵⁴

Al comienzo se usa una sola droga y luego, si la dosis no es efectiva en el control de la proteinuria, se puede asociar losartan para bloquear completamente el sistema renina angiotensina.

Es importante tener en cuenta que esta asociación aumenta el riesgo de efectos adversos: hiperkalemia, caída del filtrado glomerular y anemia.

No deben indicarse con niveles de *creatinina mayor de 3 mg/dl* o en pacientes con contracción de volumen, y se debe evaluar su indicación en aquellos pacientes que reciban otra medicación que produzca hiperkalemia: beta bloqueantes o inhibidores de la aldosterona.

El control de la hipertensión arterial, la anemia, el estado de hipercoagulabilidad, las infecciones y la hiperlipidemia son los parámetros que, al modificarlos y llevarlos a niveles normales, mejoran la calidad de vida de los pacientes crónicos y retrasan la llegada del fallo renal terminal.

Efectos adversos de los corticoides

La acción tóxica en los distintos órganos se debe a su uso prolongado; puede ocurrir tanto en el paciente corticodependiente como en el corticorresistente.

- **Alteración de la mineralización ósea:**

Los corticoides causan aumento de la reabsorción ósea por estimulación directa de la actividad osteoclástica, reducen el número de osteoblastos y su función, por lo tanto, todos los pacientes bajo tratamiento con corticoides deben recibir calcio y vitamina D.

Tratamiento complementario

- Calcio: 500-1000 mg/d.
- Vitamina D: 1000 UI/d.
- Protector gástrico.

- **Retardo del crecimiento**

Hay una relación directa entre la duración del tratamiento con corticoides y el retardo del crecimiento. Posiblemente, se deba en parte a un retraso de la pubertad.

La *dosis acumulativa total* también tiene un papel importante en la falla del crecimiento: los niños cuyo debut ha sido antes de los tres años se encuentran más comprometidos en su crecimiento, dado que tienen más recaídas y reciben mayor dosis de corticoides.

Sin embargo, los niños recuperan la velocidad del crecimiento si se suspende el tratamiento con corticoides antes de la pubertad.⁵⁵

Mejor crecimiento lineal parecería obtenerse con el uso de corticoides en días alternos.⁵⁶

- **Obesidad**

Los pacientes que reciben glucocorticoides en exceso desarrollan el síndrome de Cushing (obesidad central e insulinoresistencia) debido a que los glucocorticoides incrementan la liberación de los ácidos grasos de los adipocitos por estimulación de la lipólisis.

- **Cataratas**

Las cataratas capsulares posteriores ocurren en un 10% de los niños con SN tratados con corticoides.⁵⁷

- **Necrosis vascular de la cabeza femoral**

La metilprednisolona reduce el flujo vascular en la cabeza femoral, lo cual resulta en un factor de riesgo que favorece la necrosis ósea.

Esta complicación no es común, pero debe considerarse en los diagnósticos diferenciales ante un paciente que refiera coxalgia, dolor en la articulación de la rodilla o alteración de la marcha inexplicada.

- **Hipertensión**

No es común la hipertensión en niños con síndrome nefrótico. Sin embargo, los corticoides, al igual que la ciclosporina, pueden elevar la tensión arterial.

Los corticoides actúan elevando la sensibilidad vascular a la acción de AngII endógena y de las catecolaminas. El aumento de la reabsorción de sodio y agua debido a su acción mineralocorticoidea también contribuye a la fisiopatología de la hipertensión.

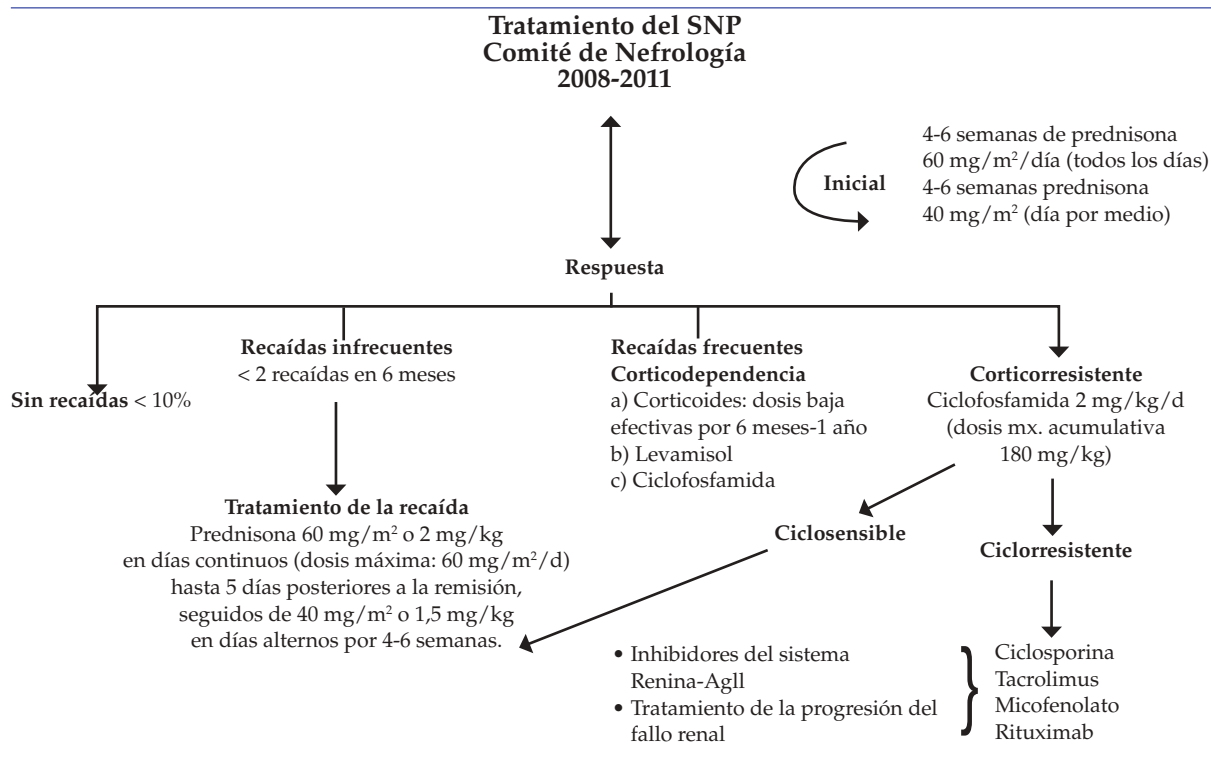
Pronóstico del síndrome nefrótico

El pronóstico lo marca la respuesta inicial al *tratamiento con corticoides y la histología renal*, que son dos líneas paralelas de análisis. Es decir que los pacientes corticosensibles tienen un excelente pronóstico, ya que la mayoría presenta un patrón histológico renal de lesiones mínimas y no recaen más allá de la pubertad. Los pacientes corticorresistentes, por otro lado, presentan frecuentemente esclerosis segmentaria y focal, y más de un 40% desarrollan fallo renal terminal dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad.³⁵

CONCLUSIÓN

- La causa más frecuente de síndrome nefrótico en pediatría es primaria.
- El patrón histológico más frecuente son las lesiones mínimas.
- La corticosensibilidad inicial es $\pm$ 90% y las recaídas luego del debut son frecuentes.
- El pronóstico a largo plazo lo define la respuesta inicial al tratamiento con corticoides.
- El paciente corticorresistente representa un desafío de nuevas terapias que permitan reducir al mínimo la toxicidad y prevenir o enlentecer el camino hacia el fallo renal terminal.
- El algoritmo de tratamiento del SN puede resumirse como se muestra en la *Figura 1*.

FIGURA 1. Algoritmo del tratamiento del síndrome nefrótico



Agradecimientos

A los Dres. Jorge Ferraris y Javier Zalba.

BIBLIOGRAFÍA

- Alconcher L, Meneguzzi B. Datos epidemiológicos del síndrome nefrótico en la Argentina. Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría. VIII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica. Buenos Aires, Argentina; 23-26 de noviembre de 2008.
- Nephrotic Syndrome: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time the diagnosis. A report of International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Intern* 1978;(13):159-65.
- Gavin CA, Wilson EH. Cortisone treatment of Nephrosis. *Arch Dis Child* 1952(27); 134:322-8.
- Barnett HL, Edelmann CM, Greifer I. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-4.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 4.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 1.
- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-57.
- Peña A, Mendizaba S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. AEP: Nefrología Pediátrica, Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008.* Disponible en: www.aeped.es/protocolo.
- Kidney Disease: improvement global outcome (KDIGO), the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), held on August 29–September 2, 2010, NY, USA.
- Stubbe J, Jensen ON, Thieson HC, Uhrenholt TR, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:299-310.
- Bockenhauer D. Over- or underfill: not all nephro-

- tic states are created equal. *Ped Nephrol* 2013; 28(8):1153-6.
12. Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. Avascular permeability factor elaborated from lymphocytes I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975;23:37-40.
 13. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and focal segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2115-21.
 14. Hildebrandt F and members of the Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hinkes BG, Mucha B, Vlangos C, Gbadegesin R. Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2), Nephrologie Study Group. *Pediatrics* 2007;119:e907-19.
 15. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1987;57:544.
 16. Kumimasa Y. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999;56:65-73.
 17. Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:18-24.
 18. Jayantha UK. Prolonged versus standard steroid therapy for children with a relapsing course of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:C99.
 19. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:76-85.
 20. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):769-76.
 21. Laso M, Exeni R, Grimoldi I, Amore A y col. Primary Nephrotic Syndrome in Children. 12th International Congress of Pediatric Nephrology Seattle, Washington, USA. 1-3 de septiembre de 2001.
 22. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD001533. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106158>>.
 23. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin 18 and shifts TH1/TH2 balance. *Immunology* 2000;100:217-22.
 24. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Ped* 1980;96:490-3.
 25. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:201-5.
 26. Exeni C, Nava V, Alberto N, Trejomovich V, et al. Eficacia clínica del levamisol en el tratamiento del Síndrome Nefrótico. Abstract 4.to Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica, 13-16 de mayo, Buenos Aires, 2009.
 27. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999;140:948-51.
 28. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1994;8:263-4.
 29. Dubey AK, Gupta RK, Sharma RK. Levamisole induced ataxia. *Indian Pediatr* 2001;38:417-9.
 30. Bulughapitiya DT. Liver toxicity in a nephrotic patient treated with levamisole. *Arch Dis Child* 1997;76:289.
 31. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16(3):271-82.
 32. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):661-44.
 33. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:494-8.
 34. Salido M, Macarron P, Hernández-García C, D'Cruz DP, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12(8):636-9.
 35. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. *Clinical Pediatric Nephrology*. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, Eds 2007; Oxon OX14 4R. Págs. 155-93.
 36. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Ge-

- feller O, Rascher W. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483-93.
37. Tarshish P, et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* 1996;10(5):590-3.
 38. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14:931-8.
 39. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1197-9.
 40. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1820–1825.
 41. Plank C, Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1197-9.
 42. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61(5):1801-5.
 43. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13(1):33-8.
 44. Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987;1(4):566-73.
 45. Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16(9):723-7.
 46. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2177-85.
 47. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72:1429-47.
 48. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:881-92.
 49. Na KY, Han JS, Kim YS, Ahn C, et al. Does Albumin Preinfusion Potentiate Diuretic Action of Furosemide in Patients with Nephrotic Syndrome? *J Korean Med Sci* 2001;16:448-54.
 50. Doucet A, Favre G, Deschênes. Molecular mechanism of edema formation in nephritic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1983-90.
 51. Rondon-Berrios H. New insights into the pathophysiology of oedema in nephrotic syndrome. *Nefrologia* 2011;31(2):148-54.
 52. Chiurchiu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of meta-analyses. *Am Soc Nephrol* 2005;16(supl.1):S58-63.
 53. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Págs.557–73.
 54. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney International* 2006;69:2131-47.
 55. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:783.
 56. Polito C, Oporto MR, Totino SF, et al. Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:245.
 57. Ng JS, Wong W, Law RW, et al. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29(4):239-43.

NUEVAS RECOMENDACIONES FRENTE A LAS ACTUALES CONTROVERSIAS EN INFECCIÓN URINARIA

Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría*

Publicado en: Arch Argent Pediatr 2015;113(6):579-581.

Con la autorización del Consejo de Publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría

ÍNDICE

1. Introducción
2. Metodología
3. Evaluación diagnóstica por imágenes
4. Quimioprofilaxis en la infección urinaria
5. Tratamiento de la infección urinaria
6. Cambios respecto a las recomendaciones de 2008
7. Impacto del nuevo esquema
8. Bibliografía
9. Apéndice

INTRODUCCIÓN

La aparición de las guías de práctica clínica del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (*National Institute for Health and Care Excellence*; NICE, por sus siglas en inglés; Reino Unido, 2007) y de la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*; AAP, por sus siglas en inglés; Estados Unidos de América, 2011), apoyadas en revisiones sistemáticas con altos niveles de evidencia, introdujeron nuevos conceptos en el diagnóstico y tratamiento de los episodios de infección urinaria (IU) en niños. Algunos de estos diferían con las recomendaciones presentadas por nuestro Comité, publicadas en *Nefrología Pediátrica* (ediciones 2003 y 2008), sobre todo en el uso de los métodos de diagnóstico por imágenes. Frente a esta diversidad de opiniones, las controversias surgidas y toda la nueva evidencia disponible, se consensuaron las siguientes recomendaciones con el objetivo general de mejorar la detección y el pronóstico de la patología estructural y funcional de la vía urinaria que condiciona el daño renal definitivo, a través de su manifestación más frecuente: la IU. Para ello, se revisaron los conceptos de diagnóstico y tratamiento

* Comité de Nefrología (2011-2013):

Secretaria: Dra. Marta Adragna.

Prosecretaria: Dra. Andrea Exeni.

Vocales: Dra. Laura Alconcher, Dr. Juan I. Ayub, Dr. Carlos Cobeñas, Dra. Paula Coccia, Dra. Adriana Santiago, Dra. Rosana Salim.

Con la siguiente colaboración: Comité de Diagnóstico por Imágenes: Dra. Marcela Tombessi;

Comité de Infectología: Dra. Fabiana Sardi; Comité de Urología Pediátrica (Sociedad Argentina de Urología): Dr. Juan Pablo Corbetta, Dr. Germán Falke, Dr. Roberto Vagni.

de IU a la luz de las publicaciones extranjeras y la experiencia de expertos locales a fin de exponer los nuevos lineamientos adecuados a la situación actual en nuestro país.

Es muy importante comprender que estas recomendaciones son generales, que pueden ser modificadas en un caso en particular por el profesional idóneo que evalúe al niño y, posiblemente, que estarán sujetas a nuevas modificaciones a la luz de un mayor entendimiento de la evolución del daño renal que pretendemos evitar o minimizar y del desarrollo y la accesibilidad a mejores opciones profesionales y materiales para el diagnóstico por imágenes en todos los puntos del país.

METODOLOGÍA

Los miembros del Comité de Nefrología realizaron una búsqueda exhaustiva de información mediante los buscadores más utilizados (Pubmed y LILACS) y llevaron a cabo el análisis crítico según su nivel de evidencia.

Luego se presentó para su discusión y consenso en dos reuniones con el Comité ampliado de todo el país, en forma presencial y a distancia vía Elluminate, junto con miembros representantes de los Comités de Imágenes e Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y el Capítulo de Uropediatría de la Sociedad Argentina de Urología a fin de contar con la opinión de expertos locales. Se reevaluaron, sobre todo, los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de IU.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA POR IMÁGENES

Los principales objetivos de los estudios con imágenes en la IU son los siguientes:

- **Detectar a los pacientes que presenten anomalías estructurales del tracto urinario y/o reflujo vesicoureteral (RVU)**, hasta ese momento silentes. La identificación de estas anomalías permite tomar medidas preventivas que eviten nuevas IU y, de esta manera, reducir el riesgo de desarrollar **daño renal** adquirido por escasas pielonefríticas o agravar un daño preexistente.
- **Detectar el daño renal congénito o adquirido.** El congénito se debe a displasia y/o hipoplasia renal y, frecuentemente, está asociado a anomalías graves de la vía urinaria. Este grupo de pacientes son, en su mayoría, varones con RVU

masivo bilateral y son los que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC). El desarrollo de pielonefritis aguda en estos pacientes puede agravar el daño parenquimatoso preexistente.

El daño renal congénito y/o adquirido puede tener consecuencias, tales como hipertensión arterial (HTA), ERC y complicaciones del embarazo.

1. La ecografía renal y vesical, la cistouretrografía miccional (CUGM) y el centellograma renal con Tc 99m marcado con ácido dimercaptosuccínico (DMSA Tc 99m) constituyen los métodos de imágenes centrales en la evaluación de un niño con IU.

- a) El uso sistemático de la ecografía en el control del embarazo puso en evidencia que el RVU asociado a daño renal y ERC es el que se presenta principalmente en varones, de alto grado, por lo general, bilateral y asociado a displasia renal, daño congénito no prevenible.
- b) La probabilidad de desarrollar daño renal en los pacientes con RVU varía según su grado. Los reflujos de bajo grado raramente producen daño; esto es mucho más frecuente en los de mayor grado.
- c) El daño no depende del RVU en sí, sino de la IU a la que favorecen.
- d) La CUGM y los estudios de medicina nuclear utilizan una considerable dosis de radiación (la CUGM equivale a 25-160 radiografías de tórax y el DMSA renal, a 50).

Todo esto llevó a controversias sobre cuál sería la estrategia diagnóstica de imágenes más efectiva en niños con IU y a cambios en los algoritmos de estudio.

2. A todo paciente con un primer episodio de IU se le realizará una ecografía renal y vesical (pre y posmiccional, en el caso de que controle esfínteres), independientemente del sexo, edad y tipo de IU (alta o baja), aun a aquellos con ecografía prenatal normal.

Fundamentación

La ecografía es un método no invasivo, que no conlleva dosis de radiación y que, realizada por un

operador entrenado, preferentemente pediátrico o con experiencia en niños, brinda información muy valiosa.

Ante dudas con respecto a ella o no habiendo un operador entrenado, debería ser realizada nuevamente por otro profesional de una red local o de un centro de mayor complejidad.

Por lo tanto, es fundamental para el pediatra contar con una ecografía renal *confiable*, es decir, con las características que se mencionarán antes de continuar con otros estudios.

Características que deben poder evaluarse en una ecografía:

- Posición (lumbar o ectópica pelviana).
- Forma (normal, en herradura, etc.).
- Número.
- Tamaño: es fundamental consignar los tamaños renales, que deben medirse cuidadosamente por la espalda (ya que, en los niños, por su poco espesor corporal, la ventana visible por el ecógrafo es más amplia y, además, la posición prona permite sostenerlos con más facilidad), en corte longitudinal y transversal, percentilando su longitud en función de la talla del paciente (se debe recordar la baja talla en los niños con ERC).

Una diferencia de tamaño renal mayor de 1 cm se considera significativa y cambia el algoritmo de estudio de un niño con IU.

- Ecoestructura del parénquima: siempre se compara con la ecogenicidad del hígado o del bazo. Hasta los 6 meses de vida, la corteza renal es similar a este, o sea hiperecogénica, con marcada hipoecogenicidad de las pirámides medulares y seno renal, que los operadores poco entrenados pueden confundir con hidronefrosis.

Luego, comienza a hacerse hipoecoica, con pirámides que estarán menos marcadas e, incluso, con un refuerzo del seno renal a medida que aumenta la grasa que lo rodea (una elipse hiperecogénica en el centro del riñón).

La relación y diferenciación corticomedular debe estar conservada, ya que su desaparición sugiere patología.

El espesor parenquimatoso debe ser de 10 mm aproximadamente, hasta 15 o 16 mm en los adolescentes.

- Presencia o no de ectasia o dilataciones en la pelvis, cálices. Si existieran, deben medirse por su diámetro anteroposterior.

- Presencia o no de uréteres visibles y en qué porción.

El sistema excretor (cálices, pelvis y uréteres) no debe verse en condiciones normales.

- Características de la vejiga: si está llena (sinónimos: plenificada, replecionada) o, por el contrario, vacía; si su pared es lisa o diverticulada, con un espesor normal medido en la parte posterior de 4 a 5 mm; si su contenido es anecoico o ecogénico; si hay presencia de ureteroceles; y si existe o no residuo posmiccional.

Ecografía renal confiable significa que sea realizada por un operador experimentado, que informe el tamaño renal, ecogenicidad, relación corticomedular, espesor cortical, vía urinaria y características de la vejiga (paredes, contenido y presencia de residuo).

La sensibilidad y especificidad de la ecografía para detectar el RVU es baja y solo permite inferir su presencia indirectamente.

Un estudio de cohorte prospectivo concluyó que la sensibilidad y especificidad de la ecografía para diagnosticar RVU es de 40% y 76%, respectivamente, con un valor predictivo positivo de solo el 32%. La dilatación del tracto urinario se observa en el 22% de los casos de RVU de grados III-V y hasta en el 67-86% cuando se detectan otras anomalías, como hipodisplasia renal, engrosamiento de la pared vesical o de la pelvis, entre otros. En un estudio de 255 niños con IU, el 13% (33 niños) presentaron una dilatación de la pelvis renal de leve a moderada en la ecografía, lo que sugería la presencia de RVU; sin embargo, solo 9 demostraron RVU y 36 niños con RVU tuvieron una ecografía normal.

La sensibilidad de la ecografía para la detección de escaras focales también es baja. Los signos sugestivos son el adelgazamiento focal de la corteza renal con o sin indentación del contorno renal.

En pacientes con displasia y/o hipoplasia renal, la ecografía muestra riñones hiperecogénicos sin diferenciación corticomedular y, generalmente, de menor tamaño. En el contexto de IU, la detección de riñones displásicos hace obligatoria la búsqueda de RVU, ya que, con mucha frecuencia, están asociados a RVU de alto grado.

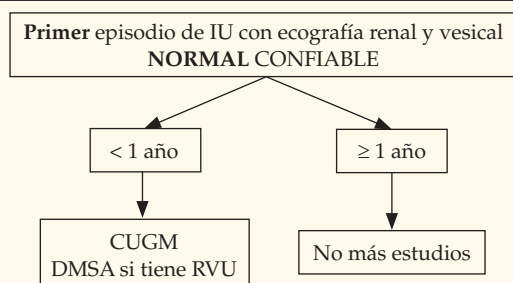
Es probable que un paciente con controles ecográficos prenatales normales tenga una ecografía pos-IU normal. Sin embargo, incluso en nuestro país, no todos los embarazos tienen 3 ecografías de control y, aun si se han realizado, a veces, no se observan correctamente los riñones o no se miden o el informe nada dice de ellos; por lo tanto, creemos que todo paciente con IU debe realizarse una ecografía renal y vesical aunque aparentemente tenga este estudio prenatal normal.

3. En el primer episodio de IU con buena respuesta al tratamiento y ecografía renal y vesical confiable normal, se realizará CUGM solo a los niños menores de 1 año. Si la CUGM es normal, no se deberán indicar estudios adicionales. Si tiene RVU, se realizará centellograma renal con DMSA. En los niños de 1 año o mayores, no se deben realizar los últimos estudios mencionados. (Cuadro 1)

Fundamentación

Se redujo la edad de la indicación de CUGM a los menores de 1 año. Si bien es discutible, se consideró que los menores de un año eran pacientes más vulnerables a desarrollar escaras pielonefríticas. El diagnóstico, en este grupo etario, es más difícil y, a menudo, tardío, ya que, por la extensión y disponibilidad de métodos diagnósticos en nuestro país, a veces, los pacientes no pueden acceder a ser estudiados, por lo que se pierde la posibilidad de detectar un RVU de alto grado en un grupo de riesgo y, lo que es más importante aún, llegan a los centros de alta complejidad pacientes con reiterados episodios de IU no estudiados y con daño irreversible.

CUADRO 1. Algoritmo de estudio de un paciente con un primer episodio de infección urinaria



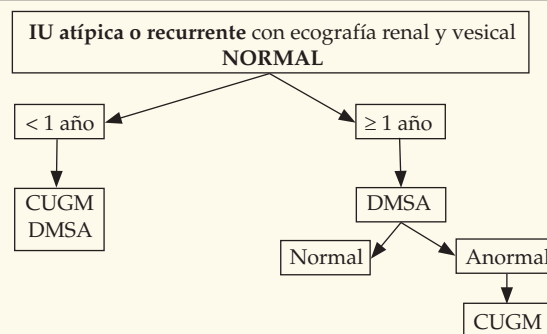
IU: infección urinaria; CUGM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico; RVU: reflujo vesicoureteral.

4. Pacientes con IU recurrente y/o atípica con ecografía renal y vesical confiable normal: se debe realizar CUGM al mes del episodio y centellograma renal con DMSA a los 6 meses en los menores de 1 año. En los de 1 año o mayores, solo se realizará centellografía renal con DMSA. Si es normal, no se realizarán estudios adicionales y, si es patológica, se indicará CUGM. (Cuadro 2)

Fundamentación

Los pacientes con infección urinaria recurrente (IUR), presenten o no RVU, tienen riesgo de desarrollar daño renal; por este motivo, el centellograma se les debe realizar a todos. Buscaremos el RVU en el menor de 1 año sistemáticamente y en el de 1 año o mayor que muestre centellograma patológico.

CUADRO 2. Algoritmo de estudio de un paciente con infección urinaria atípica o recurrente



Atípica: paciente con compromiso del estado general, septicemia, IU de mala evolución, germen distinto de *Escherichia coli*, ascenso de creatinina, masa palpable.

Recurrente: 2 o más episodios.

IU: infección urinaria; CUGM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico.

5. El paciente con IU con ecografía renal patológica deberá ser referido al especialista para que evalúe la secuencia de estudios acorde a la patología hallada.

No hay que olvidar que es la interpretación conjunta de los resultados de los distintos métodos de imágenes la que aporta la información apropiada para un manejo óptimo. Esta interpretación no puede estar desvinculada de la evalua-

ción clínica y los resultados de laboratorio de los pacientes: es fundamental la intercomunicación entre pediatras clínicos, nefrólogos, urólogos y radiólogos.

QUIMIOPROFILAXIS EN LA INFECCIÓN URINARIA

La quimioprofilaxis es otro de los aspectos más controvertidos en el contexto de niños que han presentado episodios de IU. Existen estudios publicados que muestran una disminución del riesgo total de padecer un episodio febril con IU de un 6% y estudios que no muestran diferencias significativas entre grupos tratados con y sin profilaxis. El motivo de esta situación se debe a múltiples factores en relación con la evidencia publicada, que incluyen los siguientes:

- a) Los trabajos publicados al respecto son muchos y variados, pero con diferente diseño.
- b) Las edades de los pacientes involucrados no son comparables.
- c) El período de seguimiento del estudio suele ser breve.
- d) Los pacientes pueden tener o no uropatías y, en caso de RVU, su gravedad es variable y, a menudo, no se incluyen los grados máximos.
- e) Es claro el hecho de la posibilidad de emergencia de bacterias multirresistentes en pacientes que reciben antibioticoterapia prolongada.

Esto genera que haya falta de evidencia consistente que sostenga el uso de quimioprofilaxis en IU.

1. La quimioprofilaxis está indicada luego de la 1ª IU en menores de 1 año hasta que los estudios correspondientes hayan concluido.

Existe acuerdo en este sentido, dado que es deseable evitar las recurrencias de IU en este grupo de edad en particular, que es el que tiene mayor morbilidad y riesgo de recurrencias.

2. La quimioprofilaxis está indicada en menores de 1 año con antecedente de IU febril con RVU de cualquier grado.

Esta recomendación se deduce también de lo anteriormente dicho. La bibliografía muestra luego cierta contundencia en cuanto a que los RVU de grados I y II son de menos riesgo, por lo cual la duración de la quimioprofilaxis en estos dos grados po-

drá ser más limitada, dependiendo de otros factores, tales como presencia o no de escaras pielonefríticas, comorbilidades y recurrencia de IU. La duración será más extendida en casos de RVU de grados mayores de III, y se evaluarán también recurrencias y escaras. Algunos trabajos muestran que el RVU III se asoció con un riesgo significativamente mayor de recurrencias y que, en ellas, la quimioprofilaxis ofreció ventajas también significativas. Por este motivo, se lo asume como de mayor riesgo y se propone actuar en tal sentido.

3. La quimioprofilaxis está indicada en mayores de 1 año con antecedente de IU febril con RVU $\geq$ grado III.

Estas recomendaciones se basan en que, habiendo superado el período de mayor riesgo, los trabajos publicados sobre quimioprofilaxis en niños sin RVU o en aquellos con RVU de grado menor no han logrado demostrar una eficacia estadísticamente significativa a favor de su uso. Lo contrario ocurre en los RVU de mayor grado, que, como se mencionó anteriormente, parecen requerir de un período más prolongado de quimioprofilaxis, con la evaluación periódica de su evolución.

4. La quimioprofilaxis está recomendada para niños con disfunción vesical e intestinal y RVU mientras está siendo tratada.

Es bien conocido y está debidamente documentado el impacto negativo que generan las disfunciones vesical e intestinal en el riesgo de recurrencia de IU, y esto puede ser más relevante en pacientes con RVU. Estos aspectos se analizarán con más detalle en otro apartado, pero se recomienda mantener la quimioprofilaxis en pacientes con alteración del vaciamiento y RVU mientras la disfunción está siendo tratada. **Se recomienda la profilaxis antibiótica en situaciones tales como vejiga neurogénica o cateterismo intermitente si presenta RVU grado III-IV-V. Sin reflujo, se desaconseja.**

5. A los pacientes que poseen escaras pielonefríticas se les recomienda quimioprofilaxis independientemente del grado de RVU que posean.

Este grupo de pacientes ya ha presentado secuelas renales de sus pielonefritis, por lo cual es conveniente mantenerlos en quimioprofilaxis para evitar el desarrollo de nuevas escaras. Una vez trans-

currido un tiempo de seguimiento de, al menos, un año sin nuevas pielonefritis, se podrá considerar su suspensión, especialmente en casos de grados menores (I-III) de RVU. Este enunciado no hace sino sostener lo dicho en los apartados previos, con el agravante de que, en este grupo de niños, el daño ya ha ocurrido, por lo cual es un grupo que requiere seguimiento nefrológico especializado.

6. Las IUR con vía urinaria normal pueden beneficiarse con quimioprofilaxis independientemente de la edad.

La recurrencia de IU febriles puede darse en situaciones de niños con vía urinaria normal. Como la recurrencia de pielonefritis puede también generar daño renal cicatrizal, se considera conveniente su prevención mediante quimioprofilaxis. Si se identificaran disfunciones vesical e intestinal como factores agravantes de esta situación, podría limitarse la duración de la quimioprofilaxis hasta el momento en que los disturbios del vaciamiento hayan sido resueltos.

7. Es aconsejable dejar en quimioprofilaxis a los pacientes menores de 1 año con RVU diagnosticados por *screening*.

Existe acuerdo, como ya se ha mencionado, en que el grupo de mayor riesgo de daño renal es el de niños menores de 1 año. A este grupo de niños a los que se les ha identificado el RVU en el contexto de estudios de *screening* (como hidronefrosis antenatal) es recomendable dejarlo en quimioprofilaxis, dada la mayor morbilidad de las IU en este grupo. Su duración estará en relación con el grado de RVU, presencia o no de IU, escaras renales, hipodisplasia asociada a RVU, por lo que este análisis será luego de manejo especializado.

8. Antibiótico utilizado para la profilaxis en el período neonatal hasta los 2 meses: cefalexina (30 mg/kg/día) en una dosis diaria. No debería utilizarse fuera de este período para evitar la emergencia de cepas resistentes. Desde los 3 meses, se recomienda nitrofurantoína (2 mg/kg/día) en una dosis diaria, de preferencia por la noche. También puede usarse trimetoprima-sulfametoxazol (2-3 mg/kg/día) en una dosis diaria. Grado de recomendación A.

Los efectos adversos asociados al uso de nitrofu-

rantoína son síntomas gastrointestinales y se constituyen como un factor importante para la falta de adherencia al tratamiento por tiempo prolongado. Es importante analizar este antibiótico, que se concentra fundamentalmente en el parénquima renal y que no debería ser usado para tratar episodios febriles, ya que no alcanza concentraciones plasmáticas, sistémicas útiles, con menor desarrollo de resistencia.

Con trimetoprima-sulfametoxazol, los efectos adversos son complicaciones hematológicas, hepatotoxicidad y *rash* cutáneo.

No se recomienda la alternancia automática de estos antibióticos si el paciente tiene buena evolución y no presenta efectos adversos, ya que podría favorecer el desarrollo de resistencia.

9. El tiempo de duración de la profilaxis antibiótica es variable y depende de lo siguiente:

- En el caso del lactante con IU, la profilaxis debe mantenerse hasta la realización de la CUGM. Si fuera normal, se debe suspender la quimioprofilaxis luego de 72 h.
- En casos de IUR con estudios radiológicos normales, se indicará quimioprofilaxis por 3 meses si no se constatan nuevos episodios de infección del tracto urinario (ITU). Grado de recomendación C.
- Los niños con RVU de alto grado (IV y V) deben recibir profilaxis, al menos, durante un año. Estos pacientes se benefician con la profilaxis antibiótica porque disminuye, en forma significativa, la recurrencia de ITU. Algunos expertos recomiendan la profilaxis durante más tiempo, dependiendo de la corrección o de la evolución favorable.

Otras recomendaciones

- Tratar la constipación y disfunción miccional, ingerir líquidos adecuadamente y evitar la retención de orina por tiempos prolongados.
- Como tratamiento complementario, se puede indicar jugo de arándano, que inhibe la adherencia de las bacterias al uroepitelio y se ha utilizado para prevenir las IUR en mujeres adultas. Estos agentes parecerían tener efectos similares en los niños.
- La circuncisión disminuiría el riesgo de infección urinaria solo en aquellos varones con alto riesgo de ITU, como los que presentan RVU de alto grado.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA

El objetivo del tratamiento será controlar la infección aguda, evitar las complicaciones y prevenir el daño renal.

1. El tratamiento debe ser instaurado en forma precoz en un paciente con cuadro clínico compatible, sedimento urinario con signos de respuesta inflamatoria y una vez tomada la muestra para el urocultivo.

Aproximadamente, el 15% de los niños que hayan padecido un primer episodio de IU desarrollarán, entre 5 y 24 meses más tarde, una escara renal. Aquellos con RVU serán los que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar una pielonefritis aguda y una cicatriz renal permanente.

En ensayos clínicos y experimentales, el retraso en la instauración del tratamiento apropiado por 48 h en caso de pielonefritis produce un 50% más de riesgo de cicatrices.

2. La elección del tratamiento debe basarse en la edad del paciente, el estado general, los patrones locales de sensibilidad antimicrobiana y se adecuará a las pruebas de sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados. Serán hospitalizados los lactantes menores de 3 meses y los niños de cualquier edad que impresionen sépticos.

En el **recién nacido**, se deberá indicar la internación y el inicio del tratamiento con la asociación de ampicilina más gentamicina. También podrá usarse la combinación de una cefalosporina de 3ª generación y ampicilina. En este grupo etario, se considera necesario realizar un urocultivo a las 48-72 horas de haberse iniciado el tratamiento a fin de documentar su negativización. La duración aproximada del tratamiento es de entre 14 y 21 días de acuerdo con el germen hallado.

También se hospitalizarán los niños de cualquier edad que impresionen sépticos y los lactantes menores de 3 meses, a los que se tomarán cultivos a fin de descartar sepsis y se les iniciará un tratamiento antibiótico con cefalosporinas de 3ª generación. Se utilizará la vía endovenosa también en aquellos niños que presenten mala tolerancia oral y en quienes no se pueda asegurar el cumplimiento de la medicación por vía oral.

El tratamiento parenteral se mantendrá, por lo menos, por 72 horas y, con hemocultivos negativos,

ausencia de anormalidades en la ecografía renal y de vías urinarias, afebril y con buena evolución clínica, se podrá continuar por vía oral en todas las edades.

3. Frente a un paciente con IU, se debe recordar que tanto la vía oral como la intravenosa son igualmente eficaces; sin embargo, hay algunas situaciones clínicas en las cuales es recomendable la vía intravenosa.

Ya comentado en el punto anterior, se sintetiza de la siguiente manera:

- Recién nacidos.
- Lactantes hasta los 3 meses por mayor riesgo de bacteriemia.
- Niños de cualquier edad que impresionen sépticos.
- Niños con mala tolerancia oral o en quienes no se pueda asegurar el cumplimiento de la medicación.

Se debe recordar que, en aquellas situaciones que requieran tratamiento por vía parenteral pero el uso de la vía intravenosa sea dificultoso, puede ser una buena alternativa el uso de antibióticos por vía intramuscular con buena absorción (ejemplo: ceftriaxone).

4. Los antibióticos de elección para el inicio del tratamiento empírico son, en el recién nacido, la asociación de ampicilina más gentamicina o cefalosporina de 3ª generación y ampicilina. Los niños de cualquier edad que impresionen sépticos y los lactantes menores de 3 meses deben iniciar el tratamiento antibiótico con cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxone o cefotaxima) por vía intravenosa.

	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (h)
Ceftriaxona	75-100	12 o 24
Cefotaxime	100-150	8
Gentamicina	5-7	8-12
Amikacina	15	12

5. El tratamiento oral de IU en niños que no impresionen sépticos y con buena tolerancia incluye las cefalosporinas de 1ª generación, amoxicilina más clavulánico o trimetoprima-sulfametoxazol.

	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (h)
Cefalexina	50-100	6-8
Cefadroxilo	30	12
Trimetoprima-sulfametoxazol	6-12	12
Amoxi-clavulánico	40	8
Cefixima	8	24
Ciprofloxacina	20-30	12

- Es fundamental, a fin de indicar el tratamiento empírico, conocer los patrones locales de sensibilidad antibiótica de *E. coli*.

Se debe recordar lo siguiente:

- Restringir el uso de antibióticos de mayor espectro (ejemplo: fluoroquinolonas o cefalosporinas de 3ª generación por vía oral) para el caso de aislamiento en el urocultivo de gérmenes resistentes a múltiples drogas o en caso de IU complicadas.
- La **nitrofurantoína** es un agente que logra buenas concentraciones en la vía urinaria, pero no en la sangre, por lo cual se debe recordar que **es preferible evitarla en las IU febriles**, dado que las concentraciones plasmáticas logradas por este agente podrían ser insuficientes para tratar una pielonefritis o una urosepsis.
- **Frente a un niño que recibe profilaxis antibiótica** y desarrolla un nuevo episodio de IU, este **deberá tratarse con un antibiótico diferente** al que estaba recibiendo. **No sería recomendable utilizar el mismo antibiótico** que recibía en una dosis mayor.
- El laboratorio de bacteriología de su hospital debería monitorear permanentemente la sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados y alertar sobre cambios en los patrones de sensibilidad antibiótica de las *E. coli* aisladas.
- **No** es necesario que se repita un urocultivo luego de que un paciente ha finalizado el tratamiento de la IU si se encuentra asintomático.

6. El curso total del tratamiento antibiótico debe ser de entre 7 y 14 días. El tiempo mínimo debe ser de 7 días para prevenir el daño renal.

No hay evidencia que muestre el beneficio de tratar 7 vs. 10 vs. 14 días.

Los resultados de tratamientos de corta duración (de 1-3 días) son inferiores a los cursos de 7-14 días.

Se recomiendan 7 días para IU baja y de 10 a 14 para IU alta, según el germen.

7. La bacteriuria asintomática es un proceso benigno que no favorece la aparición de cicatrices pielonefríticas, aun en presencia de RVU, por lo que no debe ser tratada con antibióticos. El tratamiento antibiótico puede seleccionar gérmenes más virulentos.

Además, podría resultar beneficiosa la colonización del tracto genitourinario por organismos poco dañinos para proteger de la infección por gérmenes más virulentos al competir por nutrientes o receptores, por la protección inmunológica, la respuesta inflamatoria u otros mecanismos.

Solo algunas situaciones especiales deben recibir tratamiento por considerarse grupos de riesgo:

- Mujeres embarazadas.
- Antes de procedimientos quirúrgicos en la vía urinaria.
- Receptores de trasplante renal (dentro de los primeros 6 días posteriores al trasplante).
- Mujeres con bacteriuria adquirida por catéter o sonda crónica pero que ya fue removida.

CAMBIOS RESPECTO A LAS RECOMENDACIONES DE 2008

- No se hace más CUGM a pacientes de 1 año o mayores con IU no complicada, con buena evolución y ecografía renal y de vías urinarias confiable normal, ya que, si no reiteran los episodios, la posibilidad de daño es baja. En caso de que los reiteraran, se realizará DMSA.
- No se pide más DMSA en el paciente menor de 1 año si tuvo IU no complicada con buena evolución, no tiene reflujo y no tiene IU recurrentes, ya que es poco probable la posibilidad de cicatrices.
- No se piden más urocultivos en pacientes con buena evolución en IU no complicadas ni intra ni postratamiento.
- No se piden urocultivos de control en pacientes asintomáticos.
- Disminuye el uso de quimioprofilaxis, dado que los pacientes de 1 año o mayores sin IU recurrentes y con ecografía renal normal no la requieren.

IMPACTO DEL NUEVO ESQUEMA

- Disminuye el número de urocultivos.
- Disminuye la quimioprofilaxis (pacientes de 1 año o mayores con IU con RVU de grado I y II).
- Disminuye la invasividad y la irradiación porque restringe las indicaciones de CUGM y el DMSA.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción y evaluación diagnóstica por imágenes

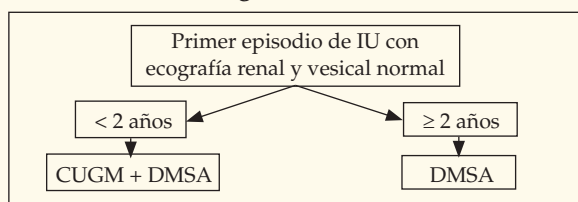
1. Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. Nefrología Pediátrica. 2^{da} edición; 2008.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: National Institute for Health and Clinical excellence (NICE). Urinary tract infection: Diagnosis, treatment and long term management of urinary tract infection in children (CG54). August 2007. Disponible en: <http://nice.org.uk> (véase también: Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years CG160).
3. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
4. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatrica* 2012;101:451-7.
5. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
6. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, Huang CT, Tsai JD. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154:797-802.
7. Lee HY, Soh BH, Hong CH, Kim MJ, Han SW. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2009-13.
8. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 2004;89:466-8.

Profilaxis

1. Cheng H et al. Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy. *Pediatrics* 2008;122:1212-17.
2. Leslie B, Moore K, Pippi Salle J, Khoury A, Cook A, Braga L, Bägli D, Lorenzo A. Outcome of Antibiotic Prophylaxis Discontinuation in Patients With Persistent Vesicoureteral Reflux Initially Presenting With Febrile Urinary Tract Infection: Time to Event Analysis. *J Urol* 2010;184:1093-9.

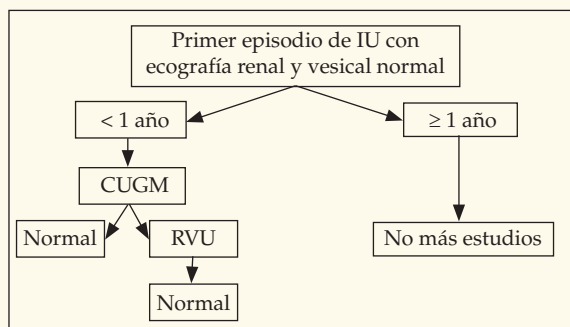
Cambios respecto a las recomendaciones de 2008

Algoritmo 2008



IU: infección urinaria; CUGM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico; RVU: reflujo vesicoureteral.
De: Comité Nacional de Nefrología de la SAP.
Nefrología Pediátrica, 2^{da} ed. 2008, cap. 25.

Algoritmo 2013



3. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A, North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-94.
4. Garin EH¹, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
5. Conway PH¹, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.
6. Peters CA¹, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010;184(3):1134-44.
7. Roussey-Kesler G¹, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179(2):674-9.
8. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009;24:1605-9.
9. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
10. Jonathan C. Craig, et al. Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.
11. Williams G¹, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3).

Tratamiento

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. UK. Disponible en: www.ncc-wch.org.uk.
2. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*

2011;365(3):239-50.

3. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report- Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 2011;128(3):e749-70.
4. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.

APÉNDICE

Definiciones

Infeción urinaria: presencia de bacterias en la orina acompañada de reacción inflamatoria con sintomatología clínica.

Bacteriuria significativa: es un recuento de colonias mayor de 100 000 UFC/ml en orinas recién emitidas, mayor de 10000 UFC/ml en muestras por cateterismo vesical y cualquier recuento de colonias en muestras obtenidas por punción suprapúbica. En el caso de bajo recuento de bacterias, monomicrobiano, con sedimento con más de 5 leucocitos/cpo., clínica y factores de riesgo, se debe repetir la muestra y no descartar IU.

Bacteriuria asintomática: 2 muestras sucesivas de orina con más de 100 000 UFC/ml y sedimento normal en pacientes asintomáticos (ausencia de dolor miccional, sin cambios en el color y olor de la orina recién emitida ni aparición de incontinencia o disfunción vesical).

IU recurrente: presencia de 2 o más episodios en 6 meses o 4 en un año.

Las recurrencias pueden ser las siguientes:

- Por recaída: se refiere a la recurrencia de bacteriuria con el mismo microorganismo que estuvo presente antes de que el tratamiento fuera iniciado. Esto se debe a la persistencia del germen en el tracto urinario.
- Por reinfección: es una recurrencia de bacteriuria con otro microorganismo diferente de la infección original. Es una nueva infección. Podría deberse al mismo germen por su persistencia en la

vagina o en las heces, lo que puede dar confusión con recaída.

IU atípica: paciente con compromiso del estado general, septicemia, IU de mala evolución, o sea, falta de respuesta dentro de las 48 h de utilizar el antibiótico adecuado, masa abdominal o vesical palpable, germen diferente de *E. coli*, alteración de la función renal.

Clínica de infección urinaria

Factores de riesgo de lesión renal aguda:

- Duración de la enfermedad febril antes de la antibioticoterapia.
- Intensidad de la fiebre > 39 °C.
- Existencia de RVU ≥ grado III.

Se debe diferenciar la IU alta o pielonefritis de la IU baja o cistitis: tienen diferente abordaje diagnóstico, terapéutico y de seguimiento a largo plazo.

Manifestaciones clínicas, en casos menos claros:

Puntaje de localización de *IU alta*

Temperatura > 38°C

Glóbulos blancos > 10 000/mm³ (neutrófilos: 65%)

Eritrosedimentación > 25 mm

Proteína C reactiva (PCR) > 20 mg/dl

Cilindros leucocitarios

Densidad urinaria < 1015

Dolor lumbar

- Síntoma cardinal: fiebre.
- A menor edad, el cuadro es más generalizado.
- En menores de 3 meses, es la causa más frecuente de síndrome febril sin foco aparente.

- Se debe evaluar la intensidad de la infección, si es un episodio aislado o recurrente (en el recurrente, puede ser menos sintomático) y si hay factores asociados (alteraciones anatómicas y funcionales).

Factores de riesgo de infección urinaria asociados a cuadros graves subyacentes

- Anomalías del tracto urinario (reflujo, dilataciones, obstrucciones).
- Bajo flujo de orina.
- Historia que sugiera o confirme IU previa.
- Fiebre recurrente o de origen desconocido.
- Anormalidades en la ecografía prenatal.
- Historia familiar de reflujo o enfermedad renal.
- Constipación.
- Instrumentación de la vía urinaria.
- Disfunción vesical.
- Masa abdominal.
- Evidencia de lesión espinal.
- Alteraciones en el crecimiento.
- Hipertensión arterial.
- Vejiga neurogénica o agrandada.
- Inmunosuprimidos.

Los signos y síntomas de IU varían de acuerdo con la edad del paciente:

- Niños más pequeños, síntomas más inespecíficos.
- A medida que el paciente crece, aparecen síntomas urinarios bajos, dolor lumbar y abdominal.

Importante: la presencia de síntomas bajos no siempre excluye la pielonefritis.

Formas de presentación

Neonatos: véase la *Tabla 1*(*).

Tabla 1. Signos y síntomas (de mayor a menor frecuencia)

Menores de 2 meses*	De 2 meses a 2 años**	
1. Sepsis 2. Hipo o hipertermia 3. Letargo 4. Irritabilidad 5. Vómitos 6. Dificultad para alimentarse 7. Falta de progresión de peso 8. Ictericia, diarrea	<i>Preverbales</i>	<i>Verbales</i>
	1. Fiebre	1. Polaquiuria
	2. Dolor abdominal	2. Disuria
	3. Vómitos	3. Cambios en la continencia
	4. Dificultad para alimentarse	4. Micción disfuncional
	5. Mal progreso de peso	5. Dolor abdominal
	6. Letargia	6. Fiebre
	7. Irritabilidad	7. Vómitos
	Orina turbia - hematuria	

Lactante:

- Fiebre sin foco (11% de lactantes febriles).
- Orina maloliente.
- Deshidratación.
- Alteración en la acidificación con acidosis metabólica (acidosis tubular distal tipo I en pielonefritis o tipo IV en pacientes con uropatías obstructivas).
- Otros: véase la *Tabla 1*(**).

Escolares: alteración del estado general, escalofríos, vómitos, fiebre, dolor abdominal, lumbar y en los flancos. Disuria. Polaquiuria. Enuresis, incontinencia. Aproximadamente, 20% con hematuria macroscópica.

Adolescentes: polaquiuria, escalofríos, fiebre, dolor abdominal, lumbar y en los flancos. Disuria. Orina maloliente.

Diagnóstico

Se basa en la **sospecha clínica** junto con el **análisis completo de orina y sedimento** y la certificación por **urocultivo**.

Análisis de orina: incluye tiras reactivas más sedimento.

Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- El pH alcalino sugiere la presencia de *Proteus*, *Corynebacterium urealiticum*.
- El pH < 5,5 dificulta el crecimiento bacteriano (ácido acetilsalicílico –AAS– y vitamina C).
- La densidad menor de 1010 provoca lisis bacteriana y, por lo tanto, disminuye el recuento de colonias.
- La leucocituria mayor de 5/cpo. es sospechosa de IU y mayor de 10/cpo. es compatible con IU.

- Los cilindros leucocitarios son patognomónicos de IU alta.
- Puede haber hematuria microscópica o macroscópica en el 25% de las cistitis.
- La presencia de más de 10 bacterias/cpo. en orina sin centrifugar es patológica.
- Sedimento normal + recuento de germen único > 100 000 colonias en urocultivo tomado al acecho + paciente asintomático: puede tratarse de bacteriuria asintomática o colonización externa.

Obtención de la muestra para orina completa y urocultivo

Los métodos de obtención de la muestra de orina son los siguientes:

1. Aspiración suprapúbica: se utilizará *solo en menores de 1 mes que presentan un cuadro urgente*. Debe realizarse, en lo posible, bajo control ecográfico (con el cual el porcentaje de éxito es del 90% al 100%). Probablemente, su única indicación es la presencia de fimosis de moderada a grave y adherencias importantes de labios menores. Cualquier recuento de UFC/ml debe tomarse como positivo.
2. Cateterismo vesical: se utiliza en los *menores de 2 años con incontinencia solo en casos críticos y en los pacientes con nefrostomías, ureterotomías o vejigas neurogénicas*. En estos casos, se deben extremar las normas de esterilidad e higiene de los genitales por la posibilidad de introducir gérmenes en una vía urinaria no colonizada. Presenta el riesgo de trauma, contaminación (se debe recordar no utilizar las primeras gotas). Se considera positivo cualquier recuento de UFC/ml mayor de 10000 colonias.

TABLA 2. Valor de las tiras reactivas (deben utilizarse antes de 1 hora de haberse emitido la muestra a temperatura ambiente o antes de 4 h si está refrigerada)

Test	Sensibilidad	Especificidad
Leucocito esterasa	83% (67-94)	78% (64-92)
Nitritos	50% (42-60)	92% (87-98)
Examen microscópico		
Leucocitos > 5 cél./cpo. 400 x	73% (32-100)	81% (45-98)
Bacterias	81% (16-99)	83% (11-100)
Tinción de Gram	93% (80-98)	95% (87-100)
Positividad de tira reactiva: probabilidad de IU de 70% a 90% y del examen microscópico de 77% a 99%.		
El valor predictivo negativo de todos descarta la IU de 96% a 100%.		

3. Recolección al acecho (chorro medio): se utiliza en los niños *mayores de 2 meses*; debe ser al acecho mediante la técnica del chorro medio por micción espontánea, con la higiene anticipada de los genitales, separando labios mayores y retrayendo el prepucio, con jabón sin uso previo, ya que los antisépticos pueden negativizar el cultivo, y enjuague con abundante solución salina o agua hervida para evitar el arrastre de residuos que puedan interferir el desarrollo microbiano.

La muestra debe ser obtenida con la higiene adecuada y, si no se procesa antes de 4 h, debe refrigerarse hasta por 24 h y ser trasladada en frío tanto para el análisis como para el cultivo.

En aquellos niños que presenten balanopostitis, se debe considerar la colonización de la zona periu-retral con gérmenes potencialmente productores de ITU, en particular el *Proteus mirabilis*, por lo cual se recomienda realizar un cultivo de la secreción, previo a la toma del urocultivo, consultando con el laboratorio bacteriológico local cómo obtener la muestra de la secreción.

Infección urinaria baja

- Síntomas bajos: disuria, urgencia miccional, enuresis, retención urinaria o incontinencia.
- Cistitis hemorrágica: más frecuente en mayores de 2 años, macrohematuria, disuria y polaquiuria y no es frecuente la fiebre (puede haber antecedente de infección respiratoria aguda).
- Hipercalciuria asociada a IUR: se debe interrogar acerca de los antecedentes familiares de litia-

sis o hipercalciuria, dolor abdominal recurrente y dieta rica en sodio o hiperproteica.

- Disfunción vesical, constipación, encopresis, balanitis, vulvovaginitis y balanopostitis, oxiuriasis, fusión de labios menores, fimosis.
- Síndrome de mala eliminación (SME): alteración en la evacuación a nivel intestinal y urinario. Objetivo: enfoque conjunto de la incontinencia y la constipación.

En cuanto a la disfunción vesical, se debe interrogar acerca de lo siguiente:

- Frecuencia de micciones (tanto si son muy frecuentes como si son muy espaciadas).
- Vaciamiento vesical (si es completo o si deben recurrir a maniobras de presión abdominal. En el caso de las niñas, si logran apoyar los pies en el piso cuando orinan, lo que favorece un vaciamiento vesical adecuado. En los varones, si el chorro miccional es entrecortado, si deben realizar fuerza para iniciarlo, si hay presencia de goteo de orina o escapes diurnos).
- Higiene adecuada de adelante hacia atrás luego de orinar en las niñas.
- Si las deposiciones son caprinas o si presentan franca constipación o encopresis (favorece la permanencia de gérmenes en la zona perineal y provoca disfunción vesical secundaria).
- Tipo de dieta.

Examen físico

La palpación del abdomen es fundamental para detectar la presencia de masas en los flancos o disten-

TABLA 3. Síntomas y signos, según el sistema comprometido, que orientan al síndrome de mala eliminación

Sistema urinario	Sistema gastrointestinal	Sistema nervioso (se debe descartar lo siguiente)
Incontinencia Baja frecuencia miccional No va al baño en el colegio Retencionista (espera hasta último momento) No va al baño al despertarse Incontinencia por la tarde-noche Se sienta sobre el talón (para evitar el escape de orina)	Constipación Encopresis Masas en la palpación abdominal Tono del esfínter anal alterado Palpación de deposiciones duras Niño que se resiste a defecar en el baño Fisura anal	Alteraciones evidentes en la columna Disrafismo sacro Fosita pilonidal Hemangioma o parche piloso en la zona sacra Asimetría del pliegue glúteo Asimetría de las extremidades inferiores Alteraciones sensitivas o motoras en ramas entre L1 y S3-4

De: Nardiello A, Baquedano P, Cavagnaro F. Síndrome de mala eliminación. *Rev Chil Pediatr* 2007;78(2):128-134. [Consulta: 14 de abril de 2013].

sión vesical. El examen de la zona genital es prioritario para descartar uretritis, balanitis, dermatitis del pañal o vulvovaginitis causantes de síntomas urinarios bajos y adherencias de labios menores o fimosis y adherencias balanoprepuciales, que favorecen la colonización bacteriana.

Se debe investigar la presencia de malformaciones digitales, del pabellón auricular, de la pared abdominal, anomalías del tubo neural o síndromes cromosómicos.

Debe realizarse la toma de la tensión arterial.

Tratamiento

Medidas generales:

- Micciones frecuentes.
- Líquidos abundantes.
- Evitar la constipación e indicar dietas ricas en fibras.
- Desalentar el uso del bidet y los baños de inmersión con espuma.

- Evitar la ropa interior excesivamente ajustada y promover que esta sea de algodón.
- Evaluar si el niño puede utilizar el baño adecuadamente.
- Asegurar que el niño pueda apoyar ambos pies en el piso.
- Asegurar un vaciamiento vesical completo.
- Adecuada limpieza (papel adecuado/secarse bien).
- Diagnosticar y tratar parasitosis (facilitan el desplazamiento de las bacterias hacia la uretra).
- Considerar infecciones previas, patologías, quimioprofilaxis.
- Factores predisponentes.

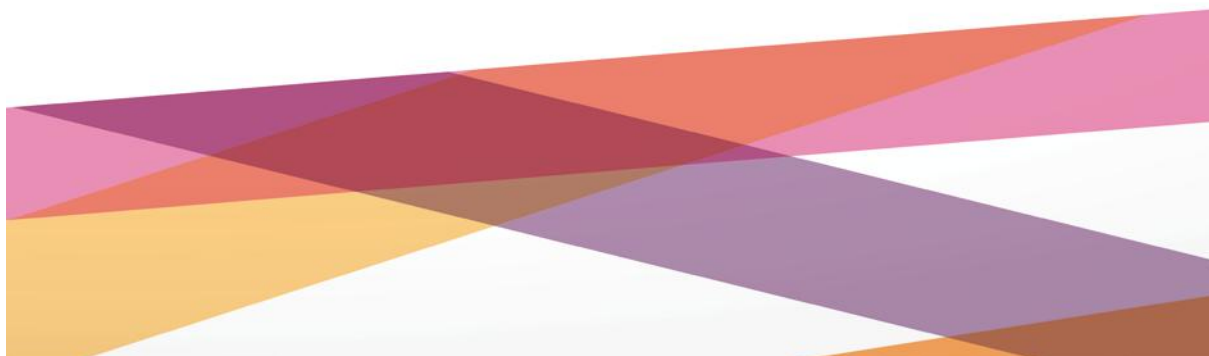
Tratamiento específico inicial:

- Cefalexina de 50 a 100 mg/kg/día por vía oral, por 7 días.



OCTUBRE
25 al 28 **2017**
HOTEL MARRIOTT SANTIAGO • CHILE

XI CONGRESO ALANEPE





MIÉRCOLES

25 OCTUBRE 2017

Inscripciones

09:00 - 13:30 CURSO PRECONGRESO

CURSO UROLOGÍA

Coordinadores:

*Dr. Renato Gana,
Dra. Angélica Rojo,
Dr. J. Manuel Escala*

CURSO IMÁGENES Y RIÑÓN

Coordinadores:

*Dra. Pía Rosati,
Dra. Andrea Glasinovic*

TALLER TEÓRICO PRÁCTICO

- Diagnóstico prenatal
- Vejiga Neurogénica
- Diagnóstico Urodinámico

TALLER TEÓRICO PRÁCTICO

- Principios Básicos del Ultrasonido
- Ecotomografía y Doppler Renal
- Biopsia Renal Ecodirigida

13:30 - 14:30 SIMPOSIO: TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL AGUDO

15:00 - 18:00

SIMPOSIO AKI-CRRT. Coordina: *Dr. Felipe Cavagnaro*

15:00-15:30 Diagnóstico de AKI. Biomarcadores

15:30-15:40 Preguntas

15:40-16:10 AKI neonatal: enfoque diagnóstico y terapéutico

16:10-16:20 Preguntas

16:20-16:50 Reemplazo renal agudo

16:50-17:00 Preguntas

17:00-17:30 Plasmaféresis en AKI: indicaciones y manejo

17:30-17:40 Preguntas

17:40-18:00 Mesa Redonda

19:00 - 20:00 CEREMONIA INAUGURACIÓN



26 OCTUBRE 2017

JUEVES**SALA 1****SALA 2****08:00 - 09:00****CONFERENCIA PLENARIA** - *Dra. Vera Koch***09:00 - 10:30****Simpósio:****TUBULOPATÍAS**

Coordinadores: *Dra. Karen Cuevas, Dra. Pía Rosati, Dra. Natalia Mejía*

Simpósio:**VASCULITIS Y RIÑÓN**

Coordinadores: *Dra. M. Luisa Ceballos, Dra. Andrea Exeni*

11:00 - 12:30**Simpósio:****METABOLISMO MINERAL EN ERC**

Coordinadores: *Dra. Andrea Lazcano, Dra. Lilian Bolte*

Simpósio:**ENFERMEDADES GENÉTICAS**

Coordinadores: *Dra. Claudia Alarcón, Dra. Marta Adragna*

12:30 - 13:30 SESIÓN DE POSTERS**13:30 - 14:30 SIMPOSIO INDUSTRIA****15:00 - 16:30****Trabajos Orales**

Coordinadores: *Dr. Pedro Zambrano y Dra. Anabella Rebori*

15:00 - 16:30**Simpósio 1****ENFERMEDADES RARAS**

Coordinadores: *Dr. Héctor Dinamarca, Dra. Vera Koch, Dra. Fanny Cortés*

16:30 - 17:00 CAFÉ**17:00 - 18:30****Simpósio:****HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Coordinadores: *Dra. Claudia González, Dr. Melvin Bonilla, Dra. Sonia Márquez*



27 OCTUBRE 2017

VIERNES**SALA 1****SALA 2****08:00 - 09:00****CONFERENCIA PLENARIA: IPNA****09:00 - 10:30****Simposio:**ENFERMEDADES DEL
GLOMÉRULOCoordinadores: *Dra. Pilar
Hevia, Dra. Luz Stella González***Simposio:**

TRASPLANTE RENAL

Coordinadores: *Dr. Jorge
Ferraris, Dra. Viola Pinto,
Dra. Angela Delucchi***10:30 - 11:00 CAFÉ****11:00 - 12:30****Simposio:**

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Coordinadores: *Dra. Pía
Rosati, Dra. Elizabeth Lagos,
Dr. Gonzalo Méndez***Simposio:**DIÁLISIS PERITONEAL
CRÓNICACoordinadores: *Dr. Francisco
Cano, Dra. Aída Vásquez,
Dra. Marcela Valenzuela***12:30 - 13:30 SESIÓN DE POSTERS****13:30 - 14:30 SIMPOSIO INDUSTRIA****15:00 - 16:30****Trabajos Orales**Coordinadores: *Dra. Cristina
Verocay y Dra. Mary Velasco***15:00 - 16:30****Simposio**

HEMODIALISIS

Coordinadores: *Dr. Jean
Grandy, Dra. Paula Coccia,
Dra. Carolina Lizama***16:30 - 17:00 CAFÉ****17:00 - 18:30**REGISTROS ALANEPE / IPNA
HOMENAJES**18:30 - 19:30 ASAMBLEA DE SOCIOS****20:30 CENA DE CLAUSURA**



SÁBADO

28 OCTUBRE 2017

09:00 - 10:00

CONFERENCIA PLENARIA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Carlos Saieh

10:00 - 10:30 CAFÉ

10:30 - 12:00

Simposio CRECIMIENTO Y NUTRICIÓN EN ERC

Coordinadores: *Dra. Ana María Lillo, Dr. J. Luis Guerrero*

12:00 - 12:30

HOT SPOT

Coordinadores: *Dra. Paulina Salas, Dra. Margarita Halty*

12:30 - 13:00

Premios

CEREMONIA DE CLAUSURA

EXPOSITORES INVITADOS

INTERNACIONAL

IPNA

Dr. Tim Bunchman	USA	Dr. Michael Freundlich	USA
Dr. Guido Filler	CANADA	Dr. Isidro Salusky	USA
Dr. Joseph Flynn	USA	Dr. Kjell Tullus	INGLATERRA
Dr. Jun Oh	ALEMANIA	Dr. Gastón Zilleruelo	USA

ALANEPE

Dra. Marta Adragna	ARGENTINA	Dra. Andrea Glasinovic	CHILE
Dra. Laura Alconcher	ARGENTINA	Dr. Jean Grandy	CHILE
Dra. Fatima Bandejas	BRASIL	Dr. José L. Guerrero	CHILE
Dr. Melvin Bonilla	PUERTO RICO	Dra. Vera Koch	BRASIL
Dra. Nilzette Brezolin	BRASIL	Dra. Paola Krall	CHILE
Dra. Paula Coccia	ARGENTINA	Dra. Eleonora Lima	BRASIL
Dra. Fanny Cortés	CHILE	Dr. Gonzalo Méndez	CHILE
Dra. Andrea Exeni	ARGENTINA	Dra. Natalia Mejía	COLOMBIA
Dr. Ramón Exeni	ARGENTINA	Dr. Fernando Onuchic	BRASIL
Dr. Jorge Ferraris	ARGENTINA	Dr. Jaime Restrepo	COLOMBIA
Dra. Verónica Ferraris	ARGENTINA	Dr. Carlos Saieh	CHILE
Dra. Clotilde García	BRASIL	Dra. Aída Vásquez	ARGENTINA
		Dr. Jorge Vergara	CHILE



ORGANIZACIÓN

PRESIDENTE

Dr. Francisco Cano

SECRETARIO GENERAL

Dr. Carlos Saieh

COMITÉ EJECUTIVO

Dra. Viola Pinto

Dr. Felipe Cavagnaro

Dra. Pilar Hevia

Dr. Felipe González

Dra. Marcela Valenzuela

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Dra. Pía Rosati

Dra. María Luisa Ceballos

Dra. Angélica Rojo

Dra. Ana María Lillo

Dr. Héctor Dinamarca

Dra. M. Angela Delucchi

Dr. Jean Grandy

Dra. Claudia González

Dr. Renato Gana

Dr. José Manuel Escala

COMITÉ CIENTÍFICO ALANEPE

Dr. Ramón Exeni

Dr. Nelson Orta

Dra. Natalia Mejía

Dra. Vera Koch

Dr. Melvin Bonilla

Dra. Mara Medeiros

Dr. Jorge Ferraris

Dr. Gastón Zilleruelo

Dra. Luz Stella González

Dr. Horacio Repetto

Dra. Andrea Exeni

Dra. Anabella Rebori

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica es la publicación oficial de la **Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)**.

Acepta para su publicación Artículos Originales en español, portugués e inglés. Artículos de Investigación Clínica o Experimental, Medicina Social, Salud Pública y Bioética relacionados con la Nefrología Pediátrica.

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

Las decisiones editoriales finales son tomadas por el Comité Editorial, y la responsabilidad final corresponde al Director Editor de la Revista. Se reservan el derecho de rechazar artículos por razones éticas técnicas o científicas, así como sugerir modificaciones.

El manuscrito debe ser presentado por medios electrónicos, a doble espacio, Fuente 12, MS Word o equivalente

Cada presentación debe ser enviada con un **consentimiento de autoría y divulgación de potencial conflicto de interés**, forma que se puede encontrar en la página de ALANEPE y el consentimiento del Comité de Ética correspondiente y debe ser enviado por correo electrónico a: raexeni@gmail.com

LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

El Comité Internacional de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) aprobó una declaración de la publicación múltiple en mayo de 1983, como una guía para los autores y editores.

Publicaciones Múltiples son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua principal es

diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

Esta clasificación incluye publicaciones secundarias dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología actualización periódica. **Repetido o publicación duplicada** se refiere a la publicación múltiple para los lectores que son compartidos por fuentes primarias y secundarias y, posiblemente, utilizan métodos de indexación similares.

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

- a) Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;
- b) La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;
- c) El contenido de la segunda versión está escrita para un grupo diferente de lectores; en otras palabras, se trata de una simple traducción de la primera de la que a veces una versión condensada será suficiente;
- d) La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;
- e) Una nota al pie en la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se publica para un público paralelo, utilizando la misma información. La primera página de la nota debe dar referencia suficiente y adecuada a la primera versión,
- f) En el curriculum vitae y los informes de productividad, las publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta repetida o duplicada.

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica se adhiere a los principios definidos por el Consejo de Editores Científicos (CSE) disponible en http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todos los manuscritos recibidos son revisados por dos expertos que pertenecen a una institución diferente a la que se originó el manuscrito. Los originales serán devueltos al autor para incorporar las sugerencias de los revisores. Los autores tienen 45 días para presentar la versión corregida. En caso de un conflicto de intereses entre autores y expertos, se debe agregar una nota a la sección de “Comentarios del Editor”. Esta información se mantendrá confidencial.

CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

1. Editoriales

Los editoriales son ensayos breves que expresan el punto de vista del autor sobre un tema de Nefrología Pediátrica o sobre una publicación de investigación o revisión publicada en la misma edición. En general, son solicitados por el Comité Editorial a un autor o grupo de autores que se especializan en un tema.

Su contenido puede estar relacionado con un tema de puesta al día, o puede presentar el punto de vista de la Revista con respecto a un tema, sino que también podría referirse a las políticas editoriales, en cuyo caso, será firmada por los responsables de la editorial.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto, con 10 o menos referencias bibliográficas; no hay tablas o figuras, y tampoco Resumen.

2. Caso Clínico

El objetivo de la publicación de casos clínicos es informar y educar sobre aspectos específicos no descritas de una condición clínica específica o síndrome, para presentar un caso ilustrativo de una condición de baja prevalencia, o para informar de aspectos poco conocidos o de reciente desarrollo en los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

La estructura debe ser similar a un artículo original y denominado “Casos Clínicos”. Debe incluir una introducción, objetivos, Caso Clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1.500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

3. Artículo Original

Los artículos originales informan los resultados de los estudios de investigación en ciencias básicas o clínicas. Debe contener suficiente información para que el lector pueda evaluar los resultados, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que se contienen en el artículo.

Este tipo de manuscrito debe ser muy estructurado. Se debe incluir un Título, Resumen en español/portugués e inglés, Introducción, Pacientes/Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. Esta estructura debe aplicarse también a los resúmenes, que debe ser presentado en español/portugués e inglés. La longitud máxima recomendada es de 3.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, se pueden incluir un número máximo de 4 tablas o figuras.

Los artículos de informes de ensayos clínicos de intervención terapéutica deben estar registrados en uno de los registros de ensayos clínicos recogidos por la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. En la ausencia de un registro latinoamericano, se sugiere que los autores utilicen el registro www.clinicaltrials.gov, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La identificación debe ser presentada al final del resumen.

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

3.1. Página de título

Debe contener el nombre de los autores, profesión, especialidad y afiliación institucional.

3.2. Resumen

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250 palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

3.3. Pacientes y métodos

En esta sección se describe claramente la selección de sujetos para el estudio. Métodos, instrumentos y procedimientos se identifican con suficiente precisión para permitir a otros observadores a reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias.

Cuando se publiquen métodos poco conocidos

se debe proporcionar una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos, o los métodos anteriores se modifican, deben incluirse descripciones precisas, con la justificación de su uso y la explicación de las limitaciones.

Cuando los experimentos se llevan a cabo en seres humanos o animales, es fundamental que se haga una declaración de que el proceso se revisará en función de la Declaración de Helsinki (1975) por una “ad hoc” Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación. El Consentimiento informado es imprescindible debiendo agregarse una copia junto con la carta de aceptación del Comité de Ética.

Todos los fármacos y compuestos químicos deben ser identificados por su nombre genérico, dosis y forma de administración. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser identificados mediante números correlativos, no por sus, iniciales, o nombres. El número de sujetos y observaciones debe ser detallado, también el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y el nivel de significación estadística utilizada.

3.4. Resultados

Los resultados deben ser presentados secuencialmente, en concordancia con el texto, tablas y figuras. Los datos pueden ser mostrados en tablas o figuras, pero no ambos. Los resultados no deben ser descritos, así como se muestra en una tabla o figura. El texto sólo debe resumir o resaltar las observaciones más importantes. La presentación de los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación. Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos. Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

Esta sección termina con conclusiones obtenidas por los autores a partir de la experiencia.

3.6. Agradecimientos

Sólo las personas e instituciones que aportaron importantes contribuciones al trabajo pueden ser acusados.

3.7. Referencias

Las citas deben aparecer en el orden mencionado en el texto, las referencias deben ser identificados en el texto con números arábigos entre paréntesis, colocado al final del párrafo en el que se alude a. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos deben ser colocadas en el primer lugar en el que el texto alude a la tabla o gráfico correspondiente. Los nombres de las revistas deben abreviarse según la convención Index Medicus. Ninguna referencia se debe dar a las “observaciones no publicadas” ni “comunicación personal”, que pueden ser insertadas entre paréntesis en el texto. Los trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras “en prensa”. Los trabajos enviados para su publicación pero no aceptados oficialmente no se pueden añadir a las referencias, pero pueden ser citados en el texto entre paréntesis como “observaciones no publicadas”.

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

a) Artículos de revistas:

Apellido e inicial del autor (s). Mencione todos los autores cuando sean menores de seis, si tiene más de siete autores, citar los tres primeros, añadiendo ‘et.al’.

El título, en su idioma original.

El nombre de la revista o la publicación del artículo debe ser abreviado según la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: 16. Guzmán S, Nervi F, Llanos O, et al. Despeje líquido alterada en los pacientes con pancreatitis aguda anterior. Gut. 1985; 26:888-891.

b) Capítulos de libros

Ejemplo: 18. Fine RN, Nissenson AR (2005). La diálisis clínica, cuarta edn. Appleton & Lange, Nueva York, pp 611-651.

c) Referencias electrónicas

3.8. Tablas

Cada tabla debe presentarse en hoja aparte, no en el texto. Los cuadros irán numerados en orden consecutivo, con un breve título. Cuando se requieran notas para aclarar el contenido, deben añadirse a los pies, no en la cabeza de la tabla. Las aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citada en forma consecutiva en el texto.

3.9. Figuras

Las figuras incluyen cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (radiografías, electrocardiogramas, gráficos, ecos, etc.). Las reproducciones fotográficas son aceptadas. Las imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo en formato .JPG o .TIFF, con una resolución mínima de 300 dpi o superior.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

Si una figura se reproduce a partir de material publicado, la fuente debe ser identificada, y el permiso por escrito del autor o editor debe obtenerse para reproducirlo.

3.10. Medidas

Las unidades de medida deben corresponder al Sistema Métrico Decimal (Annals of Internal Medicine 1979; 90:98-99). En español, los decimales se marcan con una coma, y miles y múltiplos de mil están separados por un punto.

3.11. Las reimpresiones

Los artículos deben ser solicitados por escrito después de recibir la aceptación de la publicación. El costo se paga directamente a la prensa por el autor.

3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo que deben ser responsables de su contenido. Colaboradores son aquellos que han contribuido de

manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

Los autores deberán ser profesionales debidamente identificados por su nombre, inicial del segundo nombre y apellido o apellidos. También deben identificar su especialidad y subespecialidad, y el Instituto al que pertenecen. En el caso de los estudiantes, ellos podrán participar como co-autores,

3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente se debe añadir las siguientes contribuciones: a) reconocidas que no son autoría; b) el reconocimiento de la asistencia técnica; c) el reconocimiento del apoyo material y financiero, y d) las relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses.

El apoyo financiero o material de cualquier naturaleza debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos como se especifica en la carta adjunta.

4. Up to date

Este tipo de artículo es generalmente solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Está escrito por reconocidos expertos en el tema, y contiene una visión general, los aspectos descritos recientemente, la experiencia personal del autor (s), y una propuesta para el futuro clínico y experimental en la zona.

5. Revisiones

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la combinación de sus resultados puede ser útil para llegar a conclusiones sobre la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad específica.

Deben incluir un resumen estructurado que contiene los principales aspectos examinados, las fuentes de donde se obtuvo la información, la metodología para la búsqueda y selección de artículos utilizados para la revisión.

La longitud máxima recomendada es de 6.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

6. Cartas al Editor

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas de los sobre los artículos publicados. Los informes de investigación y casos breves también pueden ser publicados como cartas al Editor.

Pueden ser no más de 1.000 palabras de extensión, y contener más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo.





Autraxil[®]

Clorhidrato de Cinacalcet

NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

-  ***Disminuye la secreción y la síntesis de hormona paratiroidea (PTH).***
-  ***Reduce la proliferación de células paratiroideas.***
-  ***Favorece el control de los niveles de calcio y fósforo en sangre.***
-  ***Disminuye las calcificaciones vasculares***
-  ***Reduce el riesgo de paratiroidectomía***



30 comprimidos recubiertos de 30 y 60 mg



GRINSIL

CLAVULANICO DUO

AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO

En infecciones de la práctica diaria



GRINSIL® CLAVULÁNICO DÚO
Susp. 400 mg x 70 ml

GRINSIL® CLAVULÁNICO
Susp. 250 y 500 mg x 90 ml

GRINSIL®
Susp. 250 y 500 mg x 90 y 120 ml

GRINSIL® DÚO
Susp. 750 mg x 70 ml



 **Argentia**

www.argentia.com.ar