

# ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

Órgano oficial  
de la  
Asociación  
Latinoamericana  
de  
Nefrología Pediátrica



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

## ÍNDICE

### Editorial

- Una nueva etapa ..... 2  
*Ramón Exeni*

### Artículos

- Renal tubular acidosis bedside approach ..... 4  
*Uri S. Alon*

- Hipertensión Arterial en pediatría ..... 12  
*Carlos Saieh y Vera Koch*

- Retardo de crecimiento en niños con enfermedad renal crónica.  
Evaluación y tratamiento ..... 18  
*S. Gil, M. Aziz, L. Briones y A. Belgorosky*

- Funcionalismo Renal en escolares obesos ..... 29  
*N. Angulo, L. Domínguez, S. Barbella de Szarvas, H. Guevara,  
Y. Mathison, D. González, A. Hernández y E. Hadad*

- 42<sup>nd</sup> Pediatric Nephrology Seminar and 2<sup>nd</sup> Renal Pathology Course ..... 37

- Instrucciones para los autores ..... 42

# DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg  
AMILORIDA 1,25 mg

12,5



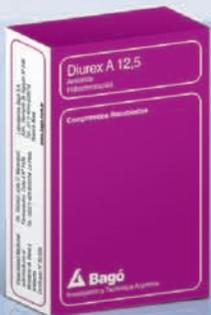
La dosis más baja  
de tiazida

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

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE  
**NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

## ÍNDICE

### Editorial

- Una nueva etapa ..... 2  
*Ramón Exeni*

### Artículos

- Renal tubular acidosis bedside approach ..... 4  
*Uri S. Alon*
- Hipertensión Arterial en pediatría ..... 12  
*Carlos Saieh y Vera Koch*
- Retardo de crecimiento en niños con enfermedad renal crónica.  
Evaluación y tratamiento ..... 18  
*S. Gil, M. Aziz, L. Briones y A. Belgorosky*
- Funcionalismo Renal en escolares obesos..... 29  
*N. Angulo, L. Domínguez, S. Barbella de Szarvas, H. Guevara,  
Y. Mathison, D. González, A. Hernández y E. Hadad*
- 42<sup>nd</sup> Pediatric Nephrology Seminar and 2<sup>nd</sup> Renal Pathology Course ..... 37
- Instrucciones para los autores ..... 42

## EDITORIAL

## UNA NUEVA ETAPA

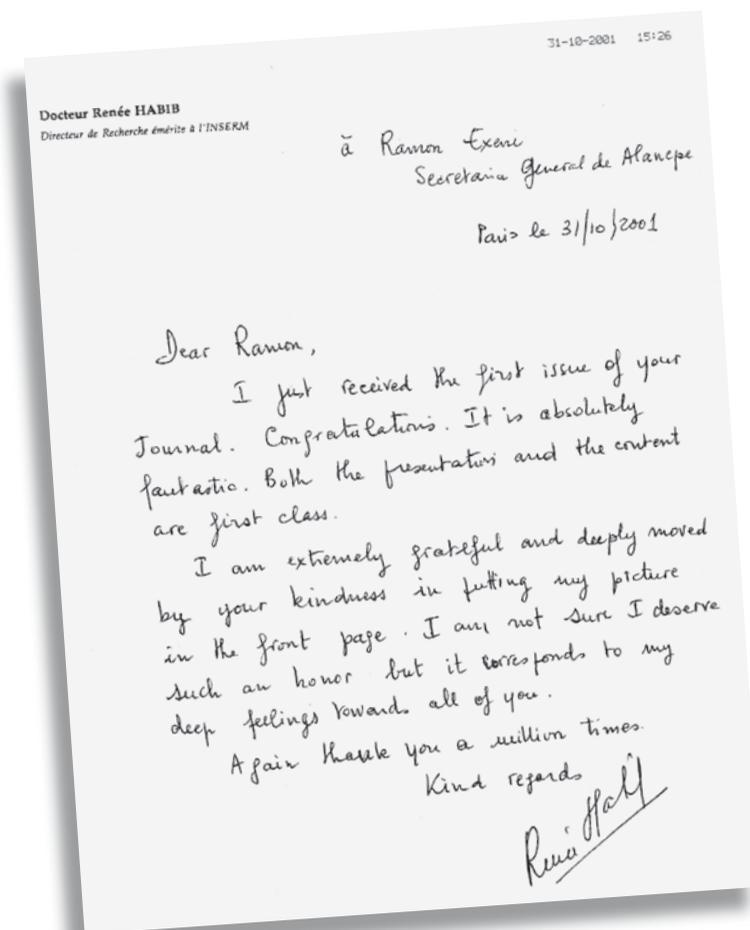
Luego de trece años de la aparición del primer número de *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*, los Editores, en total acuerdo con el Consejo Directivo, han decidido su publicación solo en forma electrónica, dejando de lado la versión impresa.

Fue una decisión difícil pero el consenso general, especialmente de los asociados mas jóvenes, inclinaron la balanza hacia esta nueva modalidad.

La aparición de la Revista produjo un impacto muy grande en la comunidad nefrológica latinoamericana y recibimos innumerables cartas de apoyo todas mostrando un gran entusiasmo.

Pero, qué mejor premio que la carta recibida el 31 de Octubre del 2001, con el reconocimiento de nada menos que de René Habib, máxima figura en la Nefrología Pediátrica Internacional.

Disfruten al los que no la leyeron porque es un documento invaluable en la historia de ALANEPE y *Archivos*.



**Hagamos un poco de historia y veamos el N° 1, Volumen 1, 2001:**

- *Editorial.*
- Dr. Ramon Exeni: *Una Nueva Etapa.*
- Dr. Gustavo Gordillo Paniagua: *Bienvenida a Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica.*
- Dr. Juan Rodríguez Soriano: *Biología molecular de las tubulopatías hereditarias.*
- Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe: *Etiopatogenia de la Glomerulonefritis postestreptocócica.*
- Dr. José María Casellas: *Antibióticos y antibiograma en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad.*
- Dr. Ramón Exeni: *Síndrome Urémico Hemolítico.*
- Dr. Gustavo Gordillo Paniagua: *Carta a Carlos Gianantonio.*
- Dr. Felipe Mota Hernández: *Comentario de libros: Hidratación oral y diarreas.*

Solo se nos ocurre un comentario: ¡¡¡vaya manera de empezar!!!

Sería redundante la lista de los que han colaborado con sus artículos, pero repasándolos se encuentran los nombres más importantes de la Nefrología Pediátrica Internacional, a quienes agradecemos sus contribuciones.

No podemos despedir a nuestra versión original en papel sin agradecer a la empresa Ideográfica, de Argentina, que a través de Ricardo y Luis Azcárate colaboraron desde el primer ejemplar de la revista, otorgándole un diseño, calidad y producción gráfica que siempre fue motivo de orgullo. Esta empresa continuará con la producción de la nueva versión electrónica.

También nuestro agradecimiento a los auspiciantes que nos acompañaron a lo largo de estos años que permitieron la edición y distribución de nuestra revista.

Lo mismo para la empresa ITELCA, de Valencia Venezuela, encargada de la página web hasta el momento cuyo rol, con la coordinación del Dr. Nelson Orta, fue altamente satisfactoria.

La versión electrónica será publicada en la nueva página con sede en Puerto Rico. Este cambio permitirá un trabajo más ágil con nuevas perspectivas para la enseñanza, ampliando los horizontes de comunicación entre los asociados.

Se modifica el Comité Editorial; el vigente hasta el momento dejará paso a un limitado grupo de colaboradores tal como lo exigen las reglas de los sitios como Scielo, meta próxima de nuestra Revista.

Se nominará a un grupo de Revisores de los artículos enviados para publicación y los iremos comunicando a medida que se produzcan las designaciones.

La noticia más importante es, a partir del próximo número, la publicación de **artículos originales**. La tenacidad de nuestra Secretaria General logró, por parte de las autoridades de IPNA, la aprobación de la publicación de artículos originales. En este número se publican las **Instrucciones a los Autores** y son bienvenidos los artículos que podrán ser enviados en español, portugués o inglés.

Finalmente, ALANEPE enfrenta dos desafíos, como lo son el **Congreso Mundial de IPNA** a efectuarse en Fox de Iguazu en 2016 y el **XI Congreso de ALANEPE** con sede en Santiago de Chile en 2017.

Ante tan importantes eventos *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* debe estar a la altura del nivel alcanzado por el esfuerzo de las Autoridades que tan dignamente dirigen nuestra Asociación.

*Los Editores*

# RENAL TUBULAR ACIDOSIS BEDSIDE APPROACH

Based on a presentation given at the XL Miami Seminar, March 2013

Uri S. Alon, MD<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Recent advancements in molecular biology have improved our insight into the genetics and mechanisms involved in renal tubular acidosis (RTA). Consequently, in coming years, diagnosis of the various types of hereditary RTA will be easily made based on molecular genetics. However, until this moment comes, and as will remain true for acquired RTA, simple clinical and laboratory observations will continue to be the cornerstone of diagnosis and treatment of RTA. This review is aimed at simplifying the current bedside approach, while avoiding common pitfalls, in the management of the child with RTA.

**Key words:** Metabolic acidosis, serum anion gap, urine cation gap, transient renal tubular acidosis

## INTRODUCTION

Plasma pH is maintained within a very narrow range, in part due to immediate buffering of excess protons by extracellular bicarbonate, intracellular proteins and intracellular phosphorus. In the next step normal homeostasis is restored by the lungs and kidneys.<sup>1</sup> The most important excretion of acid occurs via the lungs, amounting in the adult to approximately 13,000 mEq/day of CO<sub>2</sub>. In addition, through metabolism, the liver generates, in adults ~1 mmol per kg body weight per day (kgBW/24h) of endogenous acid and accompanying anion. In the growing infant and child daily acid generation can reach up to 3 mmol per kgBW/24h. This acid is excreted by the kidneys in the form of “non-volatile” acid (*vide infra*).

The acid-base balance is disturbed when these defensive mechanisms become overwhelmed. The term “acidemia” refers to a plasma pH < 7.35,<sup>2</sup> and the more general term “acidosis” refers to the addition of an acid load. Conceptually, acidosis may be classified as either “respiratory”, arising from the retention of CO<sub>2</sub>, or “metabolic” arising from the net loss of base or the retention of acid. Although the definition of metabolic acidosis is based on plasma pH, in the pediatric clinical practice it is defined by low blood HCO<sub>3</sub> concentration (when not resulting from compensation for respiratory alkalosis).

Due to the fact that renal failure, whether acute or chronic is almost always associated with metabolic acidosis due to disturbances in both glomerular and tubular function, “pure” renal tubular acidosis (RTA) cannot be diagnosed in the face of renal failure. Therefore an early step in evaluating the child with metabolic acidosis is to check on kidney function by measurement of serum creatinine.

This review will address the case of metabolic acidosis in the face of normal glomerular function. In its first part laboratory evaluation of metabolic acidosis and RTA will be addressed, and in its second part the various types of RTA will be discussed.

## LABORATORY EVALUATION OF METABOLIC ACIDOSIS AND RTA

### Serum anion gap

The first step in evaluating the patient with metabolic acidosis and normal serum creatinine is to assess the serum anion gap which serves as a simple and effective tool in the evaluation of the etiology of metabolic acidosis.<sup>3</sup> The anion gap indicates anions which are not routinely measured when serum electrolytes are assessed. To follow the rule of electroneutrality, the body

a. Professor of Pediatrics, Pediatric Nephrology, The Children's Mercy Hospitals and Clinics, University of Missouri at Kansas City School of Medicine  
E-mail: ualon@cmh.edu

must maintain an equal number of cations and anions:

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ (+ \text{unmeasured cations}) = \text{HCO}_3^- + \text{Cl}^- + \text{unmeasured anions (anion gap)}$$

Since the plasma concentration of potassium and unmeasured cations is low and fluctuations numerically small, serum anion gap is clinically calculated as:

$$\text{Anion gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-).$$

However one must check with their laboratory whether potassium is incorporated in laboratory calculation of the anion gap. In general the normal serum anion gap is approximately  $12 \pm 2$ .

A normal anion gap metabolic acidosis equals hyperchloremic metabolic acidosis due to the fact that the decrease in  $\text{HCO}_3^-$  must be accompanied by an equivalent increase in serum chloride. It is important to use the term "normal" anion gap and not "no" anion gap which has a different meaning (vide infra). In pediatrics, metabolic acidosis with a normal anion gap is most commonly seen in patients with diarrhea where bicarbonate is lost in the stool. Less commonly hyperchloremic metabolic acidosis is seen in kidney disorders (vide infra). In essence, the diagnosis of RTA must be based on the presence of normal (hyperchloremic) serum anion gap.

A high anion gap occurs when the serum chloride concentration is not elevated and another unmeasured anion is needed to maintain electroneutrality like in lactic acidosis.<sup>1</sup> There are some instances, such as renal failure or diarrhea associated with severe dehydration where the patient may have both, normal and high anion gap metabolic acidosis.

When analyzing serum anion gap data it is important to check on serum albumin concentration. About 80% of the anion gap is comprised of albumin; its negative charge being affected by plasma pH. At normal plasma pH serum albumin concentration of 4.0 g/dl has a negative charge of 12 mEq/L.<sup>4</sup> In the case of low serum albumin, serum anion gap will decrease too, and in the face of very low serum albumin, like in the child with nephrotic syndrome it may become 0 (which is the true case of "No anion gap"). On the other hand "Normal" anion gap in the face of hypoalbuminemia may actually mean high anion gap. For example, a child with septicemia and protein losing entropathy who demonstrates metabolic acidosis with normal anion gap, but is also severely hypoalbuminemic, may in fact have high anion gap metabolic acidosis due to accumulation of lactic acid (vide infra). Consequently, to adjust the

anion gap for serum albumin the following formula has been developed:<sup>4</sup>

$$\text{Albumin-Corrected AG} = \text{AG} + 2.5 [4.4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Using the above formula, a child with anion gap of 12 mEq/L and serum albumin of 4.4 g/dl will have an identical corrected AG of 12 mEq/L (normal anion gap). In contrast, the corrected AG in the child with a low serum albumin concentration of 1.4 g/dl will have a higher value of 19.5 mEq/L. The need to utilize the corrected anion gap is especially important in critically ill patients with hypoalbuminemia. In such patients normal anion gap can change to high anion gap when the anion gap is corrected for the low serum albumin concentration as discussed in the example above.

### Urine pH and anion gap

Measurement of urine pH is critical in the evaluation of the patient suspected to have RTA. For accurate determination of pH one must always use a pH meter, as dipstick measurement may vary from that measured by pH meter by a up to a whole unit (namely at a time dipstick reads 6.5, pH meter reading of the same sample may indicate 5.5). Whereas in the past the practice was to send urine for pH determination under mineral oil or in an air-free syringe, more recent studies showed that these actions are not necessary and a regular container is adequate.<sup>4,5</sup>

The assessment of urine pH in patients with diarrhea requires a special consideration. In those children with chronic diarrhea but normal intravascular fluid volume, urine pH should be low as expected from healthy kidneys trying to maintain acid-base homeostasis and compensate for the loss of bicarbonate in the gut by secreting more  $\text{H}^+$  ions. However in the infant with the combination of diarrhea and decreased intravascular fluid volume, urine pH may not be low even though kidney function is otherwise normal. This abnormally elevated urine pH occurs because in cases of dehydration the kidneys avidly reabsorb sodium already in the proximal tubule and thick ascending limb of the loop of Henle, resulting in their minimal delivery to the distal nephron. This slows  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  exchange in that location, resulting in alkaline urine, thus raising the suspicion of renal tubular acidosis (RTA). In reality, the patient indeed does have distal RTA (dRTA) albeit transient, as once hypovolemia is corrected and adequate delivery of sodium to the distal tubule occurs ( $> 20$  mEq/L), the

RTA resolves. It is therefore extremely important to remember that when assessing urine pH urine sodium concentration should be measured too, and that transient RTA results from low delivery of the electrolyte to the distal tubule.

The urine "anion gap" [urine  $\text{Cl}^- - (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ ] reflects urine ammonium concentration, as again due to the need to maintain electroneutrality urine  $\text{Cl}^- = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+$ . However the term urine "anion gap" is a misnomer, as in reality the unmeasured ion is a cation – ammonium. The correct term should therefore be urinary "cation gap".<sup>4</sup> Physiologically, in the face of metabolic acidosis the normal kidney increases the production of ammonia ( $\text{NH}_3$ ) and secretion of  $\text{H}^+$ , thus increasing urine ammonium secretion. Under such circumstances urine  $\text{Cl}^-$  will exceed the sum of urine  $\text{Na}^+$  plus  $\text{K}^+$ , indicating the presence of ammonium (also called "negative gap"). Patients who are unable to secrete ammonia like children with dRTA do not develop this cation gap (thus having a "positive gap"). It is important to remember that when assessing urine cation gap the patient should be in metabolic acidosis for several days to maximize ammonia generation. Of note, whereas often in adult studies the number -80 is regarded as normal gap this number relates to 24 hour urine collection and is based on the amount of hydrogen ions secreted during that period (as mentioned above, about 1 mEq/kg body weight). No data are available on random urine, the sample most commonly used in children, and hence no numerical value is attached to the cation gap measured in a random urine sample. Whereas the test's sensitivity seems to be good (detecting all children with decreased  $\text{NH}_4$  secretion) its specificity has not been yet determined (namely not all those with abnormal test have RTA) and the test seems to be even less accurate during the first weeks of life.<sup>6</sup>

Due to the fact that for the production of ammonium one needs to secrete also adequate amounts of  $\text{H}^+$  the above discussion regarding the need for the presence of adequate amount of sodium in the distal tubule to allow  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  exchange applies also to the urine cation gap. Thus, in practicality, in the face of a low urine sodium concentration (< 20 mEq/L) both tests, pH and cation-gap, may become invalid.

### Urine acidification capacity

At times urine pH and cation gap may not truly reflect acidification capacity, as might be the case when the patient's diet is very alkaline.<sup>1</sup> To test the acidifica-

tion capacity of the kidney several tests have been developed. In the past classic tests included administration of ammonium chloride or arginine HCl which cause metabolic acidosis and in healthy individuals acidic urine. These tests are quite cumbersome and currently infrequently used. A faster test is based on the simultaneous dosing of furosemide (to increase the delivery of sodium to the distal tubule) and mineralocorticoid (to promote  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  exchange in the distal tubule resulting in increased  $\text{H}^+$  secretion). Patient's failure to lower the urine pH <5.8 indicates an abnormality in  $\text{H}^+$  secretion.<sup>7</sup> Another test assessing distal tubule  $\text{H}^+$  secretion is (urine – blood)  $\text{pCO}_2$ .<sup>8</sup> This test is based on the fact that when bicarbonate reaches the distal tubule it combines with the secreted  $\text{H}^+$  to form carbonic acid ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) which then splits to  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CO}_2$ . At this part of the nephron and all the way further down to the urethral meatus  $\text{CO}_2$  cannot diffuse back, thus its tension in the urine is the same as in the distal tubule. In different laboratories, normal values for (urine – blood)  $\text{pCO}_2$  range between 20 - 30 mmHg. It is important to make sure that the urine is sufficiently alkaline (pH >7.4) and contains sufficient  $\text{HCO}_3^-$  (>40 mEq/l) as substrate. To achieve that goal most studies in adults use  $\text{NaHCO}_3$  given orally or intravenously. However, instead of  $\text{NaHCO}_3$ , oral acetazolamide administration, used in pediatrics, has several advantages, including being more palatable, causing mild metabolic acidosis which stimulates  $\text{H}^+$  secretion, and being a diuretic thus shortening the duration of the test.<sup>8</sup> It is recommended to analyze the second and third voids after the drug administration (sent to the laboratory in an air-free syringe), with the venous blood sample to be obtained between these voids. The highest (urine – blood)  $\text{pCO}_2$  value should be used for interpretation.

### Fractional excretion of bicarbonate

This simple study is extremely helpful for the diagnosis of proximal RTA (pRTA). The test should be conducted only after serum bicarbonate concentration was corrected to its low-normal range with alkali treatment, preferably given orally. Under such circumstances patients with pRTA will have  $\text{FE}_{\text{HCO}_3^-} > 15\%$  indicating an abnormally low tubular threshold for the electrolyte.

### Summary of laboratory evaluation

Practically, when evaluating the child with hyperchloremic metabolic acidosis suspected to have RTA it

is best to order, before starting therapy, simultaneous blood and random urine tests for creatinine, Na, K, Cl,  $\text{HCO}_3^-$ , Ca, P, osmolality and urine pH. After correction of the metabolic acidosis with alkali, simultaneous random blood and urine specimens should be analyzed for creatinine, bicarbonate and  $\text{pCO}_2$ . Usually in pediatrics there is no need for arterial blood, as appropriate evaluation can accurately be based on venous blood. Measurement of blood pressure and urinary tract ultrasound should be a routine part of the evaluation as well. In certain types of RTA it will be important also to measure plasma renin activity, aldosterone and cortisol.<sup>1</sup>

## RENAL TUBULAR ACIDOSIS

The three main types of RTA are type I – distal, type II – proximal and type IV – hyperkalemic (*Table 1*). All types of RTA may have a genetic etiology or an acquired one (*Table 2*). A detailed discussion of renal physiology in the maintenance of acid-base balance is beyond the scope of this review. However, to understand the types of RTA below is a brief conceptual description of the roles of the different parts on

the nephron in the development of the above types of RTA.<sup>2, 9, 10</sup>

The kidneys play an important role in the maintenance of systemic acid-base balance due to their ability to regulate the ions involved. In the proximal tubule two main processes take place. The first is reabsorption of the bicarbonate that was filtered through the glomeruli. In a healthy subject this process by itself has no direct effect on acid-base homeostasis. However should there be a genetic or acquired insult to the tubule leading to decreased ability to reclaim the electrolyte, it will result in low tubular threshold of  $\text{HCO}_3^-$  and consequently low serum bicarbonate concentration, as is the case in proximal RTA. The second role of the proximal tubule is to generate ammonia which travels through the interstitium to the distal tubule to combine with  $\text{H}^+$  secreted there and form ammonium.<sup>11</sup>

The distal tubule secretes protons and in this process generates new bicarbonate ions. The latter replace bicarbonate ions lost in the process of buffering the protons generated during metabolism. The hydrogen ions secreted into the distal tubule combine with ammonium and titratable acids, comprised mostly of phosphates, and to a lesser extent sulfate, to form net

**Table 1. Features of Renal Tubular Acidosis in Childhood**

Features	Type I (Distal)	Type II (Proximal)	Type IV (Hyperkalemic)
Urine pH during acidosis	>5.8	<5.8	<5.8
Urine anion gap	Positive	Negative+	Positive
$\text{FEHCO}_3^-$ at normal serum $\text{HCO}_3^-$	<15%*	>15%	<15%
(Urine-blood) $\text{PCO}_2$	<20 mm Hg	>20 mm Hg	?
Serum potassium	Normal or low	Normal or low	Increased
Calcium excretion	Increased	Normal or ↑	Normal (?)
Citrate Excretion	Decreased	Normal	Normal
Nephrocalcinosis	Common	Rare	Absent
Associated tubular defects	Rare	Common	Rare
Rickets	Rare	Common	Absent
Daily alkali requirement (mEq/kg/day)	1-4*	10-15	2-3
Potassium supplementation	No	Yes	No

\* Urine  $\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$

\* Often higher in infants

acid load. As secretion of titratable acids is more or less fixed since they are diet dependent, it is mostly ammonia secretion which increases during metabolic acidosis. The process requires about 3-5 days to achieve its maximum ability. Although urine pH is an important factor in assessing acid-base balance and in some diseases like uric acid lithiasis it plays an important pathophysiologic

role, urine pH represents only a miniscule amount of the protons secreted. Pathophysiologically, several mechanisms are responsible to dRTA.<sup>2,9,10</sup> Among them (a) a secretory defect due to genetic or acquired abnormalities in the H<sup>+</sup>-ATPase pump in charge of H<sup>+</sup> secretion (b) a gradient defect in which there is a back leak of luminal H<sup>+</sup> as seen in patients treated with amphotericin.

**Table 2. Etiologies of Renal Tubular Acidosis (RTA)**

<b>Proximal RTA</b>	<b>Distal RTA</b>	<b>Type IV RTA</b>
<b>Isolated</b>	<b>Primary</b>	<b>Mineralocorticoid Deficiency</b>
Sporadic, transient in infancy	Transient in infancy	Aldosterone disorders
Hereditary	Persistent	Addison disease
	Adult type	Congenital adrenal hyperplasia
<b>Fanconi Syndrome</b>	Incomplete	Primary hypoaldosteronism
	With bicarbonate wasting	Hyporeninemic hypoaldosteronism
Primary	With nerve deafness	
Secondary	<b>Secondary</b>	<b>Other</b>
Inherited	Interstitial nephritis	Chloride shunt syndrome
Carbonic anhydrase II deficiency	Lupus nephritis	Diabetes mellitus
Cystinosis	Medullary sponge kidney	Idiopathic
Galactosemia	Nephrocalcinosis	Interstitial nephritis
Glycogen storage disease type I	Obstructive uropathy	Nephrosclerosis
Hereditary fructose intolerance	Pyelonephritis	Obstructive uropathy
Leigh syndrome	Reflux nephropathy	Pseudohypoaldosteronism
Lowe syndrome	Sickle cell nephropathy	Pyelonephritis
Medullary cystic disease	Transplant rejection	Transient in infancy
Metachromatic leukodystrophy		Unilateral kidney diseases
Mitochondrial cytopathies		
Tyrosinemia	<b>Other cases</b>	
Wilson disease	Carbonic anhydrase II deficiency	
Acquired	Chronic active hepatitis	
Cyclosporin	Ehlers-Danlos syndrome	
Gentamicin	Elliptocytosis	
Heavy Metals		
Hyperparathyroidism	<b>Toxin or Drug Induced</b>	
Interstitial nephritis	Amphotericin B	
Nephrotic syndrome	Analgesics	
Outdated tetracycline	Lithium	
Vitamin D deficiency rickets	Toluene	
Anti-cancer medications	Anti-cancer medications	

As already discussed earlier, an important part of the ability to secrete hydrogen ions depends on  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchange. The latter is influenced by aldosterone which also affects potassium secretion at that site. Hence low serum aldosterone or abnormalities in its receptor will lead to RTA type IV which besides metabolic acidosis (often mild) is characterized by hyperkalemia.<sup>2,3</sup>

### Proximal renal tubular acidosis

Proximal renal tubular acidosis (Type II) is defined by a low tubular threshold for bicarbonate.<sup>2,11</sup> Namely the child will have low serum bicarbonate due to its losses in the urine. Efforts to raise the blood level by providing treatment with alkali will result in greater urinary losses of the electrolyte as can be measured by  $\text{FE}_{\text{CO}_3} > 15\%$ . The pRTA may be an isolated phenomenon but at times can be associated with other abnormalities in the function of the proximal tubule. Characterized by phosphaturia, aminoaciduria, glucosuria, and proximal renal tubular acidosis, Fanconi syndrome is a generalized defect in proximal tubular function that may be genetic or have acquired etiologies (Table 2). Clinically only the phosphaturia and acidosis have metabolic consequences leading to rickets and failure to thrive, at times severe. In the young child with Fanconi syndrome the first potential diagnosis to be considered is cystinosis.

### Distal renal tubular acidosis and RTA type III

Distal renal tubular acidosis (Type I) is due to low net acid excretion in the distal nephron.<sup>9,10</sup> It may present in a mild form secondary to an autosomal dominant mutation or a more severe one due an autosomal recessive mutation in the genes encoding  $\text{H}^+$  ion secretion.<sup>1</sup> The recessive form may be associated with growth retardation and hearing loss.<sup>12</sup> Hypokalemia is common, and hypercalciuria and hypocitraturia predispose to nephrocalcinosis and nephrolithiasis.<sup>12</sup> If remain untreated the calcifications may progress and result in chronic renal damage. In infants the distal tubule also participates in bicarbonate reabsorption and in the past some infants with dRTA were mistakenly labeled as having RTA type III due to their increased urinary losses of bicarbonate. The “true” condition of RTA type III is discussed below. As shown in Table 2 besides the genetic etiologies, several acquired diseases and several medications can also cause dRTA.

Some special conditions can result in a combination of proximal and dRTA. The genetic etiology of this

true RTA type III is due to a mutation in the CAII gene encoding carbonic anhydrase II. Besides having features of both pRTA and dRTA these children suffer from osteopetrosis, anemia and failure to thrive.<sup>2,11</sup> Some anti-cancer medications, in particular cisplatin, can cause various perturbations along the nephron.<sup>13</sup> If the insult is stopped early these abnormalities are reversible.

### Renal tubular acidosis Type IV

This is the most common type of RTA.<sup>2</sup> Contrary to RTA type II and most cases of RTA type I which are associated with hypokalemia, RTA type IV is associated with hyperkalemia (Table 1). While the patients are able to lower their urine pH in response to systemic acidosis, their ammonia generation is impaired. It is unclear to what extent it is the hyperkalemia itself causing the interference in ammonia metabolism. The hyperkalemia is due to either low serum aldosterone or to tubular defects related to aldosterone metabolism as evidenced by low TTKG or FEK (<15%) relative to the hyperkalemia. The metabolic acidosis itself is usually not as profound as often noted in dRTA, with serum  $\text{HCO}_3$  ranging between 15- 17 mmol/L. It is important in these patients to obtain a urinary tract ultrasound to rule out an obstruction, with or without infection, as alleviation of the obstruction and eradication of the infection will usually correct the RTA. In other cases unilateral kidney disease can result in RTA type IV which tends to resolve over time.<sup>14</sup> Some rare cases of RTA type IV (pseudohypoaldosteronism type II) are associated with hypertension due to gain of function mutation causing increased absorption of NaCl in the distal tubule and consequently hypervolemia leading to hypertension, hyporeninemia and hypoaldosteronism. Further discussion of the various sub-types of RTA type IV can be found elsewhere.<sup>1-3</sup>

### Principles of treatment of renal tubular acidosis

Treatment of pRTA requires very large quantities of alkali (Table 1). However, it may not always suffice to fully correct the acidosis due to the fact that the added bicarbonate is rapidly lost in the urine. The latter may render the urine very alkaline which may result in precipitation of calcium phosphate deposits. The situation may become even more complicated if the patient also suffers from low tubular threshold for phosphate (Fanconi syndrome) requiring supplementation with the mineral and thus further increasing its urinary concentration.

Treatment of distal RTA practically requires the amount of alkali needed to buffer the daily production of non-volatile acid. Consequently, whereas the adult will require about 1 mmol of alkali per kgBW/ 24h, the number may rise to 3 in infants due to their increased metabolic rate and build-up of bone (storing alkali). Another reason for the need for a relatively higher dose in infants is the greater role of the distal tubule in bicarbonate reabsorption in this age group. Practically treatment of infants with dRTA requires large doses of alkali which decreases over time when expressed in mEq/ per kgBW/ 24h. Patients with RTA type III (a combination of types I and II) will require on-going high doses of alkali.

The treatment of the various types of RTA type IV depends on the pathophysiology. In cases of hypoaldosteronism, either primary or secondary, a mineralocorticoid will be the drug of choice. In patients with end organ resistance to the aldosterone, the treatment is based on NaCl and NaHCO<sub>3</sub>. In cases due to obstructive uropathy alleviation of the obstruction will result in normalization of tubular function as will be the case following successful treatment of pyelonephritis especially when superimposed on an anatomic abnormality in the urinary tract. In patients with pseudohypoaldosteronism type II with hypervolemia and hypertension, treatment with thiazide diuretics is indicated.

## CONCLUSIONS AND KEY POINTS

1. Whereas in adults arterial blood pH is used to diagnose abnormalities in acid-base homeostasis, venous blood HCO<sub>3</sub> is appropriate to investigate the child suspected to have RTA.
2. In all patients with metabolic acidosis it is important to rule out renal failure.
3. The serum anion gap serves as a simple and effective tool in the evaluation of the etiology of metabolic acidosis.
4. Serum albumin should be determined and if hypoalbuminemia found the formula of albumin-corrected anion gap should be utilized.
5. Urine anion gap is a misnomer as the search is for the unmeasured ammonium ion, and therefore it should be named cation gap. The cation gap should be assessed only after the patient has been acidotic for a few days to allow maximum ammonia production.
6. Urine acidification capacity is impaired when sodium delivery to the distal tubule is insufficient for Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange. As such, when measuring urine pH (by pH meter) and urine cation gap, it is important to make sure urine sodium exceeds 20 mmol/L.
7. When evaluating the child with hyperchloremic metabolic acidosis suspected to have RTA it is best to order, before starting therapy, simultaneous blood and random urine tests for creatinine, Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, osmolality and urine pH. After correction of the metabolic acidosis simultaneous random blood and urine specimens can be analyzed for creatinine, bicarbonate and pCO<sub>2</sub>. All children will require urinary tract ultrasound.
8. Treatment of RTA is done by providing alkali in the form of sodium or potassium salts as indicated. Large quantities of alkali are required in pRTA and may not always fully correct the metabolic acidosis. Relatively smaller doses are needed to treat the other types of RTA. In the inherited RTA type one I the alkali dose when expressed per Kg body weight decreases with age.

## ACKNOWLEDGEMENT

Supported in part by The Sam and Helen Kaplan Research Fund in Pediatric Nephrology.

## REFERENCES

1. Corey HE, Alon US: Metabolic acidosis. In: Feld LG, Kaskel FJ (Eds.): Fluid and Electrolytes in Pediatrics. *Humana Press*, New York, 2010, pp 221-235.
2. Constantinescu AR: Renal tubular acidosis. In: Silverstein DM, Symons JM, Alon US (Eds.). *Pediatric Nephrology: A Handbook for Training Health Care Providers. World Scientific*, New Jersey, 2012, pp 459-492.
3. Alon US, Proesmans W: Metabolic acidosis. In: Zelikovic I, Eisenstein I (Eds.): *Algorithms in Pediatric Nephrology*. Karger, Basel, 2008, pp 84-85.
4. Srivastava T, Garg U, Chan R, Alon US: Essentials of laboratory medicine for the nephrology clinician. *Pediatr Nephrol* 2007;22:170-182.
5. Yi J-H, Shin H-J, Kim S-M, Han S-W, Kim H-J, Oh M-S: Does the exposure of urine samples to air affect diagnostic tests for urine acidification? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7:1211-1216.
6. Sulyok E, Guignard J-P: Relationship of urinary anion gap to urinary ammonium excretion in the neonate. *Biol Neonate* 1990;57:98-106.

7. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int* 2007; 71:1310-1316.
8. Alon U, Hellerstein S, Warady BA: Oral acetazolamide in the assessment of (urine – blood) pCO<sub>2</sub>. *Pediatric Nephrology* 1991;5:307-311.
9. Rodriguez-Soriano J: Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-2170.
10. Rodriguez-Soriano J: New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis--from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1121-36.
11. Hanna JD, Scheinman JI, Chan JCM: The kidney in acid-base balance. *Pediatr Clin N Am* 1995;42:1365-1394.
12. Bentur L, Alon U, Mandel H, Pery M, Berant M: Familial distal renal tubular acidosis with neurosensory deafness: early nephrocalcinosis. *American Journal of Nephrology* 1989;9:470-474.
13. Kaplinsky C, Alon US: Magnesium homeostasis and hypomagnesemia in children with malignancy. *Pediatric Blood Cancer* 2013;60:734-740.
14. Alon U, Kordoff MB, Broecker BH, Kirkpatrick BV, Chan JCM: Renal tubular acidosis type IV in neonatal unilateral kidney diseases. *Journal of Pediatrics* 1984;104:855-860.

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PEDIATRÍA

Dr. Carlos Saieh<sup>a</sup> y Dra. Vera Koch<sup>b</sup>

La presión arterial (PA) no se registra habitualmente en pediatría, lo que hace que la hipertensión arterial (HA) esté subdiagnosticada. Su prevalencia se estima en el 1% en la población pediátrica.<sup>1</sup>

La toma de la PA en pediatría debe cumplir con varios criterios que permiten que los resultados sean comparables.<sup>2</sup>

- Ambiente tranquilo y temperado.
- Reposo previo de a lo menos 5 minutos.
- En posición sentado o en los lactantes en posición supina.
- Elegir preferentemente el brazo derecho.
- La fosa ante cubital debe estar a nivel del corazón.
- Elegir correctamente el brazalete a utilizar:
  - Ancho 40% de la circunferencia del brazo en el punto medio entre el olécranon y el acromion y largo 80 a 100% de la circunferencia del brazo

En menores de 1 año	5 cm,
De 1 a 3 años	5 a 8 cm,
De 4 a 8 años	9 a 10 cm,
De 9 a 15 años	10 a 12 cm.

El registro de PA debe realizarse con el esfigmomanómetro de mercurio. Se ubica el pulso cubital y se insufla suavemente a 20 o 30 mm de Hg hasta el momento en que desaparece el pulso y luego se hace lentamente la deflación. Se registra el menor valor obtenido luego de tres determinaciones. Si el paciente tiene valores altos, tomar la PA en tres oportunidades diferentes y los pulsos en las cuatro extremidades, acostado o sentado y de pie. El primer ruido de Korotkoff corresponde a la PA sistólica y el 5º a la diastólica. Oca-

sionalmente el 5º ruido puede escucharse hasta 0. En este caso debe repetirse la toma de PA y apoyar más suavemente el estetoscopio en la fosa cubital. En caso de persistir auscultándose el último ruido hasta 0, debe considerarse el cuarto ruido como presión diastólica.

La oscilometría es un método difundido, especialmente en pacientes hospitalizados, que permite múltiples mediciones, es programable y entrega PA sistólica, diastólica, media y pulsos. Se estima que puede subestimar la PA sistólica en 6 mmHg y la diastólica sobreestimarla en 3 mmHg.

Se debe tomar la PA a todo niño mayor de 3 años de edad una vez al año en su control sano y a los menores de esta edad que tienen factores de riesgo conocidos de HA como prematuridad, bajo peso de nacimiento, uso de catéter umbilical, antecedente familiar de HA, cardiopatía congénita, infección urinaria recurrente, hematuria y/o proteinuria, malformaciones urológicas, historia familiar de enfermedad renal congénita, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, paciente oncológico, tratamiento con drogas que puedan elevar la PA, enfermedades sistémicas asociadas con HA, tal como neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y aumento de presión intracraneal. Todo recién nacido debería tener una toma de PA a las 48 horas de vida y este dato quedar registrado al igual que el peso y talla de nacimiento y el peso de la placenta.<sup>2</sup>

Todas las definiciones se realizan en base a percentiles para edad, sexo y talla. En la IV publicación sobre diagnóstico y manejo de hipertensión en niños y adolescentes (USA) se definen y clasifica la HA en tres categorías: **normotensión** cuando la PA sistólica y diastólica es menor del percentil 90, **pre hipertensión**, en la cual la PA sistólica y/o diastólica es mayor o igual al percentil 90 y bajo el 95; o cuando un adolescente tiene una PA mayor o igual a 120/80 mmHg e **hipertensión arterial** con PA sistólica y/o diastólica mayores o igual al percentil 95, en por lo menos 3 mediciones.<sup>3</sup>

Los pacientes con PA normal se evalúan en control sano anual, los prehipertensos cada 6 meses y los hiper-

a. Departamento de Pediatría, Unidad de Nefrourología, Clínica Las Condes. Facultad de Medicina U. de Chile, Santiago, Chile.

b. Departamento de Pediatría, Unidade de Nefrologia Pediátrica – Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

tenso en 1 a 2 semanas o antes si el paciente presenta síntomas. Se aconseja referir al especialista.

Es importante reconocer la HA del delantal blanco, situación en la cual el paciente se encuentra con PA por sobre el percentil 95 en la consulta médica, siendo normotenso fuera del ambiente hospitalario. Se benefician realizando una monitorización ambulatoria de PA de 24 horas (MAPA). La elevación de la PA sistólica y diastólica, diurna y nocturna orienta a una causa secundaria, mientras que el aumento de la PA sistólica se observa de preferencia en la HA esencial.<sup>3,4</sup>

Hay situaciones en la vida intrauterina que se asocian a HA y otras enfermedades en la vida adulta. De allí aparece el término “**programación fetal**”, que tiene el significado de un proceso mediante el cual un estímulo o una injuria en el período de desarrollo de un órgano o tejido tiene repercusiones futuras permanentes. También se han identificado factores de riesgo genético para una futura HA. Hasta el momento se reconocen cinco síndromes de HA con herencia mendeliana, el hiperaldosteronismo reparable con glucocorticoides, el pseudoaldosteronismo (Liddle), el pseudohipoaldosteronismo tipo II (Gordon), el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides y la hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.<sup>5</sup>

Cuando ambos padres son hipertensos, 50% de los hijos heredarán la condición; si uno solo lo es, la cifra cae al 20-30%.

Los niños con HA evolucionan asintomáticos por largos períodos y cuando presentan manifestaciones clínicas éstas son escasas e inespecíficas, tales como cefaleas, vómitos, tinitus, epistaxis, taquicardia. En los casos de HA secundaria, sintomatología de la enfermedad de base.

En el examen físico son importantes el peso y la estatura, pues si están alterados pueden indicar enfermedades crónicas; en la piel hay que buscar neurofibromas y estrías; soplos abdominales y paravertebrales son importantes en la enfermedad de arteria renal; ausencia de pulsos en los lactantes por la coartación aórtica y Enfermedad de Takayasu en los mayores.

La búsqueda de la etiología debe estar orientada de acuerdo a la edad del paciente, los antecedentes de la anamnesis, hallazgos del examen físico y cifras de PA encontradas. La posibilidad de una causa subyacente debe ser considerada en cada paciente y los diagnósticos a tener en cuenta dependen de la frecuencia y edad de presentación. Ha continuación van los diagnósticos etiológicos más frecuentes de acuerdo a la edad.<sup>6-8</sup>

- **Recién nacido:**

- Trombosis arteria renal
- Coartación aórtica
- Estenosis arteria renal
- Malformación del tracto urinario
- Displasia broncopulmonar
- Síndrome nefrótico congénito
- Necrosis tubular aguda
- Necrosis cortical
- Nefritis intersticial
- Hiperplasia suprarrenal congénita

- **Lactante y Preescolar:**

- Coartación aórtica
- Enfermedad del parénquima renal
- Estenosis arteria renal
- Feocromocitoma

- **Escolar:**

- Estenosis arteria renal
- Enfermedades del parénquima renal
- Hipertensión esencial
- Feocromocitoma
- Hiperaldosteronismo reparable con glucocorticoides
- Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides
- Síndrome de Liddle
- Síndrome de Gordon
- Hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.

- **Adolescente:**

- Hipertensión esencial
- Enfermedades del parénquima renal
- Estenosis de arteria renal, arteritis de Takayasu
- Hipertiroidismo
- Neurofibromatosis
- Feocromocitoma, tumores neurogénicos
- Hiperaldosteronismo reparable con glucocorticoides
- Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides
- Síndrome de Liddle
- Síndrome de Gordon
- Hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.

En el estudio se distinguen dos fases. La primera comprende un hemograma para evaluar la existencia de anemia; examen de orina completa y urocultivo para descartar infección urinaria, proteinuria y/o hematuria;

creatinina y nitrógeno ureico en plasma para evaluar la velocidad de filtración glomerular; gases y electrolitos en plasma y orina para orientación de enfermedades endocrinológicas; perfil lipídico, curva de tolerancia a la glucosa y curva de insulina (en el paciente obeso o con historia familiar); ecografía renal permite el diagnóstico de malformaciones urológicas, litiasis, tumores, enfermedad renal quística y daño renal crónico. Otros estudios corresponden ecocardiograma y ECG, buscando hipertrofia ventricular izquierda; T4 libre y TSH para descartar hipertiroidismo; polisomnografía en caso de trastornos del sueño.

Si no se llega a conclusiones definitivas se pasa a la segunda fase en donde se solicita, de acuerdo a anamnesis, examen físico y resultados de los exámenes previos uretrocistografía, cintigrama renal con captopril, actividad de renina plasmática, catecolaminas urinarias y plasmáticas, esteroides plasmáticos y urinarios, arteriografía clásica, angiografía por sustracción digital, angi resonancia nuclear magnética, tomografía computada en 3D, cintigrama renal con meta-yodo.benzilguanidina (MIBG) y eventualmente biopsia renal.

El tratamiento no medicamentoso o estilos de vida saludables, o sea, medidas para obtener un peso adecuado, programación del ejercicio físico, e intervención dietética, debería ser introducida para todos los pacientes con valores de PA sobre el percentil 90 para la talla, sexo y edad. La reducción del peso ha demostrado ser muy efectiva en el control de la PA en el paciente con sobrepeso u obesidad, sucediendo lo mismo con el ejercicio físico, pero con un mayor efecto sobre la presión sistólica que para la diastólica. La ingesta exagerada de sodio, especialmente en forma de cloruro de sodio, característica de la alimentación del mundo occidental, es determinante, junto a la obesidad y al sedentarismo, de un aumento progresivo de la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial. La alimentación de la población contiene en general, más del doble de la cantidad de sodio recomendada, de la cual el 70 a 80% del sodio ingerido, se encuentra en los alimentos procesados.<sup>8-11</sup>

Se recomienda actividad física regular, esto es 30 a 60 minutos de ejercicio moderado, idealmente en forma diaria. Participación en deportes competitivos no se recomiendan para los niños con HA en etapa 2.

El tratamiento con medicamentos se recomienda en pacientes con HA sintomática, secundaria, evidencia de

daño de órgano blanco, diabetes mellitus tipo 1 o 2 e HA persistente que no responde a los cambios de estilo de vida saludables.

En casos de HA no complicada se sugiere reducción de la PA a valores inferiores al percentil 95 para la edad, sexo y estatura. Para casos de HA complicada, caracterizada por evidencia de lesión de órgano blanco, comorbidades o presencia de factores de riesgo como dislipidemia, se sugiere una reducción de PA a valores bajo el percentil 90 para la edad, sexo y talla.

Se recomienda iniciar el tratamiento con una droga hipotensora, optimizando su dosis y si no se logra obtener los valores esperados, adicionar otros agentes en forma secuencial hasta lograr las cifras deseadas.<sup>1,3,6</sup>

Los siguientes son los medicamentos que pueden usarse en pediatría: bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I, bloqueadores de receptor AT 1 de angiotensina II, beta-bloqueadores y diuréticos.

La *Tabla 1* muestra los principales mecanismos de acción y efectos colaterales de estos hipotensores.

En la *Tabla 2* siguiente se muestra la dosis pediátrica preconizada para prescripción de los hipotensores más utilizados en tratamiento de la hipertensión arterial pediátrica

Una crisis hipertensiva puede ser clasificada como urgencia e emergencia.<sup>12</sup>

Una emergencia hipertensiva se caracteriza por descompensación rápida de las funciones vitales causada por grandes elevaciones de la PA en presencia de lesiones evidentes y recientes de órganos blanco. Exige control de las cifras de PA inmediatamente, con reducción lenta y progresiva de los valores de PA en un 30%, en las primeras 6 a 12 horas, 30% en las 24 horas y un ajuste final en 2-4 días.

La urgencia hipertensiva es una elevación importante de la PA en pacientes en riesgo de evolución de una lesión progresiva de órgano blanco, pero sin evidencia de empeoramiento agudo reciente. En términos prácticos, la urgencia hipertensiva requiere que se inicie una estrategia medicamentosa para la reducción monitorizada de la PA en 24 a 48 horas.<sup>13,14</sup>

En la *Tabla 3* se presentan los principales medicamentos y las dosis utilizadas para controlar la emergencia hipertensiva.

Tabla I.

Clase	Mecanismo de acción	Principales efectos colaterales
<b>Bloqueadores de canales del calcio</b>	Dilatación arteriolar periférica dosis-dependiente	Cefalea, hipotensión postural, rubor facial. Edema (principalmente con amlodipina)
<b>Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I (i-ECA)</b>	Inhibición de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II e inactivación de la cininasa responsable de la degradación de la bradiginina. Vasodilatador potente, con reducción de la resistencia vascular sistémica, vasodilatación de la arteriola eferente con reducción de la presión intra-glomerular. Recién nacidos y lactantes en los primeros 6 meses de edad presentan respuesta exacerbada y prolongada a los i-ECA	Tos, mas raramente, angioedema. Hipotensión arterial, deterioro de la función renal en casos de depleción de volumen intravascular, y/o en presencia de falla cardíaca grave. Hiperpotasemia, principalmente en pacientes con algún grado de pérdida funcional renal. No deben ser utilizados en presencia de estenosis bilateral de arterias renales o en caso de sospecha de estenosis de arteria renal en riñón transplantado. No deben ser prescritos en mujeres en edad fértil, especialmente durante el 2° y 3° trimestre de gestación.
<b>Bloqueadores de receptor AT I de la angiotensina II</b>	Bloqueo a la acción de la angiotensina II, a nivel del receptor AT-I, sin acción bloqueadora de la cininasa responsable de la degradación de la bradiginina, característica de los i-ECA.	Hipotensión arterial, deterioro de la función renal en casos de depleción de volumen intravascular, y/o en presencia de falla cardíaca grave. Hiperpotasemia, principalmente en pacientes con algún grado de pérdida de función renal. No deben ser utilizados en presencia de estenosis bilateral de arterias renales o en caso de sospecha de estenosis de arteria renal en riñón transplantado. No deben ser prescritos en mujeres en edad fértil, especialmente durante el 2° y 3° trimestre de gestación.
<b>Beta-bloqueadores</b>	Bloqueo de la ligación de las catecolaminas en los receptores beta-adrenérgicos, promoviendo disminución del débito cardíaco, inhibición de la secreción de renina y reducción de la resistencia vascular periférica.	Bradycardia, hipoglicemia, crisis de broncoespasmo, crisis de terror nocturno y alteraciones eletrocardiográficas diversas asociadas a bloqueo de conducción del impulso eléctrico cardíaco.
<b>Diuréticos</b>	Reducción del volumen circulante, de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial	<i>Diuréticos tiazídicos:</i> Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia. <i>Diuréticos ahorradores de potasio:</i> hiperpotasemia

Tabla 2.

Medicamento	Dosis inicial (mg/kg/dosis)	Dosis máxima (mg/kg/día)	Intervalo
Amlodipina (6-17 años)	2,5	5	24h
Nifedipina XL	0,25-0,5	3 (máx: 120 mg/día)	12-24h
Captopril			
Niño	0,3-0,5	6	8h
Neonato	0,03-0,15	2	8-24h
Enalapril	0,08	0,6	12-24h
Losartan	0,7 (máx.: 50 mg/día)	1,4 (máx: 100 mg/día)	24h
Propranolol	1-2	4 (máx: 640 mg/día)	8-12h
Atenolol	0,5 -1	2 (máx: 100 mg/día)	12-24h
Furosemide	0,5 -2	6	4-12h
Hidroclorotiazida	1	3 (máx: 50mg/día)	12h
Triamterene	1-2	3-4 (máx: 300mg/día)	12h
Espironolactona	1	3,3 (máx: 100mg/día)	6-12h
Amilorida #	0,1	0,3 mg/kg/día	8h
Clonidina (≥ 12 años)	0,2 mg/día	2,4 mg/día	12h
Prazosin	0,05-0,1	0,5	8h
Hidralazina	0,75	7,5 (máx:200mg/día)	6h
Minoxidil			
< 12 años	0,2	50 mg/día	6-8h
≥ 12 años	5mg/día	100mg/día	

Tabla 3.

Medicamento	Vía	Dosis	Inicio de acción
Nitroprusiato de sodio	IV	0.5-10 µg/kg/min	segundos
Labetolol	IV	0.25-3mg/kg/h	5-10 min
Nicardipina	IV	1-3µg/kg/min	minutos
Hidralazina	IV	0,2-0,6 mg/kg en bolo	
	IM	IV o via IM	10-30 min
Esmolol	IV	100-500 µg/kg/min	segundos
Enalapril	IV	0,05-0,1 mg/kg en bolo (hasta 1,25 mg/dosis) cada 8-24 h	15 min

## REFERENCIAS

1. The Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2012. [www.hypertension.ca](http://www.hypertension.ca) (16-08-2012).
2. Lagomarsino E, Saieh C, Aglony M. Hipertensión arterial en pediatría. Rama de Nefrología. Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2008;79,63.
3. Saieh C. Monitoreo ambulatorio de presión arterial en niños. En: Saieh C, Zehnder C. (ed) Hipertensión arterial. Publicaciones Mediterráneo. Santiago Chile 1ª edición 2007;14:183.
4. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719-42.
5. Saieh C, Escala JM. Manual de Nefrourología Pediátrica. Santiago, Chile. 4ª Edición. 2009.
6. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1991, data computed for the National Heart, Lung and Blood Institute, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
8. Roberto CA, Shivaram M, Martinez O, et al. The Smart Choices front-of-package nutrition label. Influence on perceptions and intake of cereal. *Appetite* 2012;58:651-57.
9. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;10:383-93.
10. Hansen HS, Hyldebrandt N, Froberg K, Nielsen JR. Blood pressure and physical fitness in a population of children—the Odense Schoolchild Study. *J Hum Hypertens* 1990;4:615-20.
11. Straznickya NE, Grimaa MT, Lamberta EA, Eikelisb N. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J Hypertens* 2011;29:553-64.
12. Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000;14:422-7.
13. Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Management of hypertensive emergencies. *Arch Dis Child* 1992;67:1089-92.
14. Fivush B, Neu A, Furth S. Acute hypertensive crises in children: emergencies and urgencies. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:233-6.

# RETARDO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

S. Gil, M. Aziz, L. Briones y A. Belgorosky

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) en niños se asocia frecuentemente con retardo de crecimiento (RC) comprometiendo el pronóstico de la talla final. Según el reporte de la *North American Renal Pediatric Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) el 37%, 47% y 43% de los niños en tratamiento conservador, diálisis y trasplante renal (TxR), respectivamente, presentan severa talla baja ( $SDS \leq -2$ ).<sup>1</sup>

Si bien el RC tiene una alta incidencia en la enfermedad renal terminal, también puede hallarse en pacientes con caída de filtrado glomerular (FG) de leve a moderado. A pesar de los avances en el tratamiento conservador y las terapias de reemplazo renal, éste importante problema clínico es de difícil resolución aunque el tratamiento sea el adecuado.

La patogénesis del RC es compleja, solo parcialmente conocida y multifactorial. El RC es influenciado no sólo por el grado de deterioro del FG sino también con las comorbilidades que presente cada paciente, la modalidad del tratamiento en que se encuentre y al potencial genético determinado por la altura de los padres, siendo la combinación de estos factores los responsables de dicha condición.

Los factores más importantes en influir en la talla final son la etiología de la enfermedad renal, la edad de comienzo y la duración de la ERC.

Con el propósito de mejorar el pronóstico de talla final en niños con ERC desde hace aproximadamente 25 años se inició el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH). Existen claras evidencias que el tratamiento es seguro y mejora la talla final. En esta actualización se analizará la etiopatogenia del RC y la efectividad del tratamiento con rhGH en mejorar el pronóstico de talla final.

## CARACTERIZACIÓN DEL RC EN NIÑOS CON ER PROGRESIVA (ERP)

Los factores que contribuyen al RC en pacientes con ERC son:

- 1) Influencia de la edad cronológica y estadio puberal.
- 2) Etiología de enfermedad renal.
- 3) Malnutrición.
- 4) Acidosis metabólica.
- 5) Osteodistrofia renal.
- 6) Anemia.
- 7) Tratamiento con corticoides.
- 8) Alteraciones del eje GH-IGF1.

### 1) Influencia de la edad y estadio puberal

Aquellos niños que desarrollan ERC a temprana edad tienen más frecuentemente talla baja que aquellos que la inician a edades más avanzadas. Según el reporte del NAPRTCS del año 2005 los pacientes de 0-1 años, 2-5 años, 6-12 años y mayores de 12 años presentan un RC del 58%, 43%, 33% y 23% respectivamente.<sup>1</sup>

El deterioro mayor de crecimiento ocurre cuando la ERC se instala durante los 2 primeros años de vida dado que este período es el período de mayor crecimiento en los niños sanos (*Figura 1 a, b*). Un tercio del crecimiento postnatal ocurre en este período de lactante por lo que la ERC en esta etapa causa un severo retardo con pérdida irreversible del potencial de crecimiento y el tratamiento dialítico precoz no mejora los SDS de talla.

Durante la prepubertad los niños con ERC suelen crecer a una velocidad de crecimiento normal para sexo y edad<sup>2-3</sup> pero aun recibiendo los cuidados adecuados, pierden la capacidad de presentar velocidad de crecimiento de recuperación. El segundo período crítico en términos de crecimiento es la pubertad. Es bien conocido que durante este período ocurre lo que se conoce como el empuje puberal de crecimiento por lo cual un crecimiento menor durante esta etapa también compro-

mete el pronóstico de talla final. Existen evidencias que en la ERC el empuje puberal es significativamente menor en comparación con la población normal. Tanto en tiempo como en totalidad de talla ganada (*Figura 1c*).

## 2) Etiología de enfermedad renal

Las enfermedades congénitas presentes desde el nacimiento presentan mayor RC que aquellos pacientes con enfermedades adquiridas.

Los niños con displasia renal o con uropatías obstructivas (desórdenes a nivel de los túbulos renales) presentan mayor RC que aquellos que padecen ERC

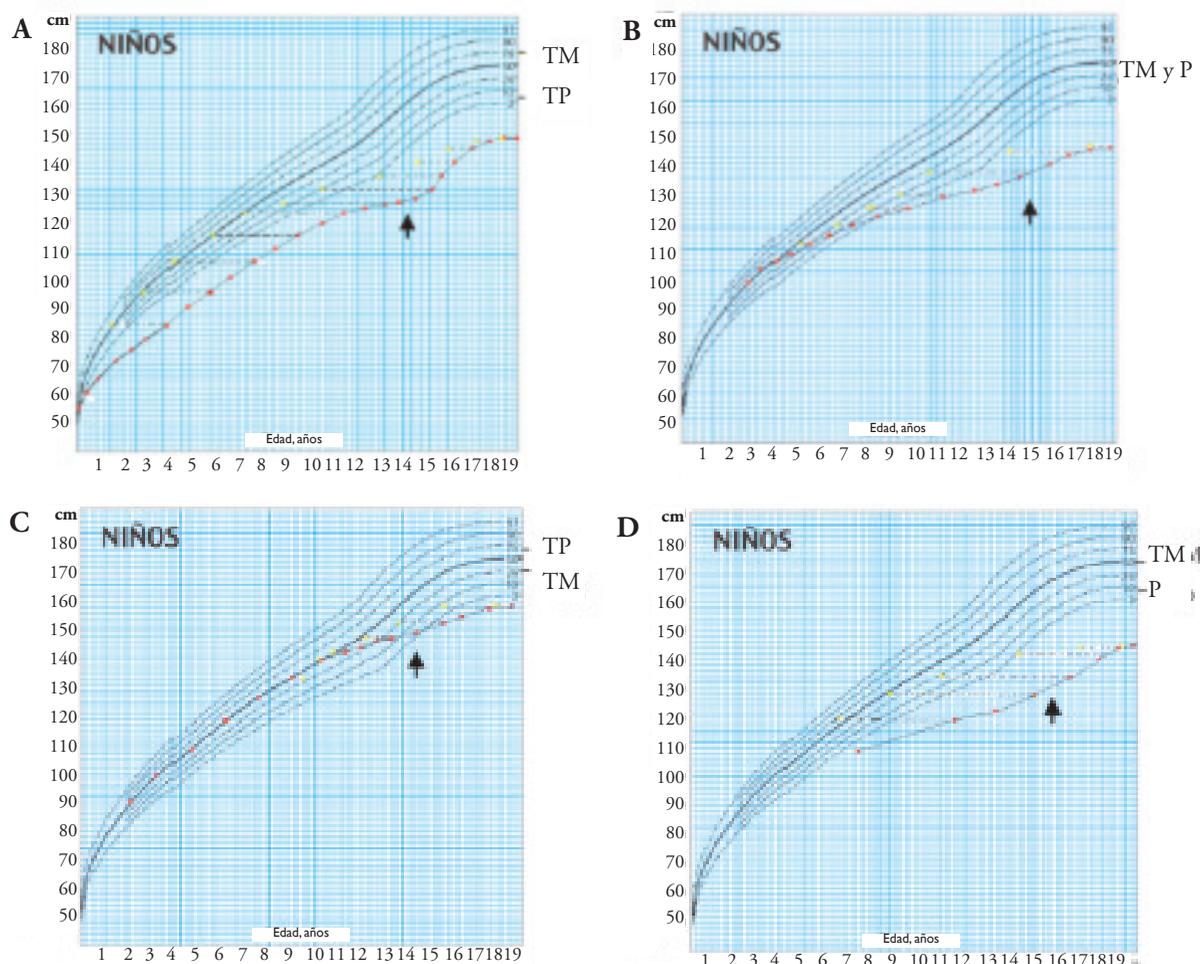
secundaria a etiología glomerular. Está relacionado con las pérdidas de agua y electrolitos que requieren suplementación tanto de bicarbonato como de Potasio para evitar la depleción del  $K^+$  intracelular.<sup>1</sup>

En tubulopatías las pérdidas de electrolitos conlleva a retardo de crecimiento aún con función glomerular normal (S. de Fanconi).<sup>4</sup>

## 3) Malnutrición

Una nutrición inadecuada es el factor que contribuye en gran medida al RC especialmente en los dos primeros años de la vida en niños con IRC.<sup>5,6</sup>

**Figura 1. Gráfico de crecimiento de pacientes con IRC seguidos en Hospital de Pediatría Garrahan**



A) inicio neonatal, B) inicio en la infancia, C) inicio puberal, D) paciente con IRC inicio en la infancia y transplante renal a los 11.5 años.

↑ inicio púberal

Múltiples son los factores que contribuyen a que los niños no se nutran adecuadamente, principalmente el balance energético negativo, debido a la progresiva anorexia, la poliuria, la acidosis, las náuseas y vómitos con disminución de la síntesis proteica y el aumento del metabolismo. Betts y Magrath<sup>6</sup> describieron que es necesaria una ingesta de más del 80% de las calorías recomendadas para cada edad para no afectar el desarrollo ponderoestatural. Sin embargo, garantizar un suplemento calórico adecuado no es suficiente para asegurar un crecimiento normal en niños con ERC<sup>7</sup> lo que apoya el concepto de que el RC en la ERC es un fenómeno complejo y multifactorial. Existen evidencias que la provisión de las calorías necesarias acordes al estado de ERC es imprescindible para prevenir un deterioro aun mayor del crecimiento pondero estatural, aunque incrementos mayores a las recomendaciones dietéticas llevan a obesidad más que a mejoras en el crecimiento.

#### 4) Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es un factor bien reconocido que altera el crecimiento como ha sido observado en niños con Acidosis Tubular Renal.<sup>8</sup> Con acidosis moderada hay pérdida de masa muscular por menor síntesis proteica y mayor degradación de proteínas. Muchas veces es poco reconocida como factor de riesgo y es subtratada. Es un factor de progresión de enfermedad pues aumenta la morbilidad por perpetuar el estado de inflamación crónica, la hipoalbuminemia y malnutrición.

Empíricamente las guías NKF/DOQI sugieren tratar con álcalis para alcanzar niveles de  $\text{HCO}_3^-$  alrededor de 22-24 meq/l<sup>4</sup> y recomendar dietas que disminuyen la generación de  $\text{H}^+$ .

La acidosis metabólica condiciona el retardo de crecimiento a través de:

- reducción de la síntesis de albúmina,<sup>9</sup>
- aumento de la degradación de proteínas,<sup>10</sup>
- aumento del eflujo de calcio del hueso,<sup>11</sup>
- alteraciones del eje GH-IGF1: La disminución de la concentración de los receptores de GH hepáticos, y/o una alteración de la respuesta posreceptor lo que determina una menor síntesis hepática de IGF1 mediador de la respuesta biológica a GH.<sup>12</sup>

#### 5) Osteodistrofia renal

Los desórdenes en el metabolismo óseo y mineral que acompañan a la ERC a menudo resultan en altera-

ciones en la normal arquitectura ósea y del cartílago de crecimiento con el consecuente RC. La disminución de la actividad de la  $1\alpha$  hidroxilasa renal lleva a disminuir la absorción de calcio intestinal, aumento de los niveles séricos de paratohormona (PTH), alto *turnover* óseo y la consecuente osteodistrofia y alteración de crecimiento.<sup>13</sup>

Las anomalías del metabolismo óseo en la ERC fueron definidas como “Desórdenes minerales y óseos de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD)” por un grupo de expertos internacionales.<sup>14</sup> Esta definición incluye los desórdenes del metabolismo mineral, histología ósea (osteodistrofia renal) y las manifestaciones extraesqueléticas como calcificaciones vasculares.<sup>15</sup>

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y la hiperfosfatemia característica del daño renal mejora el metabolismo óseo y el crecimiento, debiéndose mantener los valores de calcio sérico, fósforo y PTH acordes a los distintos grados de enfermedad renal. Inadecuados tratamientos, con altas dosis de calcio y vitamina D resultan en “hueso adinámico”, fallo de crecimiento, hipercalcemia y progresión de calcificaciones cardiovasculares.

Los niveles de PTH deben ser balanceados para prevenir tanto el hueso adinámico como el del alto *turnover*. Esta terapia debe ser dinámicamente ajustada para mantener los parámetros bioquímicos según el estadio de la enfermedad renal progresiva.

#### 6) Anemia

La anemia de la ERC se produce principalmente por una disminución en la producción renal de eritropoyetina (EPO). Es ampliamente conocido que la anemia crónica afecta la calidad de vida, retarda el desarrollo psicomotor comprometiendo el rendimiento escolar, produce disminución del apetito, infecciones recurrentes, complicaciones cardíacas y reduce el suplemento de oxígeno a diferentes tejidos incluyendo el cartílago. En el pasado los niños con ERC requerían transfusiones muy frecuentes con los riesgos que este procedimiento conlleva.<sup>16,17</sup>

La disponibilidad de EPO recombinante humana (rhEPO) tuvo un impacto significativo en el seguimiento de los niños con ERC. Su utilización ha permitido en la mayoría de los pacientes, eliminar las transfusiones. Además de lograr: la mejoría del apetito, del rendimiento escolar y de la actividad física con mayor tolerancia al ejercicio, mejorando así la calidad de vida.<sup>18-21</sup>

Sin embargo, el tratamiento con rhEPO no ha mostrado ser una herramienta terapéutica efectiva para mejorar el crecimiento lineal.<sup>21,22</sup>

### 7) Tratamiento con corticoides

El tratamiento con corticoides a dosis suprafisiológicas afecta el crecimiento por distintos mecanismos:

- alteran la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal y renal,
- interfieren en la retención de nitrógeno,
- afectan el metabolismo del cartílago y la formación ósea,
- reducen la pulsatilidad de la secreción de GH,<sup>15</sup>
- disminuyen la producción de IGF1 hepática por aumento del reciclaje de los receptores de membrana,<sup>15</sup>
- alteración en el sistema IGFS-IGFBPS (proteínas

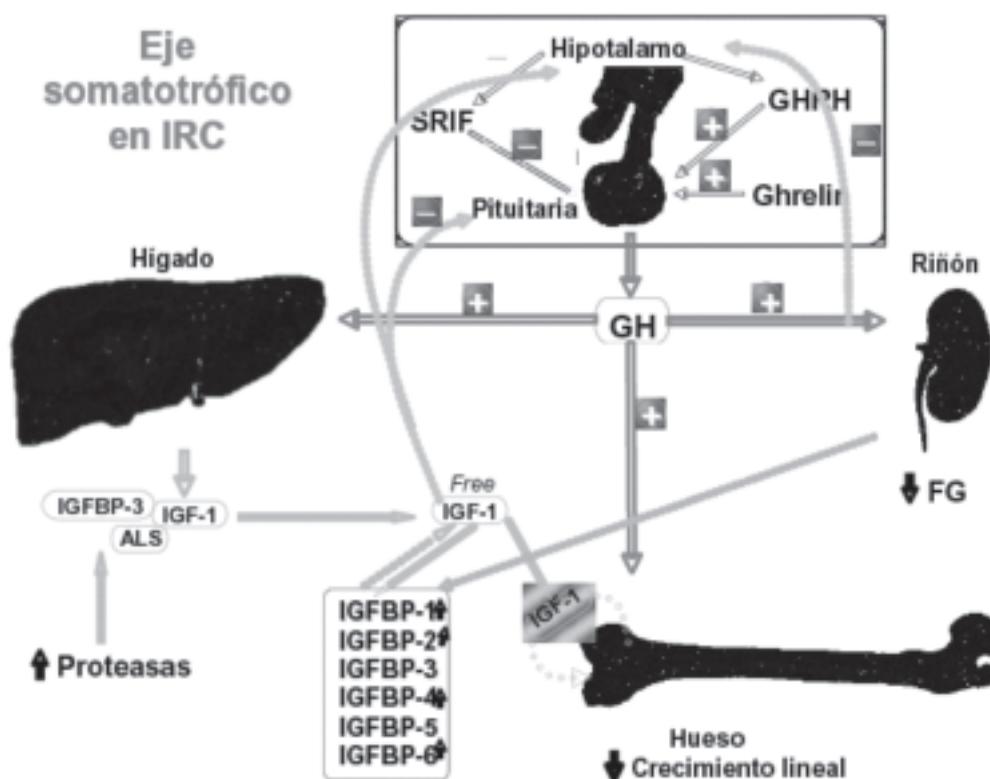
transportadoras de IGFs) lo que genera una disminución de la biodisponibilidad de IGFs en el órgano blanco.<sup>15</sup>

### 8) Alteraciones del eje GH-IGF1

El disturbio del eje GH-IGF1 ha sido postulado como uno de los principales mecanismos generador del RC severo en los niños con IRC. Algunas de las alteraciones involucradas incluyen (Figura 2):

- Expresión disminuida de los receptores hepáticos de GH.<sup>23</sup> Esta reducción de la densidad de los receptores de GH es uno de los mecanismos propuestos como inductores de la resistencia a la acción de la GH en hígado y otros órganos blanco. La concentración de los receptores de GH hepáticos es evaluada en forma indirecta analizando la concentración sérica

**Figura 2. Eje GH-IGFs en la IRC. Exceso de GH producto de disminución del clearance renal e inadecuada retroalimentación negativa**



Complejo IGFBP-3-ALS proteolizado inadecuadamente, y disminuido por aumento de IGFBP1-2-4-6. Disminución de IGF1 libre. (Adaptado de Consensus Committee, J. Mahan y A. Warady, *Pediatr Nephrol* (2006)21:917-930)

SRIF: somatostatina (factor inhibidor de liberación de GH). GHRH: Factor liberador de GH.

IGF1-IGFBP-3-ALS: complejo ternario. IGFBPs: proteínas de unión específicas a los IGFs. FG: filtrado glomerular.

de la proteína transportadora de GH (GHBP), la cual surge del clivaje de la porción extracelular del receptor de GH. Dicha concentración esta disminuida en niños y adultos con IRC.<sup>24</sup>

- b) Alteración posreceptor de GH: éste sería otro mecanismo de resistencia a la GH, generado por la uremia, alterando la traducción de la señal.<sup>25</sup>
- c) Niveles séricos de IGF1 normales o bajos por insuficiente producción.<sup>26</sup>
- d) Alteración de la repuesta al estímulo con IGF-1 en el órgano blanco secundaria a una alteración en la cascada de señalización del Receptor de membrana de IGFs.<sup>27</sup>
- e) Aumento de los niveles séricos de las IGFBPs. <sup>1,2,5,7</sup> Se han descrito altos niveles en suero en pacientes con IRC de IGFBP-1,<sup>27</sup> IGFBP-2,<sup>27</sup> IGFBP-4,<sup>28</sup> IGFBP-6.<sup>29</sup> Este desbalance entre la concentración sérica de IGFs y de las proteínas de unión específicas generan una disminución de la bioactividad del IGF-1.
- f) Aumento de la proteólisis de IGFBP3 (Complejo Ternario disminuido).<sup>30</sup>

Lo que genera que la vida media del IGF-1 sea más corta, y por lo tanto menor biodisponibilidad de IGFs en los tejidos blanco.

Todas estas alteraciones en su conjunto sugieren que en la IRC habría una alteración en la regulación y biodisponibilidad de los componentes del eje GH/IGF-1.

## CRECIMIENTO POSTRANSPLANTE RENAL

El trasplante renal exitoso ha fallado en corregir en forma completa el deterioro de crecimiento que presentan al momento del trasplante en un importante número de niños con ERC.

El reporte de NAPRTCS del año 2006<sup>1</sup> muestra que el promedio de la talla adulta en pacientes transplantados renales en edad pediátrica es -1,4 SDS en una cohorte de 1 500 pacientes de 19 años o mayores. De los cuales un 25% presentan una talla inferior a -2,3 SDS y un 10% inferior a -3,3 SDS.

El porcentaje de pacientes que alcanza una talla adulta normal varía entre 42% a 75%, esta cifra cambia según el tiempo de tratamiento y las diferentes poblaciones evaluadas.

El crecimiento postransplante está influenciado principalmente por:

- 1) edad al trasplante,
- 2) talla al trasplante,
- 3) función del injerto,
- 4) tratamiento con corticoides.

### 1) Edad al trasplante renal

Se ha demostrado, según el reporte de NAPRTCS,<sup>1</sup> que aquellos pacientes que son transplantados entre los 0-5 años de vida mejoran consistentemente el SDS de talla, dado que experimentan aceleración de la velocidad de crecimiento en forma sostenida. En contraste, aquellos pacientes que son transplantados luego de los 6 años no muestran cambios en SDS de talla, manteniendo, en general, el SDS de talla que presentaban al momento del tranplante (*Figura 1d*).

### 2) Talla al trasplante renal

La talla al trasplante es un determinante importante de la talla final dado que como se describe previamente, los pacientes no presentan en el postransplante una mejoría sustancial del SDS de talla. Por lo cual, se deben tomar todas las medidas necesarias para que un paciente sea transplantado con el menor déficit de crecimiento posible, incluyendo un soporte nutricional agresivo durante los primeros años de la vida<sup>3</sup> corrección de los factores metabólicos conocidos que alteran el crecimiento y tratamiento con rhGH si está indicado.<sup>31</sup>

La relación entre la edad al trasplante y el momento del inicio puberal es también determinante de la talla final, ya que esta está marcadamente afectada por el escaso empuje puberal que los niños con IRC presentan independientemente de estar o no transplantados.<sup>32</sup>

### 3) Función del injerto

La función renal subóptima tiene un efecto deletéreo en la velocidad de crecimiento luego del trasplante renal. Prevenir el desarrollo de una nefropatía crónica optimiza al máximo el crecimiento luego de trasplante.<sup>32</sup>

### 4) Tratamiento con corticoides

Por las causas anteriormente mencionadas, los corticoides afectan el crecimiento lineal. En el trasplante renal, los corticoides son utilizados como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y en el tratamiento de los rechazos agudos.

Varios fueron los intentos de suprimir esta terapia utilizando distintos esquemas terapéuticos pero solo algunos esquemas y en muy pocos centros se pudie-

ron discontinuar los mismos. Muchos esquemas han resultado infructíferos por distintas causas; tales como, aumento del número de rechazos agudos (monoterapia con Tacrolimus)<sup>33</sup>, aumento de la incidencia de enfermedad linfoproliferativa (corticoides y sirolimus en los 6 meses postransplante y suspensión del esteroide posterior<sup>34</sup>).

Ferraris y col.,<sup>35</sup> mostraron que el cambio de metilprednisolona por deflazacort, dos años después del trasplante, mejora la velocidad de crecimiento en los dos años subsiguiente vs. el tratamiento con metilprednisolona.

Con el mismo objetivo de reducir la terapia corticoidea y minimizar sus efectos deletéreos sobre el crecimiento se evaluó en estudios prospectivos la administración del tratamiento corticoideo en días alternos. Broyer y col.,<sup>36</sup> mostraron que a diferencia de lo que se observa con la terapia corticoidea diaria, la utilización del esquema de días alternos tendría un efecto beneficioso sobre el crecimiento, sin disminuir la función del injerto. El inconveniente de esta terapia es el aumento de la incidencia de inadecuada adherencia al tratamiento.

Grenda efectuó recientemente un metaanálisis de tratamientos inmunosupresores en trasplante pediátrico, donde se concluyó que protocolos sin esteroides ó con discontinuación temprana de ellos son seguros en pacientes con bajo riesgo inmunológico.<sup>37</sup>

## TRATAMIENTO DEL RETARDO DE CRECIMIENTO EN LA ERC USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Múltiples son los factores que alteran el crecimiento de niños con ERC, la relativa contribución de al menos aquellos factores que podrían ser identificables deberían ser analizadas para optimizar el crecimiento de estos pacientes.

En 1988 surgen en la bibliografía los primeros reportes de utilización de rhGH como tratamiento del RC en IRC.<sup>38,39</sup>

En 1994, la F.D.A aprueba el uso de la rhGH para pacientes con ERC en tratamiento conservador y diálisis basados en el trabajo de Fine y col.<sup>40</sup> Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, con un período de seguimiento de 24 meses.

Los resultados de este estudio reflejan una mejoría significativa del SDS de talla en el grupo tratado en relación a grupo control (-1,55 vs. -2,91). El tratamiento con rhGH no afectó el *clearance* de creatinina.

Posteriormente diversos estudios han sido publicados mostrando la seguridad y eficacia del tratamiento con rhGH en niños con ERP en tratamiento conservador, diálisis (*Tabla 1*) y trasplante renal (*Tabla 2*).

Haffner y col.,<sup>31</sup> analizaron la efectividad en mejorar el pronóstico de talla final en 38 niños prepúberes con IRC tratados con rhGH durante un tiempo promedio de 5,3 años comparados con un grupo control de pacientes con IRC no tratados. En este estudio se incluye-

**Tabla 1: IRC: Eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH**

	Tipo	Tiempo (meses)	Grupos (GR)	Resultados
Hokken K, y col. (45)	IRC	6	Gr1: rhGH (n:8) Gr2: Placebo (n:8)	↑ VC y niveles séricos de IGF1 respecto GR2, no afecta EO
Hokken K, y col. (46)	IRC	12 (78%) 24 (57%)	Gr1: rhGH(n:12) 28UI/m <sup>2</sup> /sem Gr2: rhGH(n:11) 14UI/m <sup>2</sup> /sem	↑ VC en Gr1 y Gr2 en el 1er año Solo Gr1 mantiene el aumento de la VC a los 2 años. No afecta EO
Powel y col. (47)	IRC	12 meses	Gr1 rhGH (n:30) Gr2 GC (n:14)	Gr1 vs Gr2: ↑VC (9.1±2.8 vs 5.5±1.9), ↑IGF1 e IGF2 séricos
Hokken K, y col. (48)	IRC	Máximo 8 años	rhGH (n:45)	Mejoría sig. de SDST No deterioro de Función renal

ron pacientes con distintas modalidades de tratamiento renal (conservador, diálisis y transplantados). En ambos sexos la talla final fue significativamente mayor en el grupo tratado que en el grupo control. Además, desde el inicio del tratamiento se constató en el grupo tratado una ganancia de 1,4 SDS de talla mientras que en el grupo control una pérdida 0,6 SDS de talla. También se observó que en el grupo tratado el empuje puberal de crecimiento fue mayor que en el grupo control. Estos resultados sugieren la importancia del tratamiento con

rhGH durante el empuje puberal en los niños con ERC y RC.

Fine y Stablein<sup>41</sup> analizaron de la base de NAPRTCS el crecimiento, función del trasplante y los efectos adversos en 513 niños transplantados renales que recibieron rhGH. La talla final adulta fue superior en el grupo tratado con rhGH respecto el grupo control ( $1,83 \pm 0,14$  vs  $-2,6 \pm 0,05$ ). La función del injerto y el número de rechazos fue similar en ambos grupos y no hubo mayor incidencia de otros efectos adversos.

**Tabla 2. TxR: Eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH**

	Tiempo (meses)	n	VC <sub>(cm/a)</sub>		Función Renal	Rechazos
			rhGH	Control		
Hokken K y col. (49)	6	PP:5 Pu:6	3.9 * 5.3 *	1 1.5	p:NS	p:NS
Maxwell y col (50)	12	PP:15 Pu:7	8.1 ** 10.1 **	3.7 3.9	p:NS	p:NS
Guest y col (44)	12	85	7.7 * 4.6		p:NS	Gr rhGH = 9 Gr C = 6
Fine y col (51)	12	52	9.0 * 4.2		p:NS	Gr rhGH = 0 Gr C = 3
Sanchez y col (52)	12	12	8* 4.8		p:NS	Gr rhGH = 2 Gr C = 0
Ghio y col (53)	12	9	6.5 4.6		N/A	N/A

PP: prepuber Pu: púber

\* p:<0.001 \*\* p:<0.00

Recientemente, Nissel y col.,<sup>42</sup> analizaron la información de 240 pacientes incluidos en la base de datos de *Pfizer International Growth Database* (KIGS).

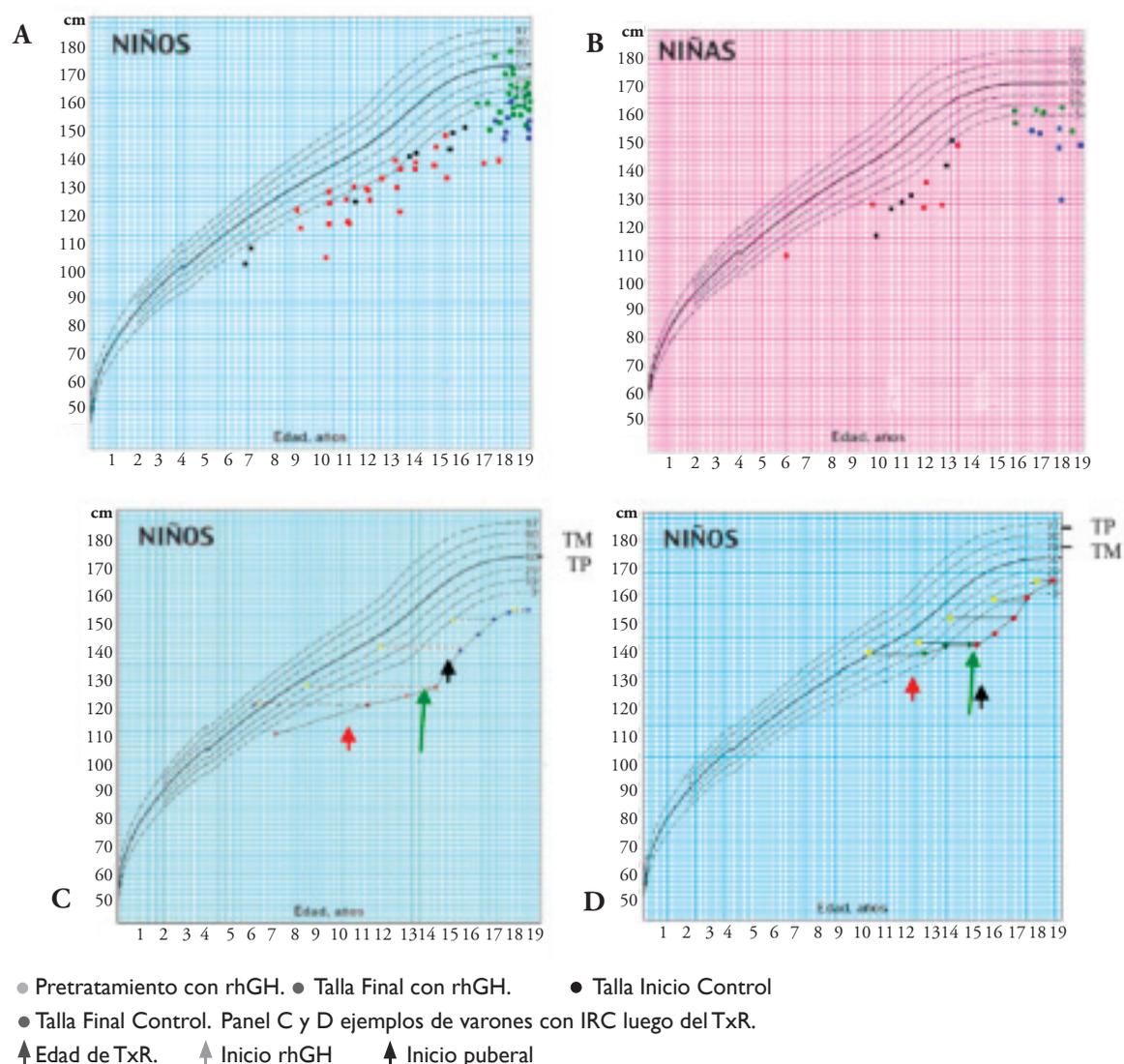
La muestra analizada incluyó al inicio del tratamiento 39% eran prepúberes y 61% púberes; y el 45% recibían tratamiento conservador, el 28% diálisis y 27% postransplante renal.

Los resultados de este estudio corroboraron que el tratamiento con rhGH incrementa significativamente la talla adulta y que dicha respuesta está disminuida en los pacientes dializados y/o aquellos que presentaban severo retardo puberal.

Nuestra experiencia desarrollada en el Hospital de Pediatría Garrahan,<sup>43</sup> muestra que los pacientes transplantados renales que reciben tratamiento con rhGH mejoran significativamente la talla final respecto a pacientes con iguales características clínicas y auxológicas. La talla final en el grupo tratado fue de  $-1,88 \pm 1,14$  vs  $-3,48 \pm 1,19$  SDS ( $p < 0.05$ ) SDS en el grupo control no tratado (*Figura 3 a,b,c,d*).

En cuanto a la seguridad del tratamiento con rhGH existen evidencias en la literatura que no habría pérdida de la función renal tanto en pacientes con IRC en tratamiento conservador como en pacientes postransplante

**Figura 3. Gráfico de crecimiento de pacientes tratados con rhGH postransplante en el Hospital de Pediatría Garrahan. Panel A varones. Panel B mujeres**



renal (ver *Tabla 1 y 2*). En los pacientes con trasplante renal tampoco se observó que el tratamiento con rhGH aumentara la incidencia de rechazos. Se ha descrito en un estudio realizado por Guest y col.,<sup>44</sup> una mayor incidencia de rechazos en pacientes transplantados renales que habían presentado uno o más rechazos previos al tratamiento. Dicha observación no fue confirmada posteriormente en otras publicaciones. El resto de los efectos adversos no muestra mayor incidencia con respecto al resto de la población de pacientes con IRC en tratamiento conservador, diálisis o postransplante renal.<sup>32-41</sup>

## CONCLUSIÓN

El RC es un hallazgo frecuente en pacientes con ERP en cualquiera de sus estadios. Un seguimiento adecuado permite detectar RC precozmente y prevenir complicaciones asociadas.

La evaluación del crecimiento y la pubertad debe realizarse en forma cuidadosa y rutinaria en estos pacientes.

El tratamiento con rhGH es una terapéutica efectiva y segura para aquellos pacientes que presentan RC. El seguimiento de estos pacientes requiere de un grupo

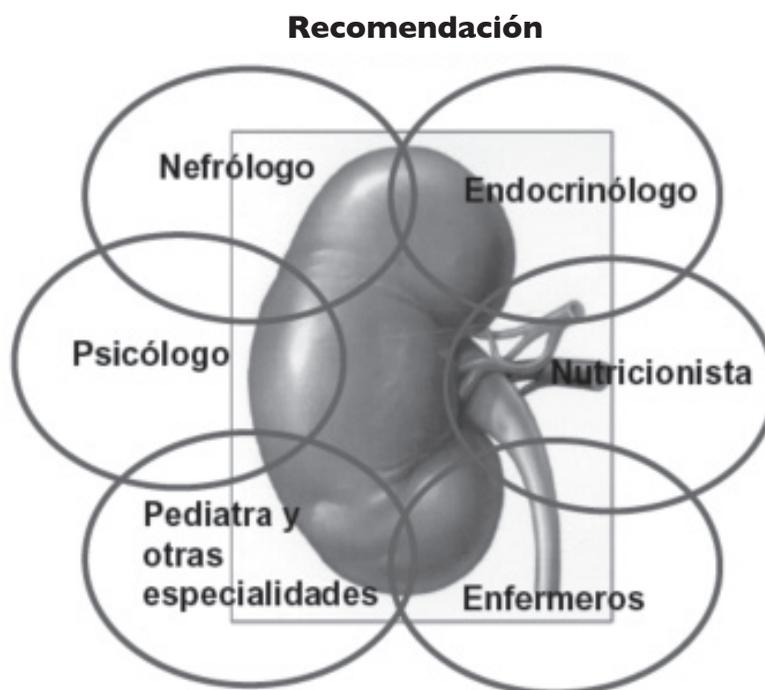
interdisciplinario con experiencia en el manejo del paciente con ERP. Se propone que el grupo multidisciplinario sea constituido por nefrólogos, pediatras, endocrinólogos, urólogos, nutricionistas, traumatólogos, psicólogos, enfermeros y las diferentes especialidades que por distintas causas requiere cada paciente en particular (*Figura 4*).

Finalmente, si bien en la ERP el RC es secundario a múltiples factores el seguimiento de esta patología por personal con experiencia en el cuidado de estos pacientes asegura mejorar la relación costo/ beneficio y la calidad en la atención médica.

## REFERENCIAS

1. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol* 2006;21:793-9.
2. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, et al. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:283-7.
3. Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, et al. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10:288-93.

**Figura 4. Importancia de la interdisciplina en el seguimiento de la ERC y su tratamiento**



4. Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective". *Pediatr Nephrol* 2010;25(4):725-7325.
5. Tonshoff B, Mehls O. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency: current aspects of pathophysiology and treatment. *J Nephrol* 1995;8:133-42.
6. Betts PR, Magrath G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J* 1974;2:189-193.
7. Betts PR, Magrath G, White R. Rol of dietary energy supplementation in growth of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J* 1977;1:416-8.
8. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992;121:233-41.
9. Maniar S, Kleinknecht C, Zhou X, Motel V, et al. Growth hormone action is blunted by acidosis in experimental uremia or acid load. *Clin Nephrol* 1996;46:72-6.
10. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:369-79.
11. Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, Niaudet P, Bresson JL. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:236-41.
12. Challa A, Chan W, Krieg R, Thabet MA, et al. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth hormone receptor. *Kidney Int* 1993;44:1224-7.
13. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(2):195-207.
14. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
15. Mehls O, Wühl E, Tónshoff B, Schaefer F, et al. Growth Hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatrica* 2008;97:1159-64.
16. Alexander SR. Pediatric uses of recombinant human erythropoietin: The outlook in 1991. *Am J Kidney Dis* 1991;18:42-53.
17. Ulmer HE, Griener H, Schuler HW, Scharer K Cardiovascular impairment and physical working capacity in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:43-8.
18. Sinai-Trieman L, Salusky IB, Fine RN. Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1989;114:550-4.
19. Montini G, Zucchello G, Baraldi E, Zanonato S, et al. Benefits and risks of anemia correction with recombinant human erythropoietin in children maintained by hemodialysis. *J Pediatr* 1990;117:556-60.
20. Warady BA, Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1551-77.
21. Morris KP, Sharp J, Watson S, Coulthard MG. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 1993;69:580-6.
22. Scharer K, Klare B, Braun A, Dressel P, Gretz N. Treatment of renal anemia by subcutaneous erythropoietin in children with preterminal chronic renal failure. *Acta Paediatr* 1993;82:953-8.
23. Tonshoff B, Cronin MJ, Reichert M, et al. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood; the German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1007-13.
24. Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistant in uremia, a rol for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005;20(3):313-8.
25. Blum WF. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;379:24-31.
26. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. Impaired actions of insuline-like growth factor1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence of a postreceptor defect. *J Clin Invest* 1996;97(4):1064-75.
27. Tónshoff B, Blum W, Wingen AM, Mehls O and The European Study Group For Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Chilhood. Serum Insuline-Like Growth Factors (IGFs) and IGF Binding Proteins 1, 2 and 3 in children with chronic renal failure: Relationship to Height and glomerular Filtration Rate. *JCEM* 1995;80:2684-91.
28. Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum W, et al. The European Study Group For Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Chilhood. Germ Study Group for growth hormone treatment in chronic renal failure. Serum insuline-like growth factors binding protein (IGFBP) 4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 2000;14:589-97.
29. Powell D, Liu F, Baker B, Hinyz R, et al. Serum Insuline-Like Growth Factor-Binding Protein-6 levels are elevated in serum of children with chronic renal failure: A reporter of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *JCEM* 1997;9:2978-84.
30. Powell D, Durham S, Liu F, Baker B, et al. The Insuline-Like Growth Factor Axis and Growth in in Children with Chronic Renal Failure: A reporter of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *JCEM* 1998;5:1654-61.
31. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. Germ Study Group for growth hormone treatment in chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000;343:923-30.
32. Fine R. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:318-24.
33. Chakrabarti P, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving Tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2000;70:760-4.
34. Benfield MR, et al A randomized controlled double-blind trial of steroid withdrawal in pediatric renal transplantation: a study of the Cooperative Clinical Trials in Pediatric Transplantation (CCTPT). Presented at the American Transplant Congress: 2005 May 21-25, Seattle, WA.
35. Ferraris JR, Pasqualini T, Alonso G, Legal S, et al. The Defla-

- zacort Study Group. Effects of deflazacort vs. methylprednisone: a randomized study in kidney transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2007;22(5):734-41.
36. Broyer M, et al. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992;120:721-5.
37. Grenda R. Steroid withdrawal in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2107-12.
38. Mehls O, Ritz E, Hunzikere EB, Heinrich U, Zapf J. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 1988;33:45-52.
39. Lippe B, Fine R, Koch V, Sherman B. Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant human growth hormone (somatrem): a preliminary report. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988;343:127-31.
40. Fine R, Kohaut D, Brown D, Perlman A. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124:374-38.
41. Fine R, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol* 2005;20:404-8.
42. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D, on Behalf of The Kigs International Board. Factors predicting the near final height in growth hormone treated children and adolescent with chronic kidney disease. *Acta Paediatr* 2008;97(9):1159-64. Review.
43. Gil S, Vaiani E, Guercio G, Ciaccio M, et al. Effectiveness of rhGH treatment on final height of renal-transplant recipients in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012;27(6):1005-9.
44. Guest G, Berard EH, Crosnier H, Chevallier T, et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology, *Pediatr Nephrol* 1998;12:437-46.
45. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet* 1994;28:343(8909):1313-7.
46. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, De Jong MC, Donckerwolcke RA, et al. Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):1185-90.
47. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, et al. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1997;51(6):1970-9.
48. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, et al. Longterm effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2000;14(7):701-6.
49. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong RC, Donckerwolcke RA, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. *Kidney Int Suppl* 1996;53:S128-34.
50. Maxwell H, Rees L. Randomized controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. British Association for Pediatric Nephrology. *Arch Dis Child* 1998;79(6):481-7.
51. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002;62(2):688-96.
52. Sánchez CP, Kuizon BD, Goodman WG, Gales B, et al. Growth hormone and the skeleton in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17(5):322-8.
53. Ghio L, Damiani B, Garavaglia R, Oppizzi G, et al. Lipid profile during rhGH therapy in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2002;6(2):127-31.

# FUNCIONALISMO RENAL EN ESCOLARES OBESOS

N. Angulo,<sup>a</sup> L. Domínguez,<sup>b</sup> S. Barbella de Szarvas,<sup>c</sup> H. Guevara,<sup>d</sup> Y. Mathison,<sup>e</sup> D. González,<sup>f</sup> A. Hernández,<sup>f</sup> E. Hadad<sup>g</sup>

## RESUMEN

Estudios epidemiológicos, muestran una relación estrecha entre el índice de masa corporal y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica.

**Objetivo:** Identificar en escolares obesos, manifestaciones iniciales de enfermedad renal.

**Metodología:** Estudio descriptivo-correlacional, en 183 escolares (88 obesos y 72 eutróficos). Se evaluaron tiempo de evolución de la obesidad, presión arterial, valoración nutricional y bioquímica.

**Resultados:** No existe diferencia significativa ( $p > 0,05$ ), de los valores de pruebas renales entre los obesos y eutróficos, para creatinina plasmática, creatinina urinaria, microalbuminuria y filtrado glomerular. Los escolares obesos, tienen más probabilidades ( $p < 0,05$ ) de tener hiperfiltración glomerular, que los eutróficos. Se encontró, cristaluria en ambos grupos ( $p > 0,05$ ) y una correlación significativa ( $p < 0,05$ ), entre la circunferencia de cintura, la insulina basal, el índice HOMA y la tensión arterial sistólica con el filtrado glomerular en escolares obesos.

**Conclusión:** Resulta importante estudiar las variables descritas en los escolares obesos, para detectar precozmente manifestaciones de enfermedad renal.

**Palabras clave:** obesidad infantil, riñón, hiperfiltración.

- a. Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas (ECBT) de la Universidad de Carabobo (UC). Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UC.
- b. Coordinador Unidad de Nefrología UC. Postgrado de Nefrología Pediátrica UC.
- c. Cátedra de Pediatría de la UC, Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UC.
- d. Departamento de Salud Pública, Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. UC.
- e. Cátedra de Farmacología, Escuela José María Vargas. Universidad Central de Venezuela.
- f. Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses, ECBT, UC.
- g. Bioanalista de Laboratorio Julio González.

Correspondencia: Nerkis Angulo: nerkis\_a@hotmail.com.

## SUMMARY

Epidemiological studies show a close relationship between body mass index and the risk of developing chronic renal failure.

**Objective:** To identify in obese school, early manifestations of kidney disease.

**Methodology:** A descriptive-correlational, in 183 schools (88 obese and 72 normal weight). We evaluated duration of obesity, blood pressure, and biochemical nutritional assessment.

**Results:** No significant difference ( $p > 0.05$ ), the values of kidney tests among obese and normal weight, plasma creatinine, urinary creatinine, microalbuminuria and glomerular filtration rate. Schoolchildren obese are more likely ( $p < 0.05$ ) to have glomerular hyperfiltration than eutrophic. It was found, crystalluria in both groups ( $p > 0.05$ ) and a significant correlation ( $p < 0.05$ ), waist circumference, basal insulin, HOMA and systolic blood pressure to glomerular filtration rate in school obese.

**Conclusion:** It is important to study the variables described in obese schoolchildren to detect early manifestations of kidney disease.

**Key words:** childhood obesity, kidney, hyperfiltration.

## INTRODUCCIÓN

Existen pocos estudios que hayan analizado en profundidad la repercusión que la obesidad pueda tener como causante directa de lesiones renales o como factor coadyuvante en la progresión de enfermedades renales de otras etiologías.<sup>1,2</sup> Por otra parte, estudios epidemiológicos muestran una relación estrecha entre el IMC y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica (IRC).<sup>3,4</sup>

A pesar de la baja proporción de enfermos obesos, que parecen desarrollar proteinuria clínicamente significativa, hay estudios que muestran que la nefropatía asociada a obesidad es un diagnóstico cada vez más frecuente.<sup>5,6</sup> Igualmente, se ha encontrado una asociación cercana entre el síndrome metabólico (SM) y el riesgo de desarrollar daño renal, expresados clínicamente bajo

la forma de hiperfiltración glomerular y/o microalbuminuria.<sup>7</sup> Esto crea una preocupación importante para la salud pública, porque el SM y la enfermedad renal crónica son desórdenes cada vez más comunes. Es probable que un mejor conocimiento de esta entidad, haya colaborado en un aumento tan significativo, pero teniendo en cuenta las proporciones epidémicas que la obesidad ha alcanzado en las sociedades desarrolladas, las complicaciones renales de la misma pueden constituir un problema clínico en aumento en los próximos años.

El objetivo de este estudio, es identificar en escolares obesos, manifestaciones iniciales, de enfermedad renal inducida por la obesidad.

## MÉTODO

Estudio descriptivo realizado en 183 niños entre 7 y 11 años de edad, que acudieron al Ambulatorio El Concejo, de la Universidad de Carabobo (UC) y al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET), de Valencia entre enero-abril de 2011. Se realizó una evaluación antropométrica clínica y bioquímica, a todos los escolares obesos y al grupo control, bajo un diseño no experimental, transeccional, correlacional-causal. Esta investigación fue realizada, previa información y posterior autorización por escrito, de los padres de los niños incluidos en el estudio, así como de las comisiones de ética de los centros correspondientes. Los criterios del trabajo fueron los siguientes:

- **Inclusión:** Obesidad exógena y maduración sexual Tanner I (prepubéres): determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, y genitales, vello axilar y pubiano en los varones.<sup>8</sup>
- **Exclusión:** Presencia de enfermedades crónicas e ingestión de medicamentos hepatotóxicos (anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, antimicóticos).

Al interrogatorio se evaluó el tiempo de evolución de la obesidad. Se realizó un examen físico, que incluyó la toma de tensión arterial, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio, con un brazalete apropiado al brazo del niño. El escolar en posición sentada y luego de cinco minutos de reposo, se realizaron dos mediciones de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y se tomó el promedio entre las dos medidas. La lectura se registró en milímetros de mercurio (mmHg). Para

la interpretación, se tomó como referencia, las tablas de percentiles de presión arterial del *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.<sup>9</sup>

**Evaluación socioeconómica:** Graffar Méndez-Castellano.<sup>10</sup>

**Diagnóstico nutricional:** Las mediciones fueron realizadas por el investigador, de acuerdo a las normas y procedimientos internacionales.<sup>11</sup> Para el peso y la talla se utilizó una balanza Detecto, las circunferencias se midieron con una cinta metálica flexible y los pliegues con un calibrador Lange.

Se estudiaron:

1. Índice de masa corporal (IMC) (peso/talla en metros<sup>2</sup>), siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2007.

Obesidad: >p97.<sup>12</sup>

2. Determinación de la grasa corporal:

**Área grasa (AG) del brazo:** Se utilizó como punto de referencia las tablas del Proyecto Venezuela, 1994.<sup>13</sup>

- Reserva calórica normal: >p 10 a ≤p90.

- Reserva calórica alta (sospecha de obesidad): >p90 a ≤p97

- Reserva calórica muy alta (obesidad): >p97

**Porcentaje de grasa corporal por antropometría:**

Se obtuvo aplicando las ecuaciones de Slaughter: Triceps-Subescapular de acuerdo al género.<sup>14</sup>

3. Distribución de la grasa:

**Índice subescapular-tricipital (SESTRI):** Resulta de dividir el valor del pliegue Subescapular (tomado debajo del ángulo inferior de la Escápula) sobre el pliegue Tricipital (tomado en el punto medio entre Acromion y Olécranon, en cara posterior del brazo).

- 1: Reflejó uniformidad en el grosor de la grasa subcutánea en el tronco y en los miembros.

- Por encima de 1: Tendencia a distribución central de la grasa.

- Por debajo de 1: Tendencia a distribución periférica.

No existen valores nacionales, se usó como referencia la de niños y adolescentes cubanos.<sup>15</sup>

**Circunferencia de la cintura para la edad (CC).**

Borde inferior de la última costilla y borde superior de la cresta ilíaca, se tomó la mitad de la distancia. Se consideró obesidad de tipo central, cuando el valor de la CC fue ≥p90 (16), criterio más relacionado con múltiples factores de riesgo, para enfermedades crónicas no transmisibles.

**Análisis de laboratorio:** Después de 12 horas de ayuno, se extrajeron 10 ml de sangre por punción de vena antecubital. Para las determinaciones bioquímicas, la muestra se colocó en tubos de vidrio, sin anticoagulante, debidamente identificados y retraído el coágulo se procedió a centrifugar para separar el suero, el cual se congeló a  $-70^{\circ}\text{C}$ , hasta la determinación. Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTGO), con una glicemia basal y una glicemia 2 horas después de la sobrecarga oral con 1,75 gr de glucosa por kg de peso (máximo 75 gr). La glicemia se analizó por el método enzimático AA (línea líquida) de Wiener lab y el resultado se interpretó de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), 2006.<sup>17</sup> La Insulina se midió por electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se definió como hiperinsulinismo cuando los niveles basales de insulina son mayores o iguales a 15  $\mu\text{U/l}$  y postprandial mayor a 75  $\mu\text{U/l}$ .<sup>18</sup>

La sensibilidad insulínica basal, se calculó a través del índice.

La *Homeostasis Model Assesment* (HOMA)= insulina en ayuno x glicemia en ayuno  $\mu\text{U/l}$  (mmol/l)/22,5. Considerándose sensibilidad insulínica disminuida, valores  $>2,8$ , tomando como punto de corte los trabajos de Ascaso y Tresaco, que consideran un valor cercano a 3, el más adecuado (2,6/2,83 respectivamente), que corresponden a un  $p75$ .<sup>19,20</sup> Para la conversión de glicemia en  $\text{mg/dl}$  a  $\text{mmol/l}$ , se multiplicó por 0,00555.

La valoración del perfil lipídico se realizó con el Equipo BT3000 plus, utilizando el método enzimático no calorimétrico AA (línea líquida) para la determinación de colesterol total y triglicéridos (TG) y sin precipitación para HDL-C y LDL-C. La interpretación de los niveles de colesterol y TG se hizo según los criterios del Programa Nacional de Educación del Colesterol del Panel de expertos para niños y adolescentes.<sup>21</sup>

La evaluación de la función renal, se realizó mediante la determinación de creatinina plasmática y a través de una muestra de orina de la mañana, se valoró el sedimento urinario, creatinina urinaria, y microalbuminuria. Se consideraron valores de referencia para creatinina plasmática 0,5-0,7  $\text{mg/dl}$  y para creatinina urinaria 50-100  $\text{mg/dl}$ , las cuales fueron analizadas, por el método cinético.<sup>17</sup>

El filtrado glomerular (FG), se estimó a partir de la ecuación que Schwartz y cols., desarrollaron en el año

1976, aplicable a niños, que permite estimar la tasa de FG basándose en la concentración sérica de creatinina y en la talla del paciente:

$$\text{CCr} (\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = K \times \text{Talla} (\text{cm}) / [\text{PCr}] (\text{mg}/\text{dl}).$$

El valor de la constante K varía con la edad del niño: 0,55 para niños mayores de un año de edad (preescolar y escolar).<sup>18</sup> La estimación del FG con esta ecuación tiene una muy buena correlación con su determinación mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, especialmente en niños mayores de un año de edad y que todavía no han alcanzado la adolescencia. Su uso es perfectamente correcto en la práctica clínica y en la investigación. Consideraremos como valor normal: 1,27  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ .<sup>19</sup>

Determinación de microalbuminuria a través de la recolección de la primera orina de la mañana, la cual se refrigeró hasta su determinación cuantitativa por turbidimetría en el Equipo BT3000 plus, a través de la siguiente reacción:<sup>20,21</sup>

- *Reacción 1:* Muestra + Tris (hidroximetil). Aminometano+EDTA y en  $\text{pH} = 8$ .
- *Reacción 2:* Adición de anticuerpos policlonales (Ac) de oveja antialbúmina humana.

Los Ac reaccionan con el antígeno (Ag) de la muestra, formando un complejo Ag-Ac que se mide turbidimétricamente tras la aglutinación.

Considerándose microalbuminuria, valores mayores a 15  $\text{mg/l}$ , según valor de referencia de laboratorio analítico, adecuado al kit.<sup>22</sup>

**Análisis estadístico:** Se realizaron cuadros de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentajes. Se estableció la tendencia central (media) y la dispersión de dichos valores alrededor del promedio, usando para ello la desviación estándar y la varianza. Se comprobó la normalidad o no de la distribución de la muestra. Las diferencias entre las medidas se establecieron mediante las comparaciones de medias por grupos a través de la "t de Student" y las asociaciones se evaluaron con los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman, y para comparar valores de las variables que no se adaptaron a la distribución normal se usó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para analizar el riesgo entre ambos grupos en estudio, se aplicó el *odds ratio* con sus respectivos intervalos de confianza para un 95%. La significancia estadística se estableció con un nivel del 5% ( $p < 0,05$ ) y 1% ( $p < 0,01$ ). Se empleó el paquete de análisis estadístico SPSS versión 19.

## RESULTADOS

Se estudiaron 183 niños. El grupo de obesos, estuvo formado por 104 niños, de los cuales 88 cumplieron los criterios de inclusión. El grupo control de eutróficos, quedó constituido por 79 niños de los cuales 72, fueron incluidos en el estudio.

El promedio de edad de los escolares obesos es de 9,51 años y el de los escolares eutróficos de 9,39 años. Se encontró, una distribución equitativa (50%/50%), de los escolares obesos en relación al género. Mientras, que la mayoría 56,9% (n= 41) de los eutróficos, pertenecían al género masculino, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ), con el género femenino. Con respecto al Graffar, tanto la mayoría de los obesos, 88,7% (n= 78), como de los eutróficos, 79,2% (n= 57), presentaron un nivel socioeconómico intermedio (III - IV), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) entre ambos grupos.

El grupo en estudio, presentó un promedio de años de obesidad de 5,11 años, con una desviación típica de 2,82, un mínimo de 1 año y un máximo de 11 años.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, con  $p < 0,05$  permite inferir la existencia, de diferencia significativa entre los promedios de IMC, AG, Porcentaje de Grasa Corporal, CC e índice de SESTRI, en los obesos con relación a los eutróficos. (Tabla 1).

En la Tabla 2, se reflejó que los escolares obesos y eutróficos, presentaron valores de glicemia basal y postprandial dentro de la normalidad. En los obesos los promedios de CT, LDL-c, y VLDL-c, se encuentran dentro de la normalidad y los promedios de HDL-c y

TG están alterados. En los eutróficos, los promedios de estas variables, se encuentran dentro de la normalidad. La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, permite inferir la existencia de mayores promedios, estadísticamente significativo ( $p<0,05$ ) de VLDL-c, HDL-c, triglicéridos en  $<$  de 10 años y triglicéridos en  $>$  de 10 años, en los obesos con relación a los eutróficos.

En la Tabla 3, se observó a través de los valores máximos de tensión arterial sistólica y diastólica, la presencia de HTA en escolares obesos. En los eutróficos se encontraron, tanto para la sistólica como diastólica, valores dentro de la normalidad. La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney, permite inferir que los escolares obesos, tienen más probabilidad de presentar valores elevados, tanto de tensión arterial sistólica ( $p<0,00$ ), como de diastólica ( $p<0,00$ ). A través, de los valores máximos, se observa la presencia de hiperinsulinemia basal y postprandial, tanto en los obesos, como en los eutróficos.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir la existencia, de valores más elevados de insulina basal, en los obesos con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ), en relación a los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (*odds ratio*) se observó, que los escolares obesos tienen 3,99 veces, más probabilidad de tener insulinas basales elevadas, que los eutróficos (IC 95%: 1,993- 7,984), siendo este hallazgo estadísticamente significativo.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir la existencia, de valores más elevados de insulina postprandial, en los

**Tabla 1. Distribución de la muestra según los estadísticos descriptivos de las variables antropométricas**

		Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>IMC</b>	Obesos	25,06*	3,33	19,78	34,86
	Eutróficos	15,81	1,294	14,00	20,48
<b>AG</b>	Obesos	31,53*	8,24	18,61	59,12
	Eutróficos	11,97	2,90	7,10	19,83
<b>%GC</b>	Obesos	38,69*	6,50	28,22	55,89
	Eutróficos	27,32	5,93	17,45	48,59
<b>CC</b>	Obesos	80,19*	11,19	8,00	100,0
	Eutróficos	59,40	4,62	50,00	73,00
<b>SESTRI</b>	Obesos	0,93*	0,194	0,55	1,45
	Eutróficos	0,71	0,11	0,50	0,95

\*  $p<0,05$

obesos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), en relación a los eutróficos. De acuerdo a la razón de probabilidad (*odds ratio*) se observó que los escolares obesos, tienen 3,68 veces más probabilidad de tener insulinas postprandiales elevadas que los eu-

tróficos, con significancia estadística (IC 95%: 1,304-10,392).

A través, de los valores máximos del Índice HOMA, se observó la presencia de resistencia a la insulina, tanto en los obesos, como en los eutróficos. La probabilidad

**Tabla 2. Distribución de la muestra según los estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas que se adaptaron a la distribución normal**

	Grupo	n	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glicemia basal	Obesos	88	80,97	6,37	64	94
	eutróficos	72	86,52	7,00	68,00	98,00
Glicemia postprandial	Obesos	88	88,96	16,11	48,00	132,00
	eutróficos	72	87,88	16,92	48,00	120,00
CT	Obesos	88	156,12	31,77	86,00	241,00
	eutróficos	72	154,08	30,92	85,00	271,00
LDL-c	Obesos	88	98,57	27,83	44,60	188,00
	eutróficos	72	93,16	24,18	42,60	191,00
VLDL-c	Obesos	88	20,37*	9,98	5,60	54,60
	eutróficos	72	11,45	5,44	2,40	32,00
HDL-c	Obesos	88	37,07*	7,04	22,00	61,00
	eutróficos	72	45,93	11,02	28,00	93,00
TG < 10 años	Obesos	53	100,37*	52,71	16,00	273,00
	eutróficos	42	49,83	18,10	12,00	91,00
TG > 10 años	Obesos	35	99,54*	47,08	28,00	235,00
	eutróficos	30	56,00	27,07	19,00	112,00

CT: Colesterol total; LDL-c: lipoproteínas de baja densidad; VLDL-c: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos.

\*  $p < 0,05$ .

**Tabla 3. Distribución de la muestra, según los estadísticos descriptivos de las variables que no se adaptaron a la distribución normal**

	Grupo	n	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
TA Sistólica	Obesos	88	100,00	10,80	70,00	124,00
	eutróficos	72	90,00	6,35	80,00	110,00
TA Diastólica	Obesos	88	70,00	8,77	50,00	90,00
	eutróficos	72	60,00	6,77	40,00	80,00
Insulina basal	Obesos	88	13,50	15,66	5,10	119,40
	eutróficos	72	6,40	6,54	5,40	47,00
Insulina postprandial	Obesos	88	35,35	41,81	5,30	272,40
	eutróficos	72	13,85	24,93	5,30	98,50
HOMA	Obesos	53	2,69	3,02	,86	22,09
	eutróficos	42	1,41	1,55	,91	11,13

asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir la existencia, valores más elevados de índice HOMA en los obesos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), en relación a los eutróficos.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, permite inferir que no existe diferencia significativa ( $p < 0,05$ ), de los promedios de pruebas renales entre los obesos y eutróficos, para creatinina plasmática, creatinina urinaria y FG (Tabla 4).

La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir, que tampoco existió diferencia estadísticamente significativa, entre los valores de microalbuminuria ( $p > 0,05$ ), entre los obesos y eutróficos. Aunque los obesos presentaron mayores promedios de microalbuminuria.

La probabilidad asociada al estadístico de contraste t de Student, permite inferir que no existe diferencia sig-

nificativa ( $p < 0,05$ ), de los promedios de pruebas renales entre los obesos y eutróficos, para creatinina plasmática, creatinina urinaria y FG (Tabla 4).

La probabilidad asociada al estadístico de contraste, prueba de Mann-Whitney permite inferir, que tampoco existió diferencia estadísticamente significativa, entre los valores de microalbuminuria ( $p > 0,05$ ), entre los obesos y eutróficos. Aunque los obesos presentaron mayores promedios de microalbuminuria.

Al correlacionar las variables antropométricas, bioquímicas y la tensión arterial con las pruebas renales en el grupo de obesos, solamente se encontró significancia estadística ( $p < 0,05$ ) del filtrado glomerular con la CC, la insulina basal, el índice HOMA y la tensión arterial sistólica, como se observa en la Tabla 6.

No se encontraron correlaciones estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ), entre los años de obesidad, con las pruebas renales en escolares obesos.

**Tabla 4. Distribución de la muestra de acuerdo a los estadísticos descriptivos de pruebas renales**

	Grupos	n	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Microalbuminuria	Obesos	88	2,37	1,72	0,09	9,40
	eutróficos	72	2,09	1,67	15	12,60
FG	Obesos	88	155,99	35,81	99,79	271,33
	eutróficos	72	145,12	36,55	99,00	253,00
Creatinina plasmática	Obesos	88	0,50	0,09	0,30	0,80
	eutróficos	72	0,52	0,12	0,30	0,70
Creatinina urinaria	Obesos	88	93,06	41,36	27,10	191,30
	eutróficos	72	84,94	43,83	20,10	199,30

FG: filtrado glomerular

**Tabla 5. Distribución de la muestra de acuerdo a la presentación del Filtrado Glomerular**

Grupos	Filtrado Glomerular		Total
	Normal	Elevado	
Obesos	22	66	88
Eutróficos	31	41	72
<b>Total</b>	53	107	160

**Tabla 6. Correlación entre el Filtrado Glomerular, variables antropométricas, bioquímicas y presión arterial en escolares obesos**

Variables	Filtrado Glomerular	
	r	p
CC	0,18	0,01
Insulina basal	0,35	0,00
HOMA	0,34	0,00
Tensión arterial sistólica	0,33	0,00

## DISCUSIÓN

La enfermedad renal en la obesidad, se manifiesta principalmente de manera silente, en forma de microalbuminuria y/o hiperfiltración renal y en menor número de los casos, con proteinuria. Hasta la década de los setenta, se creía que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, eran las responsables de las lesiones renales de la obesidad. Sin embargo, fueron los estudios de Hall<sup>23</sup> y de Chen<sup>24</sup> quienes apoyaron la asociación entre el incremento de peso y la enfermedad renal.

En este estudio, no se encontró compromiso renal en los escolares obesos, pero sí el riesgo de desarrollar enfermedad renal, al tener algunas de las causas de la nefropatía de la obesidad, como fueron más probabilidad de hiperfiltración glomerular, asociada a valores elevados de tensión arterial sistólica, de circunferencia de cintura, hiperinsulinemia basal y resistencia a la insulina, determinada a través del índice HOMA. En la obesidad se ha comprobado una situación de hiperfiltración glomerular no asociada a reducción de masa renal, encontrándose una intensa vasodilatación preglomerular, que produce un incremento del flujo plasmático por nefrona, un aumento de la presión hidrostática dentro del capilar glomerular y un aumento de la fracción de filtración. Estas alteraciones funcionales cursan en paralelo a cambios histológicos como son: proliferación de las células y matriz mesangiales, cambios en las células endoteliales y epiteliales glomerulares, lesiones de glomerulosclerosis progresivas, infiltrados celulares en intersticio y fibrosis tubulointerstitial.<sup>25-28</sup>

Los mecanismos implicados son conocidos parcialmente, pero, existen datos clínicos que respaldan el hecho de que la presencia de hiperfiltración, colabora de manera importante en el desarrollo de glomerulosclerosis asociada a la obesidad.<sup>29,30</sup>

Además de la hiperfiltración, como causa de la nefropatía de la obesidad, otros mecanismos patogénicos pueden participar, como la resistencia a la insulina, con niveles de insulina elevados; esta hiperinsulinemia puede colaborar en los cambios hemodinámicos referidos. Además, la insulina estimula la síntesis de diversos factores de crecimiento que conducen a la formación de esclerosis en modelos experimentales de nefropatía.<sup>31</sup>

La presencia de resistencia a la insulina, en estos escolares obesos, es inquietante, porque ella es considerada, uno de los factores desencadenante de la fisiopatología de la hiperfiltración glomerular.<sup>26,32</sup>

Estos resultados, apoyan a los estudios de Hall y

Chen,<sup>23,24</sup> según los cuales la distribución central de la grasa y la elevación de la tensión arterial sistólica, están asociadas al desarrollo de enfermedad renal, manifestada precozmente por la hiperfiltración glomerular. Los procesos de hiperfiltración en el ser humano son lentos y de poca expresividad clínica, por ello son bastantes los casos detectados cuando la IRC es ya importante.

Diversos estudios epidemiológicos con un gran número de sujetos y revisiones sistemáticas sobre el tema con metanálisis, han demostrado que la obesidad constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de albuminuria y/o insuficiencia renal crónica.<sup>33-36</sup> Estudios experimentales y clínicos, deducen que la hiperfiltración glomerular, podría deberse a una combinación de factores: la ingesta elevada de sal y de proteínas, la hiperlipidemias, la hiperinsulinemia, la inflamación y la implicación de algunas adipocitocinas como la leptina. Asimismo, el tejido grasa puede contribuir al incremento de la angiotensina II, que produce un aumento de la reabsorción tubular de sodio y que activa la realimentación tubuloglomerular.<sup>27</sup>

La relación entre la obesidad y la enfermedad renal no sólo se limita a la alteración de la función renal, sino también implica un incremento del riesgo relativo de desarrollar litiasis renal y cáncer con el incremento del peso corporal.<sup>36</sup>

Por último, llama la atención la presencia de bilirrubinuria en los obesos, lo cual pudiera estar en relación con la Esteatosis hepática que se describe en la obesidad.

## CONCLUSIÓN

El aumento de la circunferencia de la cintura, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, los valores de la tensión arterial sistólica y la filtración glomerular, son variables a estudiar en los escolares obesos, para detectar precozmente manifestaciones de enfermedad renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2004;11:41-54.
2. Praga M. Obesity- a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1157-9.
3. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65:1870-6.
4. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the

- kidney: a recipe for chronic renal disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2775-91.
5. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986;146:1107-9.
  6. Hernández E, Praga M, Montoyo C, León M, et al. Proteinuria asociada a obesidad. *Nefrología* 1990;10:378-85.
  7. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Supl 2):81-5.
  8. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: Nutrición Pediátrica. 1ª. ed. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 2009. Pág.10.
  9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
  10. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación Social. Método Graffar Méndez Castellano. Caracas, Venezuela: Fundacredesa; 1994. Pág.204.
  11. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics book. 1988.
  12. WHO tables for ages (5-19 years). [Acceso: Abril 2011]. Disponible en: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/)
  13. Landaeta Jiménez M. Area Grasa. FUNDACREDESA. Proyecto Venezuela, 1994. *Arch Venez Puer Ped* 1998;61(Supl 1):33-9.
  14. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1998;60:709-23.
  15. Martínez E, Devesa M, Bacallao J, Amador M. Índice subescapular/tricipital: valores percentilares en niños y adolescentes cubanos. *Arch Latinoam. Nutr* 1993;43:199-203.
  16. Mc Carthy HD, Jarret KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5 to 16.9. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-7.
  17. Wiener laboratorio. Creatinina cinética AA. [en línea]. [Accesado: 2 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/7806>.
  18. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infant. *Pediatr Clin North Am* 1987;34(3):571-90.
  19. Gordillo G, Exeni R, De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. 3era ed. España: Elsevier; 2009.
  20. Kramer H, et al. Urine Albumin Excretion and Subclinical Cardiovascular Disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2005;46:38-43.
  21. Calabia E. Medidas de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. *Nefrología* 2004;4(Supl 6):35-46.
  22. Bioclin. Microalbuminuria. [en línea]. [Accesado: 2 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.bioclin.com.br/INGLES/iuso/Microalbumin%>.
  23. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Medical Sciences* 2002;324:127-37.
  24. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
  25. Praga M, Aljama P. Progresión de la insuficiencia renal crónica. Insuficiencia renal progresiva. *Ed Grupo E. Entheos* 2000. Págs.29-52.
  26. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of rennin-angiotensin system inhibition. *Ann Int Med* 2002;136:604-15.
  27. Serra A, Romero R. La obesidad como causa de enfermedad renal. *Revista Española de obesidad* 2009;7(4): 128-35.
  28. Warnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A, Avena Group. Inflammatory mediators in overweight and obese spanish adolescent. The Avena study. *Internat J Obes* 2004;28:59-63.
  29. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM, Lin J, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
  30. Sebeková K, Klassen A, Bahner U, Heidland A. Overweight and obesity-risk factors in the development and progression of renal disease. *Vnitř Lek* 2004;50(7):544-9.
  31. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestø E, Fisker S, et al. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:314-22.
  32. Ejerblad E, Foerd M, Lindblad P, Fryzek J, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695-702.
  33. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003;14:479-87.
  34. Hsu CY, Mc Culloch ChE, Iribarren C, Darbinian J, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8.
  35. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:19-33.
  36. González P, Cabrera E, Oti M. Resistencia a la insulina e historia familiar de diabetes en niños y adolescentes obesos con acantosis nigricans y sin ella. *Rev Cubana Endocrinol* 2011;22(3):210-24.

# 42<sup>ND</sup> PEDIATRIC NEPHROLOGY SEMINAR AND 2<sup>ND</sup> RENAL PATHOLOGY COURSE

March 5-8, 2015  
Miami Beach, Florida  
The Alexander all Suite Ocean Front Resort

*Seminar Founded by Jose Strauss MD.  
Renal Pathology Course Chair: Laura Barisoni MD.  
Seminar Program Chair: Gaston Zilleruelo MD*

## FRIDAY, MARCH 6<sup>TH</sup>, 2015

### Session 4: Genetic/Developmental Disorders

Moderator: Laura Barisoni M.D.

- 8:00-8:30 a.m. Fabry and Inherited metabolic disorders**  
Helen Liapis M.D.
- 8:30-9:30 a.m. Acquired and inherited tubulointerstitial nephritis**  
Robert Colvin M.D.
- 9:30-10:20 a.m. Cystic diseases and developmental disorders of the kidney**  
Helen Liapis M.D.

### Session 5: Transplant Pathology

Moderator: Helen Liapis M.D.

- 10:40-11:20 a.m. Allograft rejection: cellular, AMR**  
Robert Colvin M.D.
- 11:20-12:00 p.m. Transplant infections**  
Robert Colvin M.D.
- 12:00-12:40 p.m. Recurrent and De-Novo Glomerular Diseases**  
Helen Liapis M.D.
- 12:40-1:00 p.m. Discussion, Remarks and Conclusion**
- 1:00-2:00 p.m. Lunch (Meet the Professors)**

## Combined Session, Friday March 6, 2015 (afternoon)

SEMINAR CHAIR: Gaston Zilleruelo M.D.

CO-CHAIRS: Carolyn Abitbol M.D.,  
Michael Freundlich M.D.

### Session 6: the Kidney in the Neonate

Moderators: Joseph T. Flynn M.D., MS,

Uri S. Alon M.D.

- 2:00-2:20 p.m. Antenatal Hydronephrosis: When to Intervene and Impact on Outcomes**  
Ruben Quintero M.D.
- 2:20-2:40 p.m. Renal Function Evaluation in the Preterm Infant**  
Carolyn L. Abitbol M.D.
- 2:40-3:00 p.m. Drug Dosing in the Neonate: Most Pronounced Ontogeny of Drug Disposition**  
Guido Filler M.D., Ph.D.
- 3:00-3:20 p.m. AKI in the NICU: Which are the options?**  
Patrick Brophy M.D.
- 3:20-3:40 p.m. Prenatal Risk Factors for Childhood CKD**  
Joseph T. Flynn M.D., MS
- 3:40-4:00 p.m. Tubular Channelopathies**  
Uri S. Alon M.D.
- 4:00-4:30 p.m. Panel Discussion**

### Session 7: Clinico-Pathologic Correlations (Case Studies)

Moderators: Jayanthi Chandar M.D.,  
David B. Thomas M.D.

- 5:00-6:00 p.m.** Child with Nephrotic Syndrome;  
Nephritic Syndrome;  
Collagenopathy;  
Cystic Kidney Disease
- 6:00-6:30 p.m.** Medical Knowledge Competence  
Assessment
- 6:30-7:30 p.m.** Welcome Reception

**SATURDAY, MARCH 7<sup>TH</sup>, 2015**

### Session 8: Genetics for the Clinician

Moderators: Vera Koch M.D.,  
Friedhelm Hildebrandt M.D.

- 8:00-8:20 a.m.** Role of Genetic Screening  
in Renal Diseases  
Friedhelm Hildebrandt M.D.
- 8:20-8:40 a.m.** Kidney Involvement in  
Genetic Syndromes  
Maria M. Rodriguez M.D.
- 8:40-9:00 a.m.** Integrative Genomics in the  
Nephrotic Syndrome Study Network  
(NEPTUNE)  
Matthew Sampson M.D.
- 9:00-9:20 a.m.** Drug Handling in the Child with  
Abnormal Renal Function  
Guido Filler M.D., PhD
- 9:20-10:00 a.m.** Special Presentation: Recent  
Developments on Vitamin D  
Insufficiency Ravi  
Thadhani M.D., PhD
- 10:00-10:30 a.m.** Panel Discussion
- 10:45-11:00 a.m.** The Jose Strauss Visiting  
Professor Award

### Session 9: The Nephrotic Syndrome

Moderators: H. William Schnaper M.D.,  
Nelson Orta M.D.

- 11:00-11:20 a.m.** Taxonomy of Podocytopathies  
H. William Schnaper M.D.
- 11:20-11:40 a.m.** Genetic Diagnosis in the  
Nephrotic Child  
Friedhelm Hildebrandt M.D.

- 11:40-12:00 p.m.** Podocyte and Cardiomyocyte:  
Similar Patterns of Injury  
Christian Faul PhD.

- 12:00-12:20 p.m.** Podocyte Dysfunction in  
Diabetic Nephropathy  
Alessia Fornoni M.D., Ph.D.

- 12:20-12:40 p.m.** Immunomodulation in the  
Nephrotic Syndrome  
Frederick J. Kaskel MD, Ph.D.

- 12:40- 01:00 p.m.** Future Therapies for  
Nephrotic Syndrome  
Keisha Gibson M.D.

- 01:00-01:30 p.m.** Panel Discussion

- 01:30-2:30 p.m.** Luncheon (Meet the Professors)

### Session 10a: Workshop: Growth and Nutrition

Moderators: John D. Mahan M.D.,  
Carolyn Abitbol M.D.

- 2:30-3:00 p.m.** Role of Insulin Resistance and  
Metabolic Syndrome in CKD  
Carolyn L. Abitbol M.D.
- 3:00-3:30 p.m.** Nutritional Assessment and  
Management of Children with CKD  
John D. Mahan M.D.
- 3:30-4:00 p.m.** Cystinosis: Early Detection and  
New Therapies  
Craig B. Langman M.D.
- 4:00-4:30 p.m.** Role of rHu-GH in CKD and  
Post Renal Transplantation  
John D. Mahan M.D.
- 4:30-5:00 p.m.** Fluid and Electrolyte Requirements  
in Children with CKD  
Carolyn L. Abitbol M.D.
- 5:00-6:00 p.m.** Case Studies and Discussion
- 6:00-6:30 p.m.** Medical Knowledge Competency  
Assessment

### Session 10b: Workshop on Nephrotic Syndrome (Nephcure Only)

Interactive Discussion with Patients and Families.  
Alessia Fornoni M.D., Ph.D.,  
Frederick J. Kaskel M.D., Ph.D.

- 2:30-2:45 p.m.** Welcome and Introduction  
Lauren Lee

- 2:45-3:15 p.m. Evaluation and Management of Nephrotic Syndrome**  
Frederick J. Kaskel M.D., Ph.D.
- 3:15-3:45 p.m. Overview of Research Efforts in Nephrotic Syndrome**  
Alessia Fornoni M.D, Ph.D.
- 4:15-4:45 p.m. Nutritional Challenges of the Nephrotic Patient**  
Paige Gustafson, RD, CSP,LD
- 4:45-5:00 p.m. Empower Yourself and Get Involved**  
Lauren Lee

### SUNDAY, MARCH 8<sup>TH</sup>, 2015

#### Session 11: Research and Training

Moderator: William E. Smoyer, M.D.,  
Marva Moxey-Mims M.D.

- 8:00-8:20 a.m. Advances in Research: Impact of Translational Science**  
William E. Smoyer M.D.
- 8:20-8:40 a.m. Research Training and NIH Initiatives**  
Marva Moxey-Mims M.D.
- 8:40-9:00 a.m. New Milestones in Pediatric Nephrology**  
John D. Mahan M.D.

#### Session 12: Bones and Stones

Moderators: Melvin Bonilla-Felix M.D.,  
Michael Freundlich M.D.

- 9:00-9:20 a.m. FGF-23 and the Bone in CKD**  
Isidro Salusky M.D.
- 9:20-9:40 a.m. Phosphate Binders: Risks and Benefits**  
Jose Weisinger M.D.

- 9:40-10:00 a.m. Paricalcitol Treatment Elevates FGF-23 Levels: Solving a Clinical Paradox**  
Michael Freundlich M.D.
- 10:00-10:20 a.m. Hyperoxaluria: New Developments**  
Craig B. Langman M.D.
- 10:20-10:40 a.m. Urolithiasis in Children: Recent Trends**  
Michael Freundlich M.D.
- 10:40-11:00 a.m. Panel Discussion**

#### Session 13: Dialysis/CRRT/Transplant Challenges

Moderators: Francisco Cano M.D., Ramon Exeni M.D.

- 11:20-11:40 a.m. Renal Replacement Therapy: How to Select a Modality?**  
Patrick Brophy M.D.
- 11:40-12:00 p.m. What is New in Peritoneal Dialysis?**  
Bradley A. Warady M.D.
- 12:00-12:20 p.m. Update in Renal Transplantation 2015**  
Richard N. Fine M.D.
- 12:20-12:40 p.m. Cardiovascular Disease Post Renal Transplantation**  
Mark Mitsnefes M.D.
- 12:40-01:00 p.m. Management of Anemia in CKD**  
Bradley A. Warady M.D.
- 01:00-01:30 p.m. Panel Discussion**  
**Adjourn**

For more information visit our web page at:  
<<http://pediatrics.med.miami.edu/nephrology/seminar>>

## GUEST FACULTY

- **Uri S. Alon**, M.D., Professor of Pediatrics and Director of Research and Education, Division of Pediatric Nephrology, Children's Mercy Hospital, University of Missouri, Kansas City, MO.
- **Patrick Brophy** M.D., Director of Pediatric Nephrology, Children's Hospital, Iowa City, IA.
- **Melvin Bonilla-Felix**, M.D., Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, San Juan, PR.
- **Francisco J. Cano**, M.D., Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Coordinador Dialisis Peritoneal, Unidad de Nefrologia Infantil, Hospital Luis Calvo Mackenna, Director Revista Chilena de Pediatria, Santiago, Chile.
- **Felipe Cavagnaro**, M.D., Assistant Professor of Pediatrics. Pediatric Nephrologist at Clinica Alemana, Santiago, Chile.
- **Robert Colvin**, M.D., Benjamin Castleman Distinguished Professor of Pathology, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA.
- **Ramon Exeni**, M.D., Profesor de Pediatria, Jefe Nefrologia Pediatrica, Hospital San Justo. Editor Archivos Latinoamericanos de Nefrologia Pediatrica, Buenos Aires, Argentina
- **Guido Filler**, M.D., PhD. Professor of Pediatrics, Chair Department of Pediatrics. Children's Hospital, London Health Science Centre University of Western Ontario, Canada.
- **Richard N. Fine**, M.D., Professor of Pediatrics, State University of NY at Stony Brook, NY.
- **Joseph T. Flynn**, M.D., MS Dr. Robert O. Hickman Endowed Chair in Pediatric Nephrology, Professor of Pediatrics, University of Washington, Chief, Division of Nephrology Seattle Children's Hospital, Seattle, WA.
- **Keisha L. Gibson**, M.D., Assistant Professor of Pediatrics, University of NC at Chapel Hill, Chapel Hill, NC.
- **Paige Gustafson**, RD,CSP,LD, University of Minnesota Children's Hospital.
- **Friedhelm Hildebrandt**, M.D., Chief Division of Nephrology, Boston Children's Hospital, Professor of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA
- **J. Charles Jennette**, M.D., Kenneth M. Brinkhous Distinguished Professor and Chair Department of Pathology and Laboratory Medicine School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC.
- **Frederick J. Kaskel**, M.D., PhD. Professor of Pediatrics and Director of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital at Montefiore, NY.
- **Vera Koch**, M.D., Professor of Pediatric Nephrology, Instituto da Crianca do Hospital das Clinicas, Universidade of Sao Paulo, School of Medicine, Brazil. Secretary General ALANEPE.
- **Craig B. Langman**, M.D., The Isaac A. Abt MD Professor of Kidney Diseases, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Head Kidney Diseases, Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL.
- **Lauren Lee**, Director of Education and Engagement, The NephCure Foundation, Berwyn, PA.
- **Helen Liapis**, MD, Professor of Pathology & Immunology, Department of Pathology and Immunology, Division of Anatomic Pathology, Washington University School of Medicine St Louis, MO.
- **John D. Mahan**, M.D., Professor, Department of Pediatrics, Program Director, Pediatric Residency Program, Program Director, Pediatric Nephrology Fellowship Program, Vice Chair for Education, The Ohio State University COM, Columbus, OH.
- **Mark Mitsnefes**, M.D., MS. Professor of Pediatrics, Division of Nephrology and Hypertension, Program Director Clinical Translational Research Center, Cincinnati Children's Hospital, OH.
- **Marva Moxey-Mims**, M.D., Director Pediatric Nephrology and Renal Centers Programs NIH,NIDDK, DKUH, Bethesda, MD.
- **Cynthia Nast**, M.D., Professor of Pathology, Cedars-Sinai Professorial Series, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.
- **Nelson R. Orta**, M.D., Profesor Titular de Pediatria. Director del Postgrado de Nefrologia Pediatrica, Hospital de Niños, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela,
- **Isidro B. Salusky**, M.D., Distinguished Professor of Pediatrics; Chief, Division of Pediatric Nephrology, Director, Clinical Translational Research Center, Associate Dean of Clinical Research, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.

- **Matthew Sampson**, M.D., Assistant Professor of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor, Mi.
- **William E. Smoyer**, M.D., C. Robert Kidder Chair Vicepresident, Clinical and Translational Research, Director Center for Clinical and Translational Research. The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH.
- **H. William Schnaper**, M.D., Professor of Pediatrics; Vice Chairman, Children's Memorial Medical Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL Past President, ASPN.
- **Ravi I. Thadhani**, M.D., M.P.H., Harvard University, Boston, MA.
- **Bradley A. Warady**, M.D. Professor of Pediatrics, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Director, Division of Pediatric Nephrology; Director, Dialysis and Transplantation, Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO.

#### LOCAL FACULTY

- **Carolyn L. Abitbol**, M.D. Professor of Pediatrics Division of Pediatric Nephrology, Medical Director, Pediatric Dialysis Unit Holtz Children's Hospital, Associate Chair Pediatric Nephrology Seminar.
- **Laura Barisoni**, M.D. Professor of Pathology, Division Chief, Renal Pathology Service, Department of Pathology, Chair Renal Pathology Course.
- **Jayanthi Chandar**, M.D. Associate Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology. Medical Director Pediatric Kidney Transplant.
- **Christian Faul** Ph.D. Assistant Professor of Medicine and Cell Biology. Division of Nephrology and Hypertension.
- **Michael Freundlich**, M.D. Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology. Associate Chair Pediatric Nephrology Seminar.
- **Alessia Fornoni**, M.D., Ph.D. Associate Professor of Medicine, Director, Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center, University of Miami Miller School of Medicine.
- **Chryso Katsoufis**, M.D. Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology.
- **Ruben Quintero**, M.D. Director Jackson Fetal Therapy Institute, Holtz Children's Hospital.
- **María M. Rodriguez**, M.D. Professor of Pathology, Director of Pediatric Pathology. Department of Pathology.
- **José Strauss**, M.D. Emeritus Professor, Division of Pediatric Nephrology, Former Chairman Pediatric Nephrology Seminars.
- **David B. Thomas**, M.D. Professor of Pathology, Department of Pathology, Associate Chair Renal Pathology Course.
- **Wacharee Seeherunvong**, M.D. Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology
- **José Weissinger**, M.D. Voluntary Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine and Hypertension.
- **Gastón E. Zilleruelo**, M.D. Professor of Pediatrics, Director, Division of Pediatric Nephrology, Chair, Pediatric Nephrology Seminar.

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

### 1. SOBRE ASPECTOS EDITORIALES PERTINENTES AL MANUSCRITO

**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 (y en Ciencias Básicas), Medicina Social, Salud Pública, Bioética y (otras áreas) con relación a 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 técnicas (o de otra índole,) así como sugerir modificaciones de los manuscritos evaluados.

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, aprobación del Comité de Ética correspondiente, y divulgación de potencial conflicto de interés, forma que se puede encontrar en la página web de ALANEPE y que debe ser enviado por correo electrónico.

### 2. SOBRE 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. La publicación paralela es aquella dirigida a lectores cuya lengua principal es diferente de la publi-

cación original, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama publicación bilingüe, y esta clasificación incluye publicaciones dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología de actualización periódica. La publicación repetida o 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 múltiples publicaciones es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si: a) los editores de ambas revistas son informados, 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 de la versión original; 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, publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta la publicación repetida o duplicada.

### 3. SOBRE EL PROCESO DE REVISIÓN

*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](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, una nota se debe agregar a la sección de «Comentarios del Editor», esta información se mantendrá confidencial.

#### 4. SOBRE CUESTIONES ESPECÍFICAS DE LA PUBLICACIÓN

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 original 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 la puesta al día de un tema, puede presentar el punto de vista de la Revista en algún ámbito, como también puede 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 un máximo de 10 referencias bibliográficas, y no debe incluir Resumen, tablas o figuras.

##### 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, objetivo, caso clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

##### 3. Artículos originales

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 3000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, y 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](http://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 de un artículo original se detallan a continuación:

##### 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, con un máximo de 250 palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) Conclusiones.

Esta sección debe resumir la razón de ser del estudio u observación, y en la parte inferior debe expresar claramente el propósito del estudio. Esta sección termina con el objetivo de la investigación.

##### 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 reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias. Cuando se publiquen los 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 jus-

tificación 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 un «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 los Objetivos, incluyendo tablas y figuras en hojas separadas. Los datos pueden ser mostrados en estas tablas o figuras, pero no en 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. 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. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos y 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. Trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras «en prensa». Trabajo enviado para su publicación pero no aceptado oficialmente no se puede añadir a las referencias, pero puede ser citado 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'.
- b. El título, en su idioma original.
- c. El nombre de la revista de 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.
- d. Capítulos de libros: EJEMPLO: 18 Fine RN, Nissen AR (2005) la diálisis clínica, cuarto edn. Appleton, & Lange, Nueva York, pp 611-651.

### 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. Aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citado 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. Imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo, en formato .jpg o .tiff, con una resolución mínima de 300 ppp o superior en el tamaño real.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tienen 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 los autores. 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.

Esta situación la conversamos con la NLM. Ellos no tienen problema en que un pre-graduado sea el primer autor, siempre que el *corresponding author* sea un profesional. Es un punto importante para estimular a jóvenes integrados en equipos de trabajo.

### 3.13 Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente debe añadirse: 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. Actualización

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 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 afectados 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 6000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, y un número máximo de 4 tablas o figuras.

## 6. Cartas al editor

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas sobre los artículos publicados. Informes de Investigación y Casos Breves también pueden ser publicados como cartas al Editor. No deben contener más de 1.000 palabras de extensión, y más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo, y debe ser firmado por el autor responsable indicando su institución y correo electrónico de contacto.



# HEMAX<sup>®</sup>

**2.000 – 3.000 U.I.**

r-Hu-EPO

**TRATAMIENTO DE LA ANEMIA  
EN PACIENTES CON IRC  
EN PRE-DIALISIS Y DIALISIS**



SIDUS

# GRINSIL CLAVULANICO DUO

AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO

En infecciones de la práctica diaria



 pami | IOMA

**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](http://www.argentia.com.ar)