



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Ramón Exeni 4

INCIDENCIA DE ESCARAS RENALES POST INFECCIÓN URINARIA FEBRIL EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Laura Fernanda Alconcher, María Marcela Tombesi y
Lucas Iván Lucarelli 5

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DO RECÉM-NASCIDO TERMO (RNT) E PRÉ-TERMO (RNPT) NO PERÍODO NEONATAL PRECOCE

Nilzete Liberato Bresolin 12

Revisão

DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

Celina de Faria Rezende, André de Souza Alvarenga, Mariangela Cherchiglia,
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido 23

EL RIÑÓN DEL NIÑO PREMATURO: RIESGOS A LARGO PLAZO

Felipe Cavagnaro SM 49

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES 50

Crema de Bismuto Chobet® CON PECTINA

“REDUCE la ACTIVIDAD de la TOXINA SHIGA responsable del daño endotelial, base patogénica del SUH”

“INHIBE la EXPRESIÓN de los GENES que CODIFICAN la TOXINA SHIGA en la Escherichia coli infectada”



MASSO, M.; GARCIA, H.; GAGUINE, S.L.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.
El Gel de Hidróxido de Bismuto protege el colon humano de la acción patogénica de E. Coli O157:H7 Productor de toxina shiga tipo 2. *Physiological mini Reviews*. 2014;Vol 7 3 RD National Meeting of teachers of physiology and biophysics Congress of the Argentinean Physiological Society 2014 October: 132.

MASSO, M.; GARCIA, H.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.
Bismuth hydroxide gel prevents human colon from cytotoxic action induced by EHEC. VETEC 2015 9th International Symposium On Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections.

SUBILS, T.; CASABONNE, C.; BALAGUE, C.
The inhibitory effect of colloidal bismuth hydroxide gel on Escherichia coli O157:H7 and on the activity of Shiga toxins», *BMC Research Notes*, 2014, 7:875.

El uso combinado de Crema de Bismuto Chobet con pectina y Sales de Hidratación Oral (SHO):

- **DISMINUYE la DURACIÓN de la DIARREA**
- **REMITE LA DIARREA CASI DOS VECES MÁS RAPIDAMENTE frente a aquellos paciente que solo recibieron SHO**

Oviedo, A.; Díaz, M.; Valenzuela, M.L.; Vidal, V.; Racca, L.; Bottai, H.; Priore, G.; Peluffo, G.; Di Bartolomeo, S.; Cabral, G.; Toca, M.C.
Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children* 2016, 3, 45.



Ante
los **PRIMEROS**
SINTOMAS de
DÍARREA

Para mayor información consulte a nuestro
Departamento Científico: 4545-5454

SCH soubeiran chobet
ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912



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

Consejo Directivo

Secretario General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Secretaria Tesorera

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

Ex-Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

SECRETARIOS ASISTENTES

Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haití)

Yolanda Fuentes (México)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualipa (Perú)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Jaime Restrepo (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

Presidente del Congreso ALANEPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable

Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores

Carlos Saieh Andoníe (Chile)

Francisco Cano (Chile)

Maria Goretti Penido (Brasil)

Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez Elías, Catalina (México)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Bonilla, Félix Melvin (Puerto Rico)

Bresolin, Nilzete Liberato (Brasil)

Coccia, Paula (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

De Jesús Gonzalez, Nilka (Puerto Rico)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gajardo Zurita, Macarena (Chile)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Higueras, Walter (Perú)

Koch, Vera (Brasil)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Santiago, Adriana (Argentina)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Ramón Exeni 4

INCIDENCIA DE ESCARAS RENALES POST INFECCIÓN URINARIA FEBRIL EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Laura Fernanda Alconcher, María Marcela Tombesi y
Lucas Iván Lucarelli 5

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DO RECÉM-NASCIDO TERMO (RNT) E PRÉ-TERMO (RNPT) NO PERÍODO NEONATAL PRECOCE

Nilzete Liberato Bresolin 12

Revisão

DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

Celina de Faria Rezende, André de Souza Alvarenga, Mariangela Cherchiglia,
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido 23

EL RIÑÓN DEL NIÑO PREMATURO: RIESGOS A LARGO PLAZO

Felipe Cavagnaro SM 49

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES 50

Editorial

PANDEMIA

Los efectos de la pandemia son devastadores en todos los aspectos de nuestras vidas.

Nadie podía imaginar hace escasos dos años el drama que se avecinaba y solo la esperanza de una vacunación masiva permite continuar soportando sus graves consecuencias.

Sin embargo, quiero destacar la intensa actividad científica que se ha desarrollado en nuestro continente.

En marzo se llevo a cabo el *Teaching Course* en Montevideo con una inscripción de 657 participantes y un gran nivel en su programa científico.

En el mes de mayo se desarrolló el **8º Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica**. Integró la Semana de Congresos de la Sociedad Argentina de Pediatría con 2.964 inscriptos. Fue un evento con invitados de Europa, USA y los más destacados científicos de Latinoamérica

Finalmente, del 26 al 29 de mayo se desarrollo el **IX Congreso de Aconepe** en Medellín, Colombia, un éxito en todos sus aspectos.

Los resúmenes de ambos Congresos serán publicados próximamente en nuestra revista.

Nos espera México para nuestro próximo Congreso. Indudablemente culminaremos el año en el mismo nivel .

Felicitaciones a los que lograron mantener en alto el nivel de ALANEPE y esperamos y deseamos el final de este azote pandémico.

Dr. Ramón Exeni
Editor

INCIDENCIA DE ESCARAS RENALES POST INFECCIÓN URINARIA FEBRIL EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Renal scars' incidence after febrile urinary tract infection in children under 2 years old. Associated risk factors

Dra. Laura Fernanda Alconcher^a, Dra. María Marcela Tombesi^b y
Dr. Lucas Iván Lucarelli^a

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia de escuras renales post infección urinaria febril (IUF) en niños ≤ 2 años y factores de riesgos asociados.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron pacientes ≤ 2 años con IUF, estudiados con ecografía, cistouretrografía miccional y centellografía renal. Se excluyeron pacientes con signos ecográficos de daño renal congénito. Las escuras se clasificaron como defectos focales únicos o múltiples, con o sin impacto en la función renal.

Factores de riesgo evaluados: género, edad, recurrencia, presencia y grado de reflujo vesicoureteral (RVU).

Resultados: Se incluyeron 151 pacientes (94 mujeres), 80 tuvieron una única IUF y 71 recurrentes. La recurrencia fue más frecuente en mujeres ($p=0,0094$). En 78 pacientes (52%) la primera IUF ocurrió en ≤ 6

meses. RVU fue detectado en 85 pacientes, 12 (8%) grados IV-V. Diecisiete pacientes (11%) desarrollaron escuras, en 5 (3%) fueron defectos múltiples con compromiso funcional. Ni género, ni edad, ni presencia de RVU se asociaron al desarrollo de escuras. Pacientes con 3 o más IUF tuvieron una probabilidad 4,2 veces mayor de desarrollar escuras que aquellos con 1 o 2 episodios (OR 4,2 IC95%1,49-12,2; $p=0,0067$). La probabilidad se incrementó aún más si los pacientes con 3 o + IUF eran >6 meses, mujeres y con RVU III-V, sin embargo, en el análisis multivariado sólo la recurrencia resultó ser un factor de riesgo independiente ($p= 0,008$).

Conclusión: La incidencia de escuras fue 11%, sólo en el 3 % comprometió la función renal. La recurrencia fue el factor de riesgo más importante.

Palabras claves: *daño renal, cicatriz, pielonefritis, recurrencia, reflujo vesicoureteral.*

a. Unidad de Nefrología infantil.

b. Servicio de Medicina por Imágenes, Hospital Interzonal Dr. José Penna, Lainez 2401, Bahía Blanca, Argentina.
Teléfono 54 291 4593600

Autor responsable de las notificaciones: Dra. Laura Fernanda Alconcher.

E-mail: laura.alconcher.la@gmail.com

Abstract

Objective: to determine the incidence of renal scars after febrile urinary tract infection (FUTI) and associated risk factors.

Patients and Methods: Patients ≤ 2 years old with FUTI studied with renal and bladder ultrasound, voiding cystourethrography and scintigraphy were included. Patients with evidence of congenital renal damage were excluded. Scars were classified by scintigraphy as single or multiple defects with or without functional impact. Risk factors evaluated were gender, age, recurrence, vesicoureteral reflux (VUR) and its grades.

Results: 151 patients were included (94 women), 80 had only one episode of FUTI and 71 more than one. Recurrence was more frequent in women (OR 2.47; IC95% 1.25-4.91; $p=0.0094$). In 78 patients (52%), the first FUTI occurred before 6 months old. VUR was detected in 85 patients (56%), in 12 (8%) was grade IV-V. Seventeen patients had scars (11%), in 5 were multiple defects with functional impact. Neither age, sex, nor reflux was associated with scars development. Patients with 3 or more FUTI had a probability to develop scars 4.2 times more than those with 1 or 2 episodes (OR 4.2 IC95% 1.49-12.2; $p=0.0067$). The probability increased even more in patients with 3 or more FUTI, older than 6 months old, female and with VUR III-V; however, in the multivariate analysis only recurrence was an independent risk factors ($p=0.008$).

Conclusion: The incidence of scars was 11%, but only 3% of patients had impact in renal function. The recurrence was the most important associated risk factor.

Key words: scars, renal damage, pyelonephritis, recurrence, vesicoureteral reflux.

INTRODUCCIÓN

El daño renal post infección urinaria febril (IUF) se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollar hipertensión arterial, embarazos complicados y deterioro de la función renal^{1,2}. Aún en la actualidad existe una gran variación en la estimación de la incidencia de daño renal post IUF, con porcentajes comunicados que oscilan entre un 10 a 48%³⁻⁶.

La relación entre IUF y daño renal es compleja,

alcanzándose en las últimas décadas un mejor entendimiento de la misma. En la década del 70 el reflujo vesicoureteral (RVU) fue considerado la causa más importante de daño renal, acuñándose el término "nefropatía por RVU".

Sin embargo, la intensa búsqueda del RVU en los últimos 40-50 años no ha cambiado la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC)⁷. El uso rutinario de la ecografía en el control de la embarazada permitió reconocer la posibilidad de que un niño presente daño renal congénito (DRC), por disminución de la población nefronal (hipoplasia-displasia), asociado o no a RVU. La identificación del DRC podría explicar por qué la incidencia de daño renal post IUF es menor según algunas publicaciones recientes⁸.

El DRC y el adquirido pueden diferenciarse en la mayoría de los pacientes en base a la ecografía renal y la centellografía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA).

Si bien se han descriptos múltiples factores de riesgo implicados en el desarrollo de las escaras, los resultados aún son contradictorios^{3,8-12}.

Los objetivos de este trabajo fueron: 1) Determinar la incidencia de escaras renales post IUF en niños menores de 2 años sin evidencia de DRC, y 2) evaluar posibles factores de riesgos asociados a su desarrollo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y transversal. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con IUF atendidos en el Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina entre los años 2004-2013.

Se incluyeron niños ≤ 2 años con un episodio o más de IUF estudiados con ecografías renal y vesical, cistouretrografía miccional (CUGM) y centellografía renal con DMSA a 6 meses del episodio de la IUF, de acuerdo a las recomendaciones nacionales de esos años¹³.

Se excluyeron los pacientes con signos ecográficos de DRC. Se consideraron signos ecográficos de DRC a los riñones de menor tamaño, ecogénicos y sin diferenciación corticomedular¹⁴.

El diagnóstico de IUF se basó en la clínica, el sedimento urinario y el cultivo de orina. La fiebre

(≥ 38 grados centígrados) estuvo presente en todos los pacientes asociada o no a detención o desaceleración en la ganancia de peso, rechazo del alimento, vómitos o diarrea. Se consideró como sedimento urinario patológico a aquél con más de 5 leucocitos por campo de gran aumento y como bacteriuria significativa a la presencia de 100.000 o más unidades formadoras de colonias por mililitro de un único germen, en una muestra de orina obtenida con la técnica del chorro medio¹⁵.

El RVU se graduó según la Clasificación Internacional (I-V)¹⁶.

Se definió escara como la ausencia focal de captación del radiofármaco con pérdida del contorno renal en el DMSA. Las escaras se diferenciaron en defectos focales únicos o múltiples, con o sin impacto en la función renal diferencial considerándose anormal una función menor al 45%¹⁷.

Con el fin de evaluar la importancia clínica de las escaras, a todos los pacientes, en el último control, se les valoró el filtrado glomerular a través de la fórmula de Schwartz, la presión arterial (considerando normales valores por debajo del percentilo 90 para edad, sexo y talla) y la presencia de proteinuria y/o albuminuria (considerando significativo: P/C $>0,2$ o RAC >30 mg/g en una muestra de orina aislada)¹⁸.

Se analizaron los siguientes factores de riesgo: sexo, edad (≤ 6 meses y >6 meses a 2 años), recurrencia, presencia de RVU y grado del mismo.

ESTADÍSTICA

Se estimó un tamaño muestral de 136 pacientes para la incidencia de escaras considerando un nivel de confianza de 95% y un error del 6%. Se realizaron 3 tipos de análisis: I) univariado (cálculo de OR y test de Chi Cuadrado), II) estratificado (test de homogeneidad de OR de Breslow-Day y prueba de asociación y cálculo del OR ponderado de Mantel-Haenszel) y III) multivariado (regresión logística binaria multivariada con cálculo de razón de verosimilitud y test de Hosmer y Lemeshow). Se calcularon IC del 95%, se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el software SPSS Statistics versión 22.

El estudio fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y Ética.

RESULTADOS

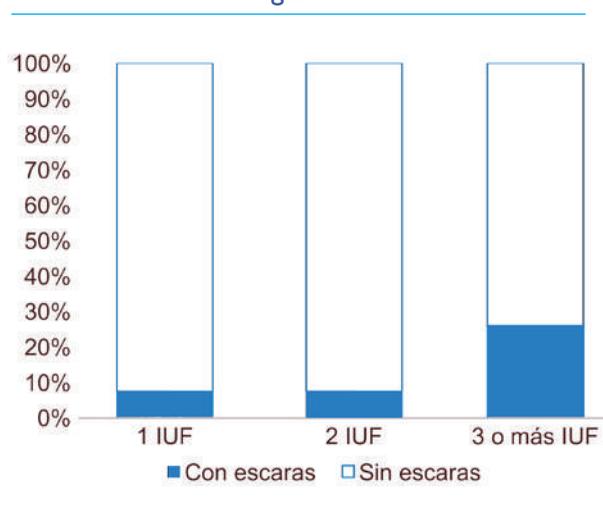
Ciento cincuenta y un pacientes fueron incluidos (94 mujeres), 80 tuvieron 1 episodio de IUF y 71 recurrentes. La recurrencia fue más frecuente en niñas (OR 2,47; IC 95% 1,25-4,91; $p=0,0094$). En 78 pacientes la primera IUF ocurrió antes de los 6 meses de vida. Ochenta y cinco pacientes (56%) tuvieron RVU, en 12 (8%) grados IV-V. Diecisiete pacientes (11%) tuvieron escaras. En 15/17 pacientes (88%) las escaras fueron unilaterales, siendo el polo superior el más afectado. En 12 los defectos focales fueron únicos, sin repercusión funcional, mientras los 5 pacientes restantes (3%) mostraron defectos múltiples con función renal diferencial menor al 45%. Ver *Tabla 1*.

En el análisis univariado ni el sexo, ni la edad, ni la presencia de RVU, se asociaron al desarrollo de escaras. Diez de los 85 pacientes con RVU (11,8%) desarrollaron escaras vs. 7 de 66 (10,6%) que no tenían RVU ($p=0,823$). Ver *Tabla 2*.

Sin embargo, al comparar la incidencia de escaras en los pacientes con diferentes grados de RVU encontramos que 1 de 33 pacientes con RVU I-II (3%) desarrollo una escara vs. 9 de 52 pacientes (17%) con RVU III-V ($p=0,046$).

El 65% (11/17) de las escaras ocurrieron en pacientes con más de 1 IUF. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de escaras en pacientes con 1 IUF vs. aquellos con 2 IUF ($p=0,654$). Sin embargo, el riesgo se incrementó significativamente en pacientes con 3 o más IUF. *Figura 1*. Ocho de 31 niños (26%) con 3

Figura 1



IUF desarrollaron escaras vs. 9 de 120 (7,5 %) con 1 o 2 episodios (OR 4,29; IC 95% 1,497-12,295; $p=0,007$). *Tabla 2*.

En el análisis estratificado por la variable recurrencia, en pacientes con 3 o más IUF la probabilidad de escaras se incrementó a 5,1 veces en los pacientes mayores de 6 meses ($p=0,01$), 6,8 veces en niñas ($p=0,001$) y 7,7 en los pacientes con reflujo grados III-V ($p=0,005$). *Tabla 2*.

En el análisis multivariado la recurrencia resultó ser el único factor de riesgo independiente (OR 4,311; IC 95% 1,473; 12,619 $p=0,008$).

Ninguno de los pacientes con escaras presentó alteración del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz, ni hipertensión, ni proteinuria y/o albuminuria luego de un tiempo mínimo de seguimiento de 2 años (promedio 7 años, rango 2-13 años).

DISCUSIÓN

La mayoría de los niños con IUF tienen un excelente pronóstico.

El reconocimiento y la exclusión del DRC expli-

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los 151 pacientes con infección urinaria febril

Variables		n (%)
Sexo		
	Mujeres	94 (62)
	Varones	57 (38)
Edad a la 1° IUF		
	≤ 6m	78 (51)
	> 6m - 2 años	73 (48)
Número de IUF		
	1	80 (53)
	2	40 (27)
	3	22 (14)
	≥ 4	9 (6)
Presencia de RVU		
	No	66 (44)
	Sí	85 (56)
	Grado I	7
	Grado II	26
	Grado III	40
	Grado IV	10
	Grado V	2
Escaras		
	No	134 (89)
	Sí	17 (11)
	Defecto único	12
	Defecto múltiple	5

IUF (infección urinaria febril) RVU (reflujo vesicoureteral)

caría la disminución en la incidencia de daño post IUF comunicada en algunas publicaciones recientes. Una detallada ecografía renal realizada por profesional idóneo es suficiente para reconocer a los pacientes con DRC. Shaikh y col. demostraron como el porcentaje de escaras atribuidas a la IUF disminuyó al poder diferenciar el daño congénito del adquirido con una incidencia en los últimos años del 15%⁸. Con igual criterio en el 2016, Mattoo y col. en el estudio RIVUR comunicaron una incidencia de escaras del 10%³. Nuestros resultados concuerdan con estas publicaciones mostrando que el 11% de los niños con IUF desarrollaron escaras renales.

Los factores de riesgo que han sido asociados al desarrollo de escaras incluyen la edad, sexo, virulencia bacteriana, recurrencia, demora en el inicio del tratamiento y presencia y grado de RVU^{3,8-12}.

Por años se consideró que, a menor edad, mayor vulnerabilidad a desarrollar daño renal. En nuestra serie, 16% de los >6 meses desarrollaron escaras vs. el 6% de los ≤6 meses, diferencia no significativa en el análisis univariado. Sin embargo, al estratificar

por recurrencia el porcentaje de escaras en pacientes con 3 o más IUF fue significativamente superior en los > de 6 meses. En las últimas décadas se demostró que el riesgo de escaras es mayor en niños de más edad^{3,11,12}. Pecile y col. especularon que la inmadurez de la respuesta inmune innata y la incompleta activación de la cascada inflamatoria del lactante podrían protegerlo del riesgo daño renal permanente post pielonefritis¹¹.

El RVU es el factor de riesgo más controvertido. Durante décadas se consideró al RVU como la principal causa de daño renal. Así los estudios por imágenes se centraron en la detección del RVU, pero su intensa búsqueda y exhaustivo tratamiento no cambiaron la prevalencia de ERC probablemente porque el daño renal severo atribuido a IUF y RVU, ha sido en su mayoría DRC no prevenible⁷. Pecile y col., tampoco encuentran relación entre RVU y daño¹¹.

Sin embargo, en la revisión sistemática de Shaikh y col., el riesgo de pielonefritis y escaras fue mayor en pacientes con RVU, **más** aún en los

Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de escaras

Tipo de análisis	Variables	Categoría	n	Escaras (%)	OR	IC 95 %	Valor-p					
Análisis univariado	Sexo	M	57	3 (5%)	3,150	(0,864; 11,487)	0,082					
		F	94	14 (15%)								
	Edad	≤6 meses	78	5 (6%)	2,872	(0,959; 8,605)	0,059					
		>6 m - 2 años	73	12 (16%)								
	RVU	NO	66	7(10,6%)	1,124	(0,403; 3,13)	0,823					
		SI	85	10(11,8%)								
Recurrencia	≤ 2 IUF	120	9 (7,5%)	4,290	(1,497; 12,295)	0,007						
	≥ 3 IUF	31	8 (26%)									
Análisis estratificado	Sexo	M	≤ 2 IUF	47	3 (6%)	6,872	(2,041; 23,132)	0,001				
			≥ 3 IUF	10	0 (0%)							
		F	≤ 2 IUF	73	6 (8%)							
			≥ 3 IUF	21	8 (38%)							
		Edad	≤6 meses	≤ 2 IUF	63				3 (5%)	3,077	(0,466; 20,306)	0,244
				≥ 3 IUF	15				2 (13%)			
	>6 m - 2 años		≤ 2 IUF	57	6 (10%)	5,100	(1,364; 19,074)	0,010				
			≥ 3 IUF	16	6 (37%)							
	Grado de RVU	Sin RVU	≤ 2 IUF	53	4(7,5%)	3,675	(0,710; 19,02)	0,103				
			≥ 3 IUF	13	3(23,1%)							
		RVU= I - II	≤ 2 IUF	26	1(3,8%)	7,708	(1,600; 37,144)	0,005				
			≥ 3 IUF	7	0(0%)							
RVU= III - V		≤ 2 IUF	41	4(9,8%)								
		≥ 3 IUF	11	5(45,5%)								

RVU (reflujo vesicoureteral), IUF (infección urinaria febril), M (masculino), F (femenino)

que tenían RVU grados III a V⁸. Hallazgos similares fueron comunicados por Mattoo y col.³. La incidencia de RVU en nuestro estudio fue alta, probablemente por ser un centro especializado de derivación de pacientes con diagnóstico de RVU e IUF, pero a pesar de este alto porcentaje, sólo el 8% fueron grados IV-V. Al igual que los autores previamente citados, la incidencia de escaras fue significativamente mayor en los pacientes con RVU de grados III-V comparado con aquellos con grados I-II.

La recurrencia resultó ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de escaras, coincidiendo así con otras series^{3,8}.

Saló y col. comunicaron que en pacientes con ecografía renal sin anomalías estructurales la probabilidad de desarrollar ERC por IUF recurrentes fue 0,3%¹⁹. En nuestro estudio ninguno de los pacientes con escaras presentaron ERC.

Una debilidad de nuestro trabajo es su diseño retrospectivo. Las fortalezas son que se incluyó una cohorte de pacientes atendidos por el mismo equipo de nefrólogos y radiólogo infantiles, estudiados con igual criterio, que tuvo especial cuidado en excluir pacientes con DRC.

El daño renal post IUF ha sido sobredimensionado. El poder diferenciar aquellos niños en riesgo de desarrollar escaras renales y conocer el significado clínico de las mismas tienen un alto impacto al momento de valorar los algoritmos de imágenes en las IUF, dado que métodos como la CUGM y el DMSA implican altas dosis de radiación en una población particularmente sensible, así como un incremento en los costos sanitarios²⁰.

CONCLUSIONES

La incidencia de escaras renales en nuestro estudio fue del 11 %, sólo en el 3% se observó un impacto funcional en el DMSA. En pacientes con historia de IUF se debe evitar la recurrencia ya que resultó ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de escaras.

Agradecimiento

A las Dras. Fernanda Villarreal y María Eugenia Elorza por la colaboración con el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr* 2012; 101(10):1018-1031.
2. Zhang Y, Bailey R. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108: 142-144.
3. Mattoo TK, Chesney R, Greenfield S et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR). *Trial Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 54-61.
4. Albaa J M, Albab LM, Orta Sibú N. Evaluación de factores relacionados con cicatriz renal post pielonefritis aguda en pacientes pediátricos. *Arch Latin Nefr Ped* 2020;20 (2):23-30.
5. Najafi F, Sarokhani D, Hasanpour Dehkordi A. The prevalence of kidney scarring due to urinary tract infection in Iranian children: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Pediatric Urology* 2019; 15, 300-308.
6. Lee J, Woo B, Kim H. Prognostic Factors of Renal Scarring on Follow-up DMSA Scan in Children with Acute Pyelonephritis. *Child Kidney Dis* 2016; 20(2): 74-78.
7. Craig J C, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does Treatment of Vesicoureteric Reflux in Childhood Prevent End-Stage Renal Disease Attributable to Reflux Nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105: 1236-1241.
8. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract Infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126:1084-1091.
9. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract Infection and renal scarring. *JAMA Pediatr* 2016; 170(9):848 -854.
10. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis F, Stefanidis C. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr* 2017; 106:149-154.
11. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009; 124 (1):23-29.
12. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk

- of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349:17-19.
13. Grimoldi IA, Amore AI (2008). Infección urinaria. Editores Ferraris JR, Briones Orfila L. *Nefrología Pediátrica* 2° ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, pp 407-423.
 14. Avni EF, Ayadi K, Rypens F, Hall M, Schulman CC. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997; 70(838):977-982.
 15. Comité de Nefrología (2011-2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(6):579-581.
 16. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-109.
 17. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:153-156
 18. Ghezzi L, Bassani C. (2017) Fórmulas y tablas. Editores Ferraris JR, Briones Orfila L. *Nefrología Pediátrica* 3° ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, pp 575-598.
 19. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood Urinary Tract Infection as a Cause of Chronic Kidney Disease. *Pediatrics* 2011; 128:840-847.
 20. Tombesi MM, Alconcher LF, Lucareli LI, Ciccio A. Comparación entre algoritmos de imágenes tras una primera infección urinaria febril en niños. *Arch Argent Pediatr* 2017A; 115(4):370-376.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DO RECÉM-NASCIDO TERMO (RNT) E PRÉ-TERMO (RNPT) NO PERÍODO NEONATAL PRECOCE

Dra. Nilzete Liberato Bresolin

INTRODUÇÃO

Os rins desempenham papel fundamental na homeostase do organismo incluindo a excreção de produtos nitrogenados, regulação do volume sanguíneo efetivo e da pressão sanguínea via sistema renino-angiotensina, controle da absorção e excreção de componentes plasmáticos além do balanço ácido-básico.¹ O desenvolvimento do conceito original de saúde e doença identifica os sistemas cerebral, cardiovascular, hepático e renal como alvos da programação fetal adversa a qual pode resultar em consequências na vida adulta. O nascimento de prematuros com idades gestacionais (IG) muito baixas tem possibilitado observar o impacto da prematuridade dos rins como um problema significativo, não apenas na fase precoce da vida mas, também, em longo prazo.² Nos RNPT que sobrevivem há maturação renal acelerada, com alta percentagem de glomérulos morfológicamente anormais e volume glomerular maior (sugerindo hiperfiltração).³

Apesar disso, o tamanho renal e o número de néfrons se apresentam reduzidos devido à disrupção da organogênese em um ponto crucial do desenvolvimento, o qual normalmente continua até 34 semanas pós-concepção. Há, assim, aumento da vulnerabilidade ao comprometimento da função renal e inflamação, hiperóxia e fatores antiangiogênicos os quais desempenham, então, um papel no condicio-

namento epigenético com conseqüências vitalícias potenciais. Além disso, lesões renais adicionais secundárias a hipoperfusão e nefrotoxicidade podem resultar em alterações funcionais e estruturais com agravamento da disfunção renal muitas vezes não diagnosticadas. Todos estes fatores, especialmente naqueles que desenvolvem LRA, podem resultar em glomerulosclerose e disfunção renal crônica na vida adulta, mesmo quando os sobreviventes estão assintomáticos no momento da alta.^{2,3} Além da morbidade em longo prazo, RNPT com LRA têm maior mortalidade que aqueles sem LRA, com taxas tão elevadas quanto 60%.^{3,4,5,6}

Neste contexto diversas publicações recentes destacam que a LRA é uma condição comum em RN hospitalizados, especialmente, nos criticamente enfermos, RNPT e muito baixo peso. O diagnóstico precoce é fundamental, No entanto, os principais marcadores utilizados, creatinina sérica, uréia sérica e débito urinário (DU), são bastante limitados e não refletem as variações da taxa de filtração glomerular (TFG) em tempo real.⁶ Muitas pesquisas que envolvem as definições de LRA têm excluído a faixa etária neonatal e permanece incerto se as definições pediátricas de LRA podem ser aplicadas a RN. A fisiologia renal única dos RNPT e RNT criam desafios para a utilização da creatinina e do DU como marcadores de disfunção renal e, desta forma, dificultam diagnóstico, manuseio e até mes-

a. Pediatra Especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professora de Nefrologia Pediátrica da UFSC. Presidente do Departamento de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Conselheira da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica.

mo estudos sobre LRA neonatal.⁶ As inconsistências nas definições neonatais de LRA resultam em atrasos significativos nas pesquisas sobre o tema, no diagnóstico e no tratamento e podem contribuir para agravamento prognóstico.^{4,5,6}

Pesquisas recentes apontam novos BM (cistatina C, beta 2 microglobulina., dentre outros) que permitem o diagnóstico mais precoce e, dessa forma, facilitam a instituição de estratégias preventivas e terapêuticas específicas.⁶ No entanto, os dados disponíveis (ainda que promissores), especialmente em IG baixas, são escassos com muitas controvérsias.

FISIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO NEONATAL

O rim primitivo antinatal surge na terceira semana de gestação e o rim permanente começa a se formar a partir da quarta ou quinta semana de gestação com a produção de urina iniciando entre 9 e 10 semanas de gestação.^{4,6} O rim fetal produz urina diluída a qual representa uma porção importante do líquido amniótico. No RNT, há cerca de 300.000 a 1.000.000 de néfrons, e este número se correlaciona com o peso do nascimento. A nefrogênese continua até a 34-36 semanas de gestação sendo que no último trimestre ocorre a formação de mais de 60% dos néfrons.² Devido ao movimento transplacentário a creatinina fetal é, na verdade, a creatinina materna, e os níveis séricos da creatinina do RN desde o nascimento até 72 horas de vida, refletem a função renal materna.^{4,6}

Além disso, os rins do RNPT e RNT funcionam com TFG e fluxo plasmático renal bastante reduzidos devido à alta resistência nos vasos renais a qual resulta da ação entre forças vasodilatadoras e vasoconstrictoras e, também, da queda da resistência vascular sistêmica secundária à redistribuição do fluxo sanguíneo ao nascimento.⁶ Assim, conforme pode-se observar na *Tabela 1*, os valores “normais” da creatinina dependem da IG.⁷ Valores mais elevados são observados nos bebês mais prematuros e na idade pós-natal precoce.⁷ Após o nascimento ocorre aumento significativo da TFG com aumento crescente do débito cardíaco contribuindo para o fluxo sanguíneo renal e, também, por alteração da resistência vascular renal mediada por mecanismos neuroendócrinos complexos.⁴ A seguir a TFG au-

menta lentamente diariamente atingindo a “maturidade” ao redor dos 2 anos.^{4,6}

Paralelamente observa-se redução abrupta da creatinina sérica em dias e, então, redução lenta em semanas ou meses. A função tubular também amadurece progressivamente durante a vida fetal e pós-natal.⁴ Ao nascer a capacidade de concentração urinária é baixa e os rins do RN, nos primeiros dias de vida, têm muito trabalho para controlar o volume extracelular e a sobrecarga de água que resulta da alimentação com leite materno e, nesse período, o DU pode atingir 10ml/Kg/h.⁶ A capacidade de concentração urinária de uma criança saudável é atingida ao redor de 1 ano.⁴

Tabela 1. Valores da Creatinina Plasmática ao Nascer X Idade Gestacional (IG)⁷

IG (semanas)	Creatinina (mg/dL)	(μmol/L)
23 to 26	0.77 to 1.05	(68.1 to 92.8)
27 to 29	0.76 to 1.02	(67.2 to 90.2)
30 to 32	0.70 to 0.80	(61.9 to 70.7)
33 to 45	0.77 to 0.90	(68.1 to 79.6)

Definições de LRA e a importância do diagnóstico precoce da disfunção renal e suas consequências em curto e longo prazo

As definições atuais para diagnóstico de LRA (em todas as faixas etárias) são baseadas em variações na creatinina sérica e/ou redução do DU (o pior dos 2 critérios). As mesmas têm por base a publicação do grupo de trabalho de melhora dos resultados globais das doenças renais (Kidney Disease Improving Global Outcomes -KDIGO).⁸ (*Tabela 2*)⁸

Em relação ao período neonatal, de acordo com o exposto, fica claro que os eventos fisiológicos renais, no início da vida, podem resultar em alterações em ambos os parâmetros dificultando a utilização dos mesmos para o diagnóstico de LRA. Além disso, conforme demonstrado a seguir, há diversas limitações próprias do “marcador” creatinina em relação à sua geração (massa muscular do paciente, ingestão de proteína animal, função hepática), à análise do seu

nível sérico em relação à volemia, aos medicamentos em uso e etc. E, também, diversas limitações em relação ao DU, nesse período da vida. E, assim, há considerações (particulares) a serem feitas quando da utilização desses critérios no diagnóstico e classificação da LRA.^{4,6}

É fundamental destacar que a padronização da definição de LRA Neonatal permite abordagem uniforme, desenvolvimento de referências clínicas e análise de estudos clínicos realizados em diferentes serviços ao redor do mundo.⁴ Uma definição uniforme possibilita identificar fatores de risco para prognóstico em curto e longo prazo, detecção precoce de disfunção renal e instituição de medidas preventivas específicas para evitar agravamento do quadro renal e sistêmico.

Estas medidas preventivas incluem: manutenção dos dados hemodinâmicos, retirada de agentes nefrotóxicos e, na impossibilidade de retirada, ajuste das dosagens de acordo com *clearance* da creatinina ou de acordo com capacidade de dialisância da modalidade de terapia de substituição renal em uso; além do controle rigoroso do balanço hídrico.^{4,9}

Em relação às consequências da LRA evidências recentes demonstram que além das consequências óbvias (retenção de escórias nitrogenadas e desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico), há consequências menos óbvias tais como comprometimento imunidade e participação na disfunção de múltiplos órgãos (DMOS) e associação com sobrecarga hídrica (SH) podendo resultar em piora progressiva da disfunção renal.^{4,9,10} O comprometimento da imunidade e a participação na DMOS estão de acordo

com o novo conceito de “*cross talking*” em LRA. A disfunção de órgãos distantes (pulmões, cérebro, coração, fígado, intestino) ocorrendo a partir de mecanismos fisiológicos e moleculares que envolvem ativação de leucócitos, geração de citocinas inflamatórias, lesão endotelial, estresse oxidativo e produção de radicais livres de oxigênio além de apoptose celular.¹¹

Especificamente, em relação à SH associada à LRA e seu efeito sobre o próprio rim e demais órgãos, deve-se observar que o rim é um órgão encapsulado e, portanto, com capacidade limitada para acomodar excesso de fluido. O excesso de fluido resultará em aumento da pressão venosa renal, edema intersticial renal e aumento da pressão intra-abdominal (PIA).¹² O aumento da PIA reduz o gradiente de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal tendo como consequência a redução da TFG, resistência diurética, oligúria e assim agravo da SH em um ciclo vicioso: SH causando LRA e LRA causando SH.^{9,11,12}

Em relação aos pacientes sépticos e/ou com síndrome da resposta inflamatória sistêmica há a lesão endotelial que resulta em hipovolemia intravascular e necessidade de fluidoterapia. Nesta condição observa-se paralelamente que, a partir da lesão endotelial, ocorre lesão do glococálice renal com extravasamento capilar e LRA que pode favorecer a SH e então pode causar estiramento da parede vascular atrial e piorar a permeabilidade vascular por liberação de peptídeo atrial natriurético agravando ainda mais o dano do glococálice e assim o extravasamento capilar e a LRA, em um ciclo vicioso.¹³

Tabela 2. Classificação da Lesão Renal Aguda Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)⁸

Estágios	Creatinina sérica	Diurese
Estágio 1	Aumento de 0.3 mg/dl ou aumento de 150-200% do valor basal (1.5 a 2 vezes)	<0,5 ml/Kg/h por 6 horas
Estágio 2	Aumento >200-100% do valor basal (>2 - 3 vezes)	<0,5 ml/Kg/h por >12 horas
Estágio 3	Aumento >300% do valor basal (>3 vezes ou Cr sérica ≥4.0 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl)	<0,3 ml/Kg/H, por 24 horas ou anúria por 12 horas

As conseqüências da LRA são, particularmente, importantes em neonatos em pós operatório de cirurgia cardíaca não apenas devido a retenção hídrica, hipercalemia, uremia e acidose mas também por aumento da permeabilidade capilar nos procedimentos associados à circulação extra corpórea (CEC) com agravo da disfunção miocárdica e pulmonar e, em alguns casos, também, lesão tubular devido à hemoglobínúria secundária à hemólise causada pela CEC.^{2,14,15,16}

Deve-se ressaltar, ainda, que a lesão pulmonar aguda é um dos problemas extra-renais mais comuns em pacientes com LRA. O acúmulo de toxinas urêmicas afeta negativamente a mecânica pulmonar e as trocas gasosas. A SH pode causar edema pulmonar e acidose metabólica com hiperventilação compensatória. Clinicamente pode haver edema pulmonar, falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica (VM) e/ou agravo de quadro pulmonar de base e prolongamento do tempo de VM. A falência ventilatória com necessidade de VM é reconhecida como fator de risco importante para mortalidade em pacientes com LRA.¹¹

Recentemente, alguns autores têm descrito, em nível experimental, o fenômeno do edema pulmonar nefrogênico destacando a importância do processo inflamatório no início e progressão da injúria pulmonar após LRA.¹¹ Níveis séricos elevados de citocinas inflamatórias interleucina 6 (IL-6) e/ou IL-8 tem sido associados com tempo prolongado em VM e aumento na taxa de mortalidade.¹¹

Além das conseqüências “agudas” descritas acima deve-se considerar, também, o risco de disfunção renal crônica, hipertensão arterial e defeito de concentração urinária, em longo prazo. Estas podem ser observadas mesmo nos sobreviventes assintomáticos havendo a necessidade, inquestionável, de que os mesmos sejam acompanhados ambulatorialmente com controles de: função renal, presença de proteinúria e/ou microalbuminúria e medida dos níveis tensionais.^{2,6,7,16,17}

Especialmente nos RN com baixo peso ao nascer observa-se que o crescimento renal permanece diminuído aos 2 anos de idade. E, neste momento, apesar do crescimento renal diminuído, há normalização da TFG comparável a de RNT e esta condição permite inferir maior risco de doença renal futura por TFG excessiva em rins de tamanho menor.¹⁷

Para os RNPT que foram diagnosticados com

LRA no período neonatal, muitas das possíveis conseqüências de longo prazo tornam-se aparentes na idade escolar. Os RN com baixo peso extremo apresentam diminuição da TFG e do transporte tubular de fosfato. Os RN de baixo peso ao nascer, em idade escolar, têm maior risco de hipertensão arterial e microalbuminúria em comparação com os RN com peso adequado para idade gestacional.¹⁷ Estas evidências demonstram alto risco de disfunção renal e de desenvolvimento de hipertensão arterial nos pacientes com diagnóstico de LRA e justificam a necessidade de serem acompanhados até a vida adulta.¹⁷ (Tabela 2)

Dificuldades com a utilização da creatinina sérica para definir LRA neonatal e, também, com a determinação da creatinina sérica basal

Conforme exposto anteriormente as definições atuais de LRA, no que se refere à creatinina, são baseadas em aumentos dos seus níveis séricos a partir de um valor basal. Creatinina sérica que, embora seja o principal marcador utilizado para diagnóstico de LRA, apresenta diversas limitações associadas à sua geração a qual é afetada pela massa muscular, oferta proteica da dieta e função hepática que são fatores não determinantes da TFG.^{2,4,18} Além disso, a análise dos seus níveis séricos deve levar em consideração o estado volêmico do paciente, o qual quando aumentado, pode resultar em valores falsamente baixos.^{2,4,18} Importa considerar, ainda, que a creatinina se equilibra através da placenta durante a gestação e, desta forma, a creatinina sérica ao nascer reflete a função renal materna e não a função renal do RN.¹⁹

É importante destacar ainda que a excreção da creatinina não ocorre somente via filtração glomerular, uma porcentagem da mesma é secretada no túbulo proximal e este fato pode mascarar o efeito causado pela redução inicial da TFG.¹⁸ Neste ponto deve-se observar também que drogas que interferem com a secreção tubular, p.ex. trimetoprim e cimetidina, podem resultar em elevação da creatinina sérica mesmo que a TFG permaneça constante.^{18,19} Em RNT e RNPT as limitações tornam-se ainda mais relevantes uma vez que não há um valor basal claramente definido, há influência da IG e da crea-

tinina materna e há necessidade de considerar, nos primeiros dias de vida pós natal, a regressão fisiológica da mesma.^{4,16,18,19}

Este tema tem sido discutido sob diversos aspectos. Em publicação recente, Zappitelli e cols⁴, destacaram as dificuldades na utilização da creatinina nos primeiros dias de vida devido às rápidas variações (dentro de horas) que podem ocorrer e, também devido à impossibilidade de se dispor de valores seriados da mesma por precaução com expoliação sangüínea em múltiplas coletas.

Estes autores sugeriram considerar a falta de redução da creatinina sérica ou um valor de diminuição menor que o esperado como um critério para diagnóstico de LRA, em especial, na primeira semana de vida. Nesse momento espera-se rápida diminuição dos seus níveis séricos devido à maturação do néfron e, também, à diminuição da exposição à creatinina materna.^{6,16} Inquestionavelmente é importante considerar, também, a variabilidade inter-individual além da relacionada à IG. (*Tabela 1*) Weintraub et al²⁰ destacaram que a identificação da LRA em RNPT extremo pode ser um grande desafio devido ao comportamento natural da creatinina nessa população. A TFG ao nascimento usualmente é baixa e se eleva durante as primeiras semanas de vida. Nos RNT, a medida que ocorre aumento da TFG, ocorre declínio gradual da creatinina sérica refletindo a função renal do RN, ao redor da primeira semana de vida, quando se estabelece um novo equilíbrio. Nos RNPT, devido à grande imaturidade da função renal, a creatinina sérica apresentará declínio progressivo, porém, poderá levar semanas para atingir seu ponto mais baixo.¹⁹

Bateman e cols²¹ analisaram as mudanças da creatinina neonatal em 3 fases: inicial, declínio e equilíbrio. Weintraub e cols²⁰ em uma análise recente dos valores pareados da creatinina materna e da primeira creatinina neonatal em prematuros <30 semanas de gestação demonstraram que a primeira creatinina pós natal foi significativamente maior que o valor materno antes do parto e não houve nenhuma primeira creatinina pós natal menor que o valor materno pareado permitindo inferir que a creatinina materna é o maior determinante da primeira creatinina neonatal nesses pacientes.²⁰

Objetivando analisar RNPT extremos com creatininas seriadas, para criar gráficos de referência baseados em IG e idade pós natal, diversos autores

demonstraram haver um padrão de aumento da creatinina nas primeiras 48 horas de vida desses prematuros extremos e um declínio entre dias 2 e 6 de vida.²⁰ Iacobelli e cols²² demonstraram em < 28 semanas de IG um pico de creatinina no quinto dia de vida.

Rao & Devabathina²³ estudando uma amostra de 218 RN de entre 28 e 42 semanas de vida concluíram que o aumento inicial nos níveis séricos de creatinina nos RNPT extremos não eram secundários apenas à creatinina materna e que a creatinina sérica mais elevada na primeira semana de vida era um indicador de prematuridade.²³ Os autores observaram, também, que a função renal era significativamente menor nos RNPT extremos que em RNT e que a maturação da função renal ocorria mais precocemente nos RNT que nos RNPT extremos.²³ Por outro lado, Weintraub e cols²⁰ em sua análise sobre o tema, a partir de um estudo retrospectivo de 5anos e meio, incluindo 357 neonatos com IG <30 semanas, em centro único, chamaram a atenção para o fato de que em nenhum dos estudos anteriores foram aplicados os critérios para diagnóstico de LRA considerando o aumento precoce da creatinina. Destacaram, então, que na população de 357 RNPT estudados, 46 pacientes tinham aumento de creatinina antes de 48 horas de vida que preenchiam critérios para diagnóstico de um dos estágios de LRA, e 7 preenchiam critérios para estágio 2 ou 3 da doença. Questionaram, então, se este aumento da creatinina, considerado fisiológico nos primeiros dias de vida, poderia, na verdade, representar LRA, já que vários fatores de risco foram identificados para início precoce de LRA.²⁰

Outro fator importante a ser observado na avaliação dos níveis séricos de creatinina, conforme destacado anteriormente, é a influência do volume de distribuição. Em pacientes hipervolêmicos seus valores podem estar subestimados e, por outro lado, exacerbados pela diminuição fisiológica do volume extracelular que ocorre no pós natal. Além disso, conforme discutido anteriormente, a geração da creatinina sobre a influência da massa muscular (1 a 2 % da creatina muscular diariamente é convertida em creatinina em nível hepático), da oferta proteica da dieta, da IG, e da função hepática.^{4,18} Também é importante não esquecer que uma porção da creatinina é eliminada por secreção tubular e isto explica, em parte, porque o nível sérico de creatinina só se

altera quando 25% a 50% da função renal já está comprometida.¹⁸

Até o momento não há equações que estimem TFG perinatal e as equações para estimar TFG em crianças mais velhas não foram validadas para RN e, portanto, critérios para definir LRA baseados em variação da TFG não podem ser considerados totalmente apropriados.⁴ Não há estudos que permitam examinar se o limiar de aumento de creatinina sérica (p.ex 50% de aumento em relação à creatinina basal) usado na definição de LRA pediátrica seria adequado para neonatos.

Apesar de todas essas limitações, a creatinina sérica permanece como o BM mais estudado e mais utilizado para medida da função renal. Obviamente, a forma como a creatinina tem sido utilizada para definir LRA tem evoluído em adultos, crianças e também em neonatos.¹⁶ Em neonatos, inúmeros estudos

têm substituído as definições binárias arbitrárias (creatinina sérica > 1mg/dl, DU < 0.5ml/Kg/h) por definições KDIGO modificadas.^{5,16} Zappitelli e cols⁴ destacaram que creatinina sérica 2 vezes acima da creatinina basal, em crianças além do período neonatal, se associava consistentemente com aumento da morbidade e mortalidade e, dessa forma, recomendaram que creatinina sérica 2 vezes acima da creatinina basal fosse incluída na definição de LRA neonatal. E, conforme apresentado a seguir, aumentos da creatinina em relação à creatinina basal permitem diagnosticar e classificar os RN com LRA.

Dificuldades com a utilização do DU para definir LRA

Além das variações dos níveis de creatinina a definição atual de LRA pediátrica associa os níveis de gravidade da LRA com diminuição do DU por unidade de tempo. E, embora a oligúria quando presente seja uma boa pista para suspeita de LRA, há muitos desafios neonatais específicos com o uso de DU para definir LRA.^{6,16} Os sinais clínicos de oligúria e edema podem ser tardios ou ausentes.⁷ Os RN comumente têm LRA não oligúrica e, dessa forma, a oligúria é um marcador pouco sensível para diagnóstico de LRA.¹⁶ Deve-se observar, ainda, que mais comumente, os RN que evoluem com LRA oligúrica/anúrica são aqueles que desenvolvem ne-

crose cortical secundária a eventos hipoxico-isquêmicos graves; enquanto neonatos com lesão renal por nefrotoxicidade medicamentosa, usualmente, evoluem com DU normal.² Além disso, raramente são utilizados cateteres vesicais de demora devido à dificuldade em cateterização vesical e à preocupação com a ocorrência de infecção urinária associada à passagem dos mesmos.⁵ Alguns autores sugerem que a medida do DU possa ser realizada através do peso das fraldas ainda que esta medida possa ser imprecisa devido à evaporação da urina causada por calor radiante.⁵ Para aumentar a acurácia do controle, a partir do peso de fraldas, recomenda-se que os registros sejam feitos a cada 3 horas.^{4,20} Para a faixa etária pediátrica o limite de DU considerado anormal para classificação de LRA, foi empiricamente definido como < 0.5ml/Kg/h por pelo menos 8 horas.^{6,24,25} Conforme descrito anteriormente os RN têm baixa capacidade de concentração urinária e, também, variabilidades ligadas à idade gestacional tornando a definição do limite do DU um grande problema.^{4,6,21} Visando normatização da variável DU, recentemente, Jetton e cols em estudo multicêntrico, multinacional, retrospectivo em um coorte de neonatos criticamente enfermos admitidos em 21 UCI em 4 continentes (Austrália, Canadá, Índia e EUA) definiram, como critério diagnóstico para LRA, valores de DU < 1ml/Kg/hora do segundo ao sétimo dia pós natal.⁵ (*Tabela 3*)^{5,26}

Propostas atuais para definir LRA neonatal

Até 2005 a maioria das publicações sobre LRA neonatal utilizavam como definição de LRA a creatinina sérica ³1.5mg/dl. Recentemente Jetton e cols⁵ definiram novos parâmetros **modificados**, para diagnóstico de LRA em neonatos, com base na publicação do grupo KDIGO.⁸ (*Tabela 3*)^{5,26}

A definição original KDIGO de LRA permite classificar os pacientes com LRA em 3 estágios de gravidade a partir de variações na concentração sérica de creatinina e/ou redução do DU (o pior dos 2 critérios). Defini-se estágio 1 quando ocorre aumento dos nível de creatinina basal ³0.3ml/dl em 48 horas ou se a creatinina basal aumentar de 1.5 a 1.9 vezes ou se DU for < 0.5ml/Kg/h por 6 q 12 horas. Estágio 2 se a creatinina sérica se elevar para valores ³ 2 - 2.9 vezes em relação ao valor basal ou DU

< 0.5ml/Kg/h por período ³ 12horas. Estágio 3 se creatinina sérica apresentar aumento ³ 3 vezes ou se a creatinina sérica inicial for > 4mg/dl ou se receber algum tipo de terapia dialítica ou DU < 0.3ml/Kg/h por período maior ou igual a 24horas ou anúria por período maior ou igual a 12 horas.⁸

A **definição neonatal modificada** difere da definição KDIGO tradicional em 3 pontos. O primeiro: os valores do DU são relatados em períodos de 24 horas e não em 6 a 12 horas porque a maioria dos serviços não registra o DU a cada hora. O segundo: para utilizar a creatinina sérica, como parâmetro, cada creatinina é comparada com a creatinina prévia mais baixa para detectar aumento absoluto e aumento a partir do valor de base. Isto é importante porque os níveis de creatinina sérica comumente diminuem nas primeiras semanas após o nascimento e, dessa forma, os valores basais estão, constantemente, sofrendo variações. O terceiro: o ponto de corte da creatinina sérica é de 2.5mg/d, ao invés de 4mg/dl utilizado em adultos para definir estágio III de LRA, isto porque um ponto de corte de 2,5mg/dl se refere a uma TFG < 10ml/min/1.73m² de superfície corpórea.⁵

Para Jetton e cols⁵ o limite do DU para LRA é considerado como \leq 1ml/Kg/h em 24 horas do dia 2 ao dia 7 de nascimento (medidos por cateterismo vesical ou peso de fralda). Os neonatos são considerados como tendo LRA se preenchem o critério de definição a partir de variação nos níveis de creatinina ou do DU. O nível máximo de LRA é baseado no pior dos 2 critérios (creatinina ou DU). A gravi-

dade da LRA é classificada em um dos 3 níveis do critério KDIGO modificado. (**Tabela 3**)^{5,26}

Novos biomarcadores (BM) de LRA neonatal

Conforme discutido previamente as definições de LRA com base em variações da creatinina sérica têm muitas limitações, em especial nos RN.^{16,18} Dentre estas limitações um dos pontos principais é que a mesma avalia a função glomerular e não o dano renal e pode demorar dias para se elevar após a lesão. Além disso, uma vez que a creatinina materna atravessa a placenta prontamente, os níveis séricos de creatinina do RN são afetados pela creatinina materna por pelos menos 72hs.²⁶ Assim observa-se, usualmente, que os RN estão em transição de níveis séricos elevados de creatinina, os quais podem ainda ter uma elevação precoce e, a seguir, uma redução dependendo da sua IG.^{26,27,28} Todas estas limitações têm estimulado diversos pesquisadores a buscarem identificar novos BM que permitam diagnosticar precocemente a LRA permitindo intervenções terapêuticas adequadas, prevenção de complicações e, desta forma, melhora do prognóstico.^{16,26} Na última década estudos, com RN de muito baixo peso submetidos a cirurgia com *bypass* cardiopulmonar (BCP) e outros RN criticamente enfermos, têm demonstrado que diversos BM de LRA podem ser detectados precocemente muito antes da elevação nos níveis de creatinina.^{26,27,28} Os BM podem ser

Tabela 3. Classificação Lesão Renal Aguda neonatal (Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO)^{6,25}

Estágio	Creatinine sérica	Débito urinário
0	Sem variação na Crs ou variação < 0.3 mg/dl	\geq 1ml/kg/h
1	Aumento da Crs \geq 0.3 mg/dl dentro de 48 h ou aumento da Crs \geq 1.5-1.9 em relação Crs basal no período de 7 dias	\geq 0.5ml/kg/h e < 1 ml/kg/h
2	Aumento da Crs \geq 2-2.9 em relação Crs basal	\geq 0.3 ml/kg/h e < 0.5 ml/kg/h
3	Aumento da Crs \geq 3 em relação Crs basal ou Crs \geq 2.5 mg/dl ou terapia dialítica	< 0.3 ml/kg/h

Crs: Creatinina sérica.

sangüíneos e/ou urinários e deve-se observar que em RNPT os níveis urinários dos BM podem diferir com a IG devido aos diferentes graus de maturidade tubular a qual normalmente continua até 34 semanas pós concepção.^{4,16,26,27}

Há BM tradicionais da função glomerular (p.ex, creatinina) e há novos BM da função glomerular (p.ex, cistatina) e há, também, muitos novos BM de dano e de reparo tubular renal (serão apresentados a seguir) que estão sendo estudados e analisados em diversas publicações. Porém, há necessidade de mais pesquisas para entender os fatores que podem afetá-los (p.ex, enterocolite necrosante e condições neonatais específicas), sua validade na identificação de LRA e como incorporá-los na prática clínica.⁴ Jetton e Askenazi¹⁶ ressaltam que pacientes com cardiopatia congênita submetidos a cirurgia com BCP são ideais para estudar LRA porque o momento da disfunção renal é “conhecido”. Dentre os diversos novos BM os que se apresentam como promissores, em estudos recentes, estão incluídos: lipocalina associada à gelatinase neutrófila (NGAL) urinária, proteína de ligação a ácidos graxos do fígado (L-FABP) urinária, cistatina C sérica e urinária, a interleucina 18 (IL-18), aprotinina urinária, molécula 1 de lesão renal (KIM-1), beta 2 microglobulina.^{14,16,17,29}

Dentre estes, análises proteômicas demonstram que a NGAL é uma das proteínas mais altamente induzidas em segmentos do néfron distal após agressão isquêmica ou nefrotóxica em modelos animais.^{14,30} A NGAL possui atividade antimicrobiana, participa do metabolismo do ferro e de processos inflamatórios e atua como fator de crescimento o qual regula positivamente a proliferação epitelial. Frente a isquemia tubular há grande acúmulo de NGAL no sangue e na urina como resposta para limitar o dano tecidual.¹⁷ Avaliação da NGAL urinária em RNPT tem demonstrado que BM urinários são inversamente relacionados à IG e ao peso ao nascer. Krawczeski e cols²⁹ avaliaram a NGAL como BM precoce de LRA em 374 crianças com cardiopatia congênita submetidas a cirurgia com BCP. No subgrupo de 35 neonatos com idade gestacional > 37 semanas a NGAL plasmática e a urinária foram preditoras significantes do desenvolvimento de LRA (área sob a curva >0.88 para ambas; $p < 0.005$). Os limites da NGAL urinária foram maiores no grupo neonatal em relação ao grupo fora do período neonatal (185 x 48ng/ml).^{16,29}

A IL-18 é uma citocina pró-inflamatória que atua como mediadora da lesão tubular proximal e está presente na urina após lesão isquêmica. Estudos com RNT asfíxiados demonstraram que os níveis urinários de NGAL e IL18 no primeiro dia de vida se encontram significativamente maiores naqueles que desenvolveram LRA e, também, que níveis elevados de NGAL no primeiro dia foram preditivos de mortalidade em lactentes com encefalopatia hipóxico-isquêmica.¹⁷

A KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana que é indetectável em rins normais. Porém, em injúria isquêmica e nefrotóxica, observa-se que seus níveis estão elevados na membrana apical das células tubulares proximais, por se associar à promoção de reparo epitelial e fagocitose. Há poucos estudos sobre a capacidade preditora da KIM-1 em prematuros com LRA.¹⁷

A cistatina C (Cys-C) é uma proteína sintetizada por todas as células nucleadas, livremente filtrada através do glomérulo e quase completamente reabsorvida e catabolizada por células tubulares proximais e, desta forma, não resulta em concentrações urinárias que possam ser medidas e, por esta razão, não pode ser utilizada para avaliar a TFG usando a medida do *clearance* urinário padrão.^{17,31,32,33} Apresenta como vantagens, em relação a creatinina, o fato que seus níveis séricos elevados refletem diretamente a TFG fetal e infantil, porque essa proteína não é filtrada pela placenta e, em situação de comprometimento da filtração glomerular, se acumula rapidamente.^{2,30} Além disso, suas concentrações séricas obtidas em RNPT, crianças ou adultos não são afetadas por sexo, altura ou massa muscular.² No entanto seus níveis séricos podem ser afetados por concentração elevada de proteína C reativa.³³

Beta 2-microglobulina (B2M) é uma proteína de baixo peso molecular livremente filtrada pelo glomérulo e catabolizada nos túbulos. A B2M é de especial interesse porque tem sido associada ao risco de desenvolvimento de doença renal em estágio final e óbito.³¹ Recentemente Cys-C e beta 2 microglobulina (B2M), ambas proteínas de baixo peso molecular produzidas em taxa constante por células nucleadas, foram analisados em 20 RN que desenvolveram LRA pós admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e em 10 RN saudáveis e estes valores foram comparados com níveis séricos de creatinina. Os resultados permitiram concluir que

a Cys C e a B2M são marcadores mais acurados e precoces para o diagnóstico de LRA em neonatos.^{6,32} Neste estudo observou-se que os níveis de Cys-C e B2M aumentaram nas primeiras 24 horas nos RN que foram admitidos na UTI e permaneceram dentro de valores normais nos controles.

Dentre os BM há estudos, também, com NGAL urinária e Cys-C que demonstram aproximadamente 90% de sensibilidade e mais de 80% de especificidade em prever LRA em prematuros. Estes dados significam que estes BM têm excelente confiabilidade para identificação positiva da doença (teste positivo) e para descartar a possibilidade de ter a doença (teste negativo).¹⁷

Em publicação recente, Toda e Sugimoto,¹⁴ chamam a atenção para um BM antigo mas promissor, a albumina urinária, a qual pode ser medida com baixo custo e com resultados rapidamente disponíveis. Em condição normal uma pequena quantidade de albumina passa pelo filtro glomerular e quase toda é absorvida no túbulo. A albuminúria anormal pode resultar de aumento da perda glomerular e redução da reabsorção tubular. Um mecanismo adicional que tem sido descrito é que o gene da albumina é induzido no córtex renal em resposta à LRA.¹⁴ Assim, LRA pode ser detectada mais precocemente pela albuminúria que pela creatinina porque a expressão da albumina ocorre tão precocemente quanto NGAL ou KIM-1.¹⁴

No entanto, apesar dos inúmeros estudos sobre os BM nenhum dos mesmos é utilizado rotineiramente na prática clínica e, há ainda, muitas questões a serem respondidas. Neste contexto, Jetton e Askenazi¹⁶ afirmaram, recentemente, que testes urinários e séricos de NGAL e KIM-1 estão disponíveis para uso à beira do leito e estão sendo submetidos a teste e revisão pela agência reguladora de administração de medicamentos e alimentos dos EUA (FDA).

Cabe ressaltar, que usualmente os BM são avaliados em coortes de adultos e, posteriormente, validados para crianças e isto pode ser problemático uma vez que crianças e adultos não são idênticos.³⁴ Além disso, conforme discutido anteriormente, a fisiopatologia da LRA neonatal é única e pode ser afetada por alta resistência vascular renal, alta atividade da renina plasmática, desenvolvimento tubular contínuo, nefrogênese e baixa TFG basal. Assim, embora a identificação dos novos BM se justifique com base na morbidade/mortalidade associadas à

LRA, especialmente em populações pediátricas vulneráveis, há necessidade de estudos que considerem a variabilidade dos níveis dos BM com base na idade dos pacientes para que se determine sua utilidade e seu efeito em resultados clinicamente significativos.³⁴

CONCLUSÃO

Os RN representam uma população única, complexa e desafiadora. A LRA é um evento comum em RN criticamente enfermos, em especial, nos RNPT que têm maturação renal acelerada e alta porcentagem de glomerulos morfológicamente anormais os quais, muitas vezes, estão submetidos à hiperfiltração.^{2,3,6} Evidências demonstram que quando a LRA se desenvolve em RN gravemente enfermos e RNPT, as taxas de mortalidade aumentam drasticamente e há risco de que os sobreviventes desenvolvam proteinúria, microalbuminúria, disfunção renal crônica e hipertensão arterial.^{4,16}

As limitações da creatinina e do DU para identificação de LRA durante as primeiras semanas de vida, especialmente em RNPT, têm estimulado a busca por novos métodos de detecção que permitam diagnóstico mais precoce. Felizmente, nos últimos anos, avanços na medicina neonatal, permitiram identificação de diversos BM precoces de LRA. Há, no entanto, muitas dúvidas com sua utilização uma vez que é fundamental que se considere a IG quando se avaliam os BM urinários em RNPT devido à influência da maturação renal.¹⁶ Além disso, há necessidade de entender os fatores que afetam os novos BM (condições neonatais específicas, tais como enterocolite necrosante, dentre outras) e estudos exploratórios de grande coorte são necessários.^{4,17}

Enquanto se aguardam os esclarecimentos e a disponibilidade dos novos BM espera-se que os novos critérios de diagnóstico e classificação de LRA a partir da publicação KDIGO modificada para neonatos auxiliem no reconhecimento precoce dos RN com LRA e, desta forma, instituição de medidas terapêuticas e preventivas que influenciem positivamente o prognóstico dos mesmos. A utilização desses critérios, a partir de variação nos valores de creatinina sérica e/ou do débito urinário (o pior dos 2 critérios), permite classificar o paciente em 3 níveis crescentes de disfunção renal de modo simples e facilmente obtido.

REFERÊNCIAS

1. Krause M, Raszewska AR, Pietilä I, Quaggin SE, Vainio S. Signaling during kidney development. *Cells* 2015;4(2):112-32.
2. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr* 2017;4:1-15.
3. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lein R. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PloS One*; 2017;12(11): e0187764.
4. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res* 2017; 82:569-73.
5. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE et al. Incidence and outcome of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:184-94.
6. Bakr A, Eid R, Allam NA, Saleh H. Neonatal acute kidney injury: diagnostic and therapeutic challenges. *Journal of Nephrology Research* 2018;4(1):130-4.
7. Ringer SA. Acute renal failure in the neonate. *Neo-Reviews*. 2010;11:e243-51.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; (Suppl)2:1-138.
9. Prowle JR. Acute kidney injury: an intensivist's perspective. *Pediatr Nephrol* 2014;29(1):13-21.
10. Askenazi D. Evaluation and Management of Critically Ill Children with Acute Kidney Injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(2): 201-7.
11. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J kidney Dis* 2018;72:846-56.
12. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Pati N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol*. 2013;128(4):661-6.
13. Ostermann M, Straaten HMO, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Critical Care* 2015; 19:443.
14. Toda Y, Sugimoto K. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases-recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers. *J Intensive Care* 2017;5:49.
15. Ricci Z. Hemolysis during pediatric cardiac surgery: an old issue with renewed concerns. *J Lab Precis Med* 2018;3:13.
16. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:191-8.
17. Marin T, DeRossett B, Bhatia J. Urinary Biomarkers to Predict Neonatal Acute Kidney Injury. *J Perinat Neonat Nurs* 2018;32: 266-74.
18. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 2017;136:302-8.
19. Mian AN.; Askenazi DJ. Mhanna MJ. Therapeutic Options for Neonatal Acute Kidney Injury (AKI). *Curr Treat Options Peds*. 2016; 2:69-81.
20. Weintraub AS, Connors J, Carey A, Blanco V, Green RS. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *J Perinatol* 2016;1-7.
21. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine in very-low-birth -weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Re* 2015;77:696-708.
22. Iacobelli S, Bonsante F, Ferdinandus C, Labenne M, Gouyon JB. Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age < 32 weeks. *J Perinatol*. 2009;29:232-6.
23. Rao AY, Devabathina NB. Serum creatinine levels in first week of newborn infant influence of weight and gestational age: prospective cohort study. *J Dental and Medical Sciences*. 2017;16:68-83.
24. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028-35.
25. Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2211-4.
26. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41:487-502.
27. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Parwar P et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Pediatr*. 2012;161:270-5.
28. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:90-7.
29. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentrations Predict Develop-

- gment of Acute Kidney Injury in Neonates and Children after Cardiopulmonary Bypass. *J Pediatr*. 2011;158:1009-15.
30. Toda Y, Sugimoto K. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart disease—recent developments in diagnosis criteria and early diagnosis by biomarkers. *J Intens Care*. 2017;5:49:1-7.
 31. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, et al. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:653-62.
 32. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, Hussein MA. Serum Cystatin-C and Beta 2-Microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:712-7.
 33. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1839-48.
 34. Greenberg JH, Parikh CR. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1551-7.

REVISÃO

DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

Celina de Faria Rezende^a, André de Souza Alvarenga^a, Mariangela Cherchiglia^b, Maria Goretti Moreira Guimarães Penido^a

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a long-term disease and is associated with morbidity, premature death and low quality of life due to the complications from the progressive decline of the kidney function. The incidence and prevalence of all CKD stages in children are increasing worldwide. Comorbidities such as cardiovascular diseases, growth dysfunction and cognitive disability are highly prevalent and prompt, adequate therapy is fundamental. There are distinct geographic differences in reported causes of CKD in children, in part due to environmental, racial, genetic and cultural differences. A substantial percentage of children develop CKD early in life, with congenital renal disorders such as obstructive uropathy and aplasia/hypoplasia/dysplasia, while an additional significant percentage of these patients will develop kidney failure around 20 years old. The best treatment modality for end-stage renal disease (ESRD) is transplantation. However, the lack of health care resources and the high mortality in developing countries limit the renal replacement therapy and influence the prevalence of this disease. In this scope, this review illustrates the spectrum of complications associated with CKD in children and adolescents. Additional efforts to define the epidemiology of pediatric CKD worldwide are needed in order to

acquire a broad comprehension of the problem extension as well as the potential impact of intervention.

Keywords: *Chronic kidney disease, children, adolescent, CKD progression, epidemiology, growth, quality of life.*

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade de longa duração e está associada a morbidade, morte prematura, e baixa qualidade de vida devido a complicações do declínio progressivo da função renal. A incidência e a prevalência de todos os seus estádios em crianças e adolescentes continua a aumentar em todo o mundo. Comorbidades como doenças cardiovasculares, alterações do crescimento e deficiência cognitiva são altamente prevalentes e o início da terapia adequada em tempo hábil é fundamental. As causas de DRC em crianças e adolescentes apresentam diferenças geográficas devido a fatores ambientais, raciais, genéticos e diferenças culturais. Uma percentagem considerável desses pacientes desenvolve DRC no início da vida devido a doenças renais congênitas, tais como uropatia obstrutiva e aplasia/hipoplasia/dislplasia, e uma outra percentagem significativa desses pacientes irá desenvolver falência renal em torno de 20 anos de idade. A melhor modalidade de tratamento para a doença renal crônica terminal (DRCT) é o transplante,

a. Unidade de Nefrologia Pediátrica do Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

b. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

Contribuição dos autores: Celina de Faria Rezende, André de Souza Alvarenga, Mariangela Cherchiglia, Maria Goretti Moreira Guimarães Penido contribuíram igualmente na concepção, desenho, aquisição, análise, interpretação dos dados, e na revisão crítica do estudo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse em relação ao estudo.

Correspondência:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido. E-mail: mariagorettipenido@yahoo.com.br

entretanto, a falta de recursos de cuidados de saúde e a alta mortalidade nos países em desenvolvimento limita a terapia de substituição renal e influencia a prevalência da doença. Neste escopo, esta revisão ilustra o espectro de complicações associadas à DRC em crianças e adolescentes. Esforços adicionais para definir a epidemiologia da DRC pediátrica em todo o mundo são necessários para melhor compreensão de toda a extensão do problema e do potencial impacto da intervenção.

Palavras chave: *doença renal crônica, criança, adolescente, progressão da doença renal crônica, epidemiologia, crescimento, qualidade de vida.*

INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano e o declínio de suas funções pode ser abrupto ou progressivo. No primeiro caso é chamada de lesão renal aguda e no segundo, a queda da função renal é insidiosa, declinando em tempo variável, até a perda completa desta função, sendo denominada doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica terminal (DRCT), respectivamente.

Essa queda progressiva do ritmo de filtração glomerular, observada na DRC, promove perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas, comprometendo essencialmente todos os outros órgãos do organismo. As repercussões são notórias não só na parte orgânica do paciente como também no seu psiquismo e no seu comportamento. Outro aspecto importante é a repercussão desta enfermidade no seio familiar, principalmente nas famílias de baixo nível socioeconômico e de diferentes padrões culturais. Essas famílias convivem com a dor e lutam com os mais diversificados fatores que podem agravar a já combalida renda familiar, como por exemplo, as constantes e necessárias visitas ambulatoriais, os repetidos exames de controle, a compra de medicamentos que nem sempre estão disponíveis gratuitamente, e a disponibilidade de um familiar para acompanhamento do paciente nas constantes atividades assistenciais.¹

Nas crianças e adolescentes esta enfermidade ainda compromete sobremaneira o crescimento e o desenvolvimento, representando uma redução significativa na esperança de vida ao nascer. Estes são alguns dos múltiplos problemas desses pacientes e de seus familiares que demandam assistência perma-

nente e global. Por estes vários motivos é importante reconhecer quem são os indivíduos que estão sob o risco de evoluir para a DRC objetivando obter o diagnóstico precoce e fazer a prevenção da progressão para perda completa da função renal.²

A DRC tem alta morbidade e mortalidade e sua incidência e prevalência vêm tomando proporções exponenciais. Ela tem curso prolongado, insidioso e geralmente é assintomática nos seus estágios iniciais. Está definida como a presença de alterações estruturais renais ou uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) menor do que 60mL/min/1,73m² durante um período maior ou igual a três meses, independentemente da causa ou da apresentação clínica específica.³ Estas alterações estruturais renais foram definidas como anormalidades patológicas ou marcadores de dano renal como albuminúria, anormalidades no sedimento urinário, desordens tubulares, anormalidades histológicas, história de transplante renal ou anormalidades estruturais em exames de imagem. Em 2012, a organização KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) organizou um grupo internacional para revisar e atualizar o NKF-KDOQI. O conceito de DRC permaneceu o mesmo em sua maioria, ou seja, “anormalidades da estrutura renal ou função presentes por mais de três meses, com implicações para saúde”, reconhecendo que nem todas as anormalidades são similarmente relacionadas ao prognóstico.⁴

A DRC é classificada em cinco estágios (*Tabela 1*) de acordo com a National Kidney Foundation Outcomes Quality Initiative (NKF-K / DOQI), sendo o estágio 1 a forma leve da doença e o estágio 5 a doença terminal.^{3,4}

Existe ainda a recomendação para a classificação da DRC baseada em sua causa e de acordo com a albuminúria.^{4,5} Acredita-se que essa nova classificação que inclui a albuminúria poderá caracterizar melhor o prognóstico dos pacientes. No entanto, pode ser prematura a inclusão da causa da DRC na classificação (*Tabela 2*).

O paciente em estágio avançado de DRC tem expectativa de vida reduzida, aumento dos riscos de doença cardiovascular, restrição dietética importante e uso de grande número de medicamentos, o que piora consideravelmente sua qualidade de vida. Este paciente frequentemente evolui para a perda completa da função renal necessitando de terapia renal substitutiva (TRS) para sobreviver. Pacientes

em TRS têm menor sobrevivência do que seus iguais na população geral.⁶ A mortalidade é influenciada por fatores individuais como idade, causa primária da DRC, comorbidades e fatores referentes à utilização de serviços de saúde, como referenciamento tardio ao nefrologista, uso de acesso vascular temporário e internações.⁶ A taxa de mortalidade para as crianças com falência renal submetidas à diálise foi 30 a 150 vezes maior do que aquela da população geral da mesma idade e gênero. Konstantyner et al avaliaram diversos Centros de Diálise no Brasil e estimaram que existiam 1.283 pacientes pediátricos em TRS com uma prevalência de 20 casos por milhão e incidência de 6,6 por milhão de habitantes. Os autores encontraram também uma enorme diferença entre

as regiões do país, tanto em relação ao perfil da população, como ao tipo e qualidade de tratamento ofertado.⁷

O crescimento progressivo da incidência da DRCT e a necessidade de iniciar TRS cada vez mais precocemente têm sido um fator de preocupação dos órgãos governamentais, tanto pela alto índice de mortalidade, como pelo custo elevado do tratamento para os cofres públicos. Este dado enfatiza a necessidade de articulação de programas de prevenção de DRC cada vez mais eficazes, direcionados às unidades básicas de saúde, visando o atendimento e acompanhamento direto aos indivíduos que manifestam alguma alteração clínica, identificados como potenciais pacientes renais crônicos. Segundo Bastos

Tabela 1. Taxa de filtração glomerular e classificação da DRC

Estágio da DRC	TFG (mL/min/1,73m²)	Descrição
1	≥ 90	Normal ou elevado
2	60 a 89	Levemente reduzido
3a	45 a 59	Leve/moderadamente reduzido
3b	30 a 44	Moderado/severamente reduzido
4	15 a 29	Severamente reduzido
5	< 15	Falência renal

Modificado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 3:S1-S150.*

Tabela 2. Categorias de albuminúria na DRC

Categoria	Albuminúria de 24 horas	Relação albumina/creatinina	Descrição
A1	< 30mg	< 30mg/g	Normal a moderadamente elevada
A2	30 a 300mg	30 a 300mg/g	Moderadamente elevada
A3	> 300mg	> 300mg/g	Severamente elevada

Modificado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 3:S1-S150.*

& Kirsztajn, o diagnóstico precoce e o encaminhamento imediato para o nefrologista são etapas essenciais no manuseio desses pacientes. Possibilitam a educação pré-diálise e a implementação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os estágios mais avançados, assim como diminuem a morbidade e mortalidade iniciais.⁸

O início do tratamento dialítico se faz necessário quando a doença compromete cerca de 90% ou mais do funcionamento renal, desencadeando sintomas de uremia e/ou outras alterações clínicas e laboratoriais graves que o tratamento com dieta ou medicamentos não são suficientes para resolver. As modalidades da TRS disponíveis são a hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e o transplante renal (Tx). Para iniciar o tratamento hemodialítico, o paciente deverá ser submetido a um procedimento cirúrgico para implante de cateter ou confecção de fístula arteriovenosa. Este tratamento acontece geralmente três vezes por semana, com a duração média de quatro horas. Para a DP faz-se necessário o implante de cateter abdominal. Este tratamento é diário e realizado no domicílio do paciente. Esta modalidade dialítica é indicada principalmente para os pacientes que possuem um cuidador e para os lactentes e crianças com peso abaixo de 10 kg. O Tx é um procedimento cirúrgico onde um rim saudável de uma pessoa viva ou falecida, compatível clinicamente com o paciente, é implantado em um doente renal crônico terminal. Este procedimento é considerado a melhor alternativa de substituição da função renal para os pacientes pediátricos e é um tratamento e não a cura.

Conforme supracitado, a TRS modifica sobremaneira a vida do paciente e sua rotina se transforma levando a alterações comportamentais e familiares. A aceitação e a disponibilidade do indivíduo para esse tipo de tratamento são essenciais. Fístula, cateter e/ou a cicatriz do transplante podem ser fatores que o fazem se sentir estigmatizado, com mudanças em sua aparência, causando alterações psicológicas. Dessa maneira, a DRC é uma doença complexa que exige múltiplas abordagens na sua condução clínica. Faz-se necessário uma melhor preparação do paciente antes e após o início da TRS e o modelo de atendimento multidisciplinar, abrangente e organizado, parece ser a melhor forma de tratar esta enfermidade.

DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Epidemiologia

Diferente da população adulta com DRC, pouco se sabe sobre a epidemiologia dessa enfermidade na população pediátrica.⁹⁻¹¹ Lamentavelmente, a maioria dos dados ainda é subestimado porque o registro só é realizado quando o indivíduo já necessita de tratamento dialítico. Assim, a maioria dos dados epidemiológicos existentes sobre DRC em crianças e adolescentes estão concentrados principalmente em informações daqueles pacientes em TRS, que representam apenas uma parte da população pediátrica com esta enfermidade. Um considerável número desses pacientes chegará a DRCT apenas na idade adulta.^{9,11,12}

Embora alguns registros de DRC pediátrica estejam começando a surgir na literatura, apenas alguns relatórios sobre sua epidemiologia nos estágios 2 a 5 estão disponíveis, especialmente em países considerados em desenvolvimento. Para estes países, a maioria dos dados são obtidos a partir de relatórios dos principais centros de referência de atendimento terciário. Entretanto, a qualidade destes dados é variável.^{9,11,13}

As sociedades europeias de nefrologia pediátrica têm fornecido dados sobre os estágios iniciais da DRC.^{9,13,14-17} Sua incidência foi de 11 a 12 por milhão da população da mesma idade (pmpi) para DRC estágios 3 a 5, e 8 pmpi para DRC estágios 4 a 5. Enquanto na França foi observado um aumento na incidência desde os anos 1970, isto não foi encontrado na Suécia.^{15,18} A prevalência variou de 55 a 60 para 70 a 75 pmpi na Espanha e Itália, dependendo da definição clínica de DRC que estava sendo utilizados em cada estudo. Outra descoberta consistente foi a predominância do sexo masculino (relação masculino / feminino entre 1,3 a 2,0) que reflete, em particular, a maior incidência de CAKUT em meninos do que em meninas.¹² Outro fator que afeta a epidemiologia da DRC é a raça. Na América do Norte a incidência de DRC é duas a três vezes maior em crianças afro-americanas em comparação com crianças caucasianas, independentemente do sexo.¹⁹

Um estudo sobre epidemiologia de DRC realizado em países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Uruguai e Venezuela)

mostrou uma variação ampla na incidência, sendo de 2,8 a 15,8 casos novos de pmipi.²⁰ No Chile, uma pesquisa nacional estimou uma incidência de DRC de 5,7 pmipi e uma prevalência de 42,5 pmipi em crianças com idade inferior a 18 anos.²¹ Metade desses pacientes estavam em tratamento conservador e os demais estavam em TRS.

Considerando o Oriente Médio e o Sudeste Asiático, encontrou-se uma incidência média de DRC em crianças e adolescentes de 0 a 15 anos, de 38 pmipi, num centro de referência do Kuwait. A prevalência aumentou de 188 em 1996 para 329 pmipi em 2003. A diferença marcante da incidência de DRC entre as crianças kuwaitianas e não kuwaitianas sugere a presença de fatores genéticos e hereditários.²² Nas crianças da Jordânia observou-se uma incidência de 11 pmipi e uma prevalência de 51 pmipi.²³ Dois relatórios do Vietnã mostraram uma incidência anual de hospitalização de crianças por DRC de 5 pmipi, e a maioria dos pacientes já tinham atingido a DRCT.^{24,25}

Estudo feito em um centro único na África mostrou uma incidência muito baixa de DRC, estimada em 3 pmip na Nigéria e que não oferecia TRS pediátrica, e de 1 a 2 pmipi na África do Sul.^{26,27}

Peco-Antic' et al, em 2012, mostraram os resultados do Registro Pediátrico de Doença Renal Crônica da Sérvia (SPRECKID). Os autores avaliaram 336 crianças (211 masculinos e 125 femininos) com mediana de idade de nove anos e de acompanhamento de quatro anos. A mediana da incidência anual de DRC nos estádios de 2 a 5 foi 14,3 por milhão de população da mesma faixa etária (pmip.), enquanto que DRC nos estádios de 2 a 4 ou DRC 5 foram 9,1 e 5,7 pmip, respectivamente. A mediana da prevalência da DRC nos estádios de 2 a 5 foi 96,1 pmip, 52,8 pmip para a DRC nos estádios de 2 a 4, e 62,2 pmip para DRC 5.¹¹

Cerca de 80% de TRS em crianças e adolescentes são realizadas na Europa, Japão e América do Norte, países considerados de primeiro mundo.² Considerando este fato, o impacto real da DRC pediátrica nos países em desenvolvimento está longe de ser esclarecido, especialmente nos países onde a alocação de recursos de saúde para a TRS é inadequada ou não está disponível, e as crianças afetadas pela DRC morrem com frequência.²⁸⁻³¹

Epidemiologia DRCT

Dados sobre a incidência e prevalência da DRCT na população pediátrica são muito variados nos diversos países. Aproximadamente 80% dos pacientes em TRS em todo o mundo vivem na Europa, Japão ou América do Norte, onde todas as crianças com esta enfermidade têm acesso à TRS. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento, os poucos recursos humanos, a falta de treinamento e os limitados cuidados de saúde para os pacientes com DRC e DRCT resultam em racionamento ou mesmo a falta da TRS.

Estudos mostraram que em 2008 a mediana de incidência de TRS em crianças com menos de 20 anos era 9 pmip, variando de menos de 4 na Rússia até 18 pmip na Nova Zelândia. A incidência de TRS foi 9,5 pmarp em 11 países da Europa Ocidental e na Austrália em comparação com 15,5 nos Estados Unidos.³²⁻³⁴ Comparando com pacientes adultos, a incidência de TRS variou de 100 a 150 na Europa e na Austrália e 300 a 350 no Japão e nos Estados Unidos no mesmo ano, respectivamente.³²

Em todos os registros, a incidência foi maior em adolescentes. Esta incidência foi duas vezes maior nos Estados Unidos do que na Europa Ocidental em pacientes de 15 a 19 anos (30,6 vs 15,3) e também foi maior na faixa etária de 0 a 14 anos (10,5 vs 6,5). Essa diferença pode ser parcialmente explicada pelo momento em que foi iniciada a TRS (média de TFG de 10,4 ml / min / 1,73 m² na Europa vs média de 11,3 a 13,6 ml / min / 1,73 m² nos Estados Unidos).³⁵⁻³⁶ A incidência na Malásia foi comparável à Europa, sugerindo um bom acesso à TRS, apesar de ser um país que tem um programa de diálise público e financiado pelo governo.³⁷ Relatos anteriores de países que oferecem TRS mostraram que as taxas de incidência variaram de 6,5 pmip no Brasil no final dos anos 80 para 17 pmip no Kuwait no período 1995-2002.³⁸⁻³⁹

Em 2015, Konstantyner et al mostram que no Brasil a incidência de DRC em crianças e adolescentes em tratamento dialítico foi 6,6 casos pmip em 2012. A região sul se destacou apresentando a maior taxa de novos casos pediátricos sob essa terapia: 11,0 casos pmip; e a região nordeste apresentou a menor taxa: 3,8 pmip.⁷ Os autores concluíram que a incidência de DRCT pediátrica em tratamento dialítico no Brasil foi similar àquelas incidências mais baixas relatadas na literatura¹² e relacionaram este

achado com a grande diversidade socioeconômica e o nível do índice de desenvolvimento humano das diversas regiões do país, o que poderia favorecer o subdiagnóstico da DRC e DRCT.⁷ Em países em desenvolvimento, onde a TRS não é acessível a todos, as taxas de incidência são extremamente baixas (<1 pmip em Bangladesh e Nepal).¹²

Com relação à prevalência de crianças em TRS em 2008, esta foi de 65 pmip na Austrália, Canadá, Malásia e Europa Ocidental. A Finlândia foi exceção, pois a incidência de DRCT em crianças devido à síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês elevou a prevalência de TRS. A maior prevalência foi observada nos Estados Unidos (85 pmip), enquanto o Japão teve a menor prevalência (34 pmip). Estudo realizado no Brasil mostrou que durante o ano de 2012 a prevalência de pacientes pediátricos com DRCT em diálise crônica foi 20,0 casos pmip e a região sul apresentou a maior prevalência de pacientes sob esta terapia.⁷

Incidência e prevalência de DRCT também difere de acordo com a raça. O USRDS em 2010 mostrou que crianças afro-americanas tiveram uma incidência quase duas vezes maior de DRCT do que crianças brancas.³² Na Austrália e Nova Zelândia, a doença renal é mais comum em Maori, nas ilhas do

Pacífico e na população indígena australiana do que naquela não indígenas, embora, a diferença de incidência de DRCT seja principalmente entre aqueles com idade superior a 15 anos.⁴⁰ No Reino Unido, em 2008, a prevalência e a incidência de TRS em crianças oriundas da população do sul da Ásia foram 2,5 e 1,5 vezes maiores do que aquela da população branca com idade de 0 a 15 anos.⁴¹

Classificação

A classificação da DRC é internacionalmente reconhecida para adultos e crianças maiores de dois anos (*Tabelas 1 e 2*). No entanto, em menores de dois anos, ela não se aplica, devido a grande variação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) demonstrada na *Tabela 3*. De acordo com o KDIGO, em crianças menores de dois anos, a classificação deveria ser baseada em: TFG normal, TFG moderada ou severa redução da TFG. Os pacientes com alterações maiores que um desvio padrão para a idade na TFG devem ser monitorados periodicamente. Para ajustes de drogas, pacientes com alterações maiores que um e menor que dois desvios padrão são classificados como redução moderada da TFG e maior que dois desvios padrão classificados como apresentando redução severa.⁴ (*Tabela 2*)

Tabela 3. Taxa de Filtração Glomerular em recém-nascidos, crianças e adolescentes

Idade	TFG \pm DP (mL/min/1,73m ²)
29-34 semanas IG semana idade pós-natal	15,3 \pm 5,6
29-34 semanas IG 2-8 semanas idade pós-natal	28,7 \pm 13,8
29-34 semanas IG >8 semanas idade pós-natal	51,4
1 semana, termo, sexos masculino e feminino	41 \pm 15
2-8 semanas, termo, sexos masculino e feminino	66 \pm 25
>8 semanas, termo, sexos masculino e feminino	96 \pm 22
2-12 anos sexos masculino e feminino	133 \pm 27
13-21 anos, sexo masculino	140 \pm 30
13-21 anos, sexo feminino	126 \pm 22

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; IG: idade gestacional; DP: desvio padrão.

Modificado de Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1ª ed. Saint Louis: Mosby; 2008.

Algumas definições de DRC para adultos não se aplicam para crianças, como por exemplo: a duração da doença por tempo maior que três meses não se aplica para recém nascidos ou lactentes com três meses ou menos; o critério de TFG menor que 60mL/min/1,73m² não se aplica para crianças menores de dois anos, nas quais deverá ser avaliada pelos valores de referência de acordo com faixa etária (Tabela 3); a dosagem de proteinúria e albuminúria acima da referência pela faixa etária poderá substituir o valor maior ou igual a 30mg/24horas, utilizado em adultos. Em geral, espera-se que neonatos e lactentes jovens tenham uma proteinúria glomerular e tubular maior devido a imaturidade tubular proximal (Tabela 2); e as anormalidades eletrolíticas e da creatinina sérica deverão ser definidas de acordo com os valores aceitos para a faixa etária correspondente.

A TFG é o método mais comum e seguro para mensurar a função renal. Ela pode ser quantificada através da depuração de uma substância plasmática, que pode ser exógena ou endógena. A substância deve ser apenas filtrada e não reabsorvida, secretada, sintetizada ou metabolizada pelo rim. A inulina é considerada o padrão ouro para o cálculo da TFG, pois possui todas as características acima citadas. O iohexol ou a cistatina C também são substâncias utilizadas. Na prática, esses métodos são caros e trabalhosos, e o mais utilizado envolve a dosagem de creatinina sérica, substância derivada de um aminoácido produzido no músculo. A produção de creatinina diária é relativamente constante. No entanto, não é um método ideal para o cálculo da TFG. As principais desvantagens do uso da creatinina constituem na sua variação com sexo, idade e massa muscular. Além disso, 10% da sua eliminação é feita por meio de secreção tubular, o que normalmente superestima a função renal. Para cálculo da sua depuração, multiplica-se a concentração urinária pela taxa de fluxo urinário e divide-se o produto pela concentração plasmática do soluto. Para facilitar esse cálculo, foram desenvolvidas fórmulas para estimar a depuração de creatinina. Para crianças e adolescentes utilizava-se a fórmula de Schwartz, desenvolvida em meados de 1970:⁴²⁻⁴⁴

$TFG = (\text{constante } K \times \text{estatura}) / \text{creatinina sérica}$, sendo estatura em centímetros, creatinina em mg/dl e a constante $K=0,33$ para pré-termos; $K=0,45$ para ≤ 1 ano e $K=0,55$ para crianças de um a 12 anos. Após revisão em 2009 pelos mesmos autores,

verificou-se que essa fórmula superestimava a depuração de creatinina, sendo criado uma nova:⁴⁵ $TFG = (0,413 \times \text{estatura}) / \text{creatinina}$, sendo estatura em centímetros e creatinina em mg/dl. Essa nova fórmula foi validada apenas para maiores de um ano, portanto, em menores de um ano ainda se utiliza a fórmula original. De acordo com o KDIGO, a TFG deve ser avaliada no mínimo anualmente em pacientes com DRC ou com maior frequência em indivíduos com maior risco de progressão.⁴

Etiologia

Diferente dos adultos, nos quais o diabetes mellitus e a hipertensão arterial são responsáveis pela maioria das DRC, nas crianças as causas congênitas são responsáveis pela maioria de todos os casos de disfunção renal. No entanto, enquanto esta é a etiologia mais comum em crianças em países desenvolvidos, onde a DRC é diagnosticada em estágios precoces, as causas adquiridas ou infecciosas predominam nos países em desenvolvimento, onde os pacientes são encaminhados nos estágios tardios da DRC.²⁸ No relatório anual de 2008 do NAPRTCS, as causas congênitas, incluindo anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT) (48%) e as nefropatias hereditárias (10%), foram as causas mais comuns de DRC nas crianças. As glomerulonefrites foram responsáveis por 14% dos casos.⁴⁶ A distribuição das causas de DRC variou conforme a idade: CAKUT predominou em pacientes mais jovens e a glomerulonefrite foi a principal causa em crianças acima de 12 anos de idade. As causas de DRC também variam entre as raças, por exemplo, a glomerulosclerose segmentar e focal, a principal causa de doença glomerular, foi três vezes mais comum em negros do que em brancos (19% vs 6%) e especialmente entre adolescentes negros (35%).⁴⁶

Distribuição bastante semelhante de causas de DRC em crianças foram relatadas na Europa em registros italianos e belgas.^{9,16} As proporções de CAKUT (58-59%) e as nefropatias hereditárias (15-19%) foram ligeiramente superiores, enquanto a proporção de glomerulonefrite foi menor (5-7%) do que na base de dados do NAPRTCS, possivelmente consequência da diferença na distribuição racial.^{9,16}

Nos países não desenvolvidos ou em desenvolvimento é difícil estimar as causas de DRC em crianças devido à escassez de registros e pesquisas na-

cionais. Na Turquia e em outros países do Oriente Médio, o CAKUT é a principal causa de DRC (47-62%) com clara predominância de uropatias, seguido das nefropatias hereditárias (17 a 30%).^{17,22,23,47} Vale ressaltar que a bexiga neurogênica continua sendo causa importante de DRC pediátrica na Turquia (15%), enquanto que representa apenas cerca de 4% na Itália e na Bélgica. Estes percentuais provavelmente refletem o atraso no diagnóstico urológico e no tratamento dessa enfermidade no referido local. Além disso, a maior proporção de doenças genéticas encontradas no Oriente Médio em comparação com aquela encontrada na Europa, poderia ser explicada pela maior prevalência de casamentos consanguíneos. A glomerulonefrite crônica é a principal causa descrita de DRC em vários estudos da Índia, Sudeste Asiático, América Latina e Caribe, e da África, com uma prevalência de 30 a 60%.^{20,24-27,48-50} Tais proporções elevadas de glomerulonefrites podem estar relacionadas à alta prevalência de infecções bacterianas, virais e parasitárias que comumente acometem os rins em países em desenvolvimento, bem como o referenciamento tardio dos pacientes aos centros especializados.

No registro *United States Renal Data System* (URDS) os transtornos congênitos (CAKUT e nefropatias hereditárias) foram as etiologias mais comuns no grupo de pacientes mais jovem com DRCT, enquanto que a proporção de doenças adquiridas aumentaram progressivamente com a idade.³² De uma maneira geral, as doenças do CAKUT são as principais causas, representando 34-43% dos casos pediátricos de DRCT na Europa, Japão, Austrália e Nova Zelândia.^{33,34,41,51} Em 2008, a proporção de DRCT causada por glomerulonefrite foi menor na Europa, de acordo com o registro ESPN/ERA-EDTA (15%), em comparação com um estudo japonês (22%) e com o ANZDATA que é o Registro de Diálise e Transplante da Austrália e Nova Zelândia (29%). O ANZDATA registrou um declínio de glomerulonefrite como causa de DRCT ao longo do tempo. Entretanto, isso pode ser devido à distribuição etária dos pacientes, com um menor número deles mais jovens sendo tratados para DRCT, naquele momento. Houve ainda declínio na proporção de DRCT causada por nefropatia do refluxo, enquanto que a uropatia obstrutiva e a hipodisplasia renal estavam aumentadas.⁵² Esta tendência pode ser explicada por uma mudança na

maneira de reportar os diagnósticos primários, uma vez que a proporção da combinação de hipodisplasia e nefropatia do refluxo permaneceu estável ao longo dos últimos 30 anos.

As causas menos comuns de DRC em crianças e adolescentes incluem microangiopatias trombóticas (principalmente síndrome urêmica hemolítica atípica), nefrolitíase / nefrocalcinose, tumor de Wilms, doenças infecciosas e intersticiais e outras.⁵³ No entanto, reduções nos números de néfrons observadas em recém-nascidos de baixo peso e pequeno para a idade gestacional estão agora emergindo como fatores predisponentes importantes à DRC e representarão uma questão importante para os nefrologistas, considerando que o número de crianças prematuras continua a crescer.⁵⁴⁻⁵⁷ Essas condições, juntamente com a obesidade pediátrica crescente estão destinadas a alterar significativamente a ordem das causas da DRC.^{58,59}

Progressão da DRC

A progressão da DRC é variável. Ela depende da doença subjacente, da gravidade da lesão inicial, e da presença de fatores de risco adicionais. Dados do NAPRTCS, que incluiu mais de 4.000 crianças com DRC nos estádios 2 a 4, mostraram uma taxa de progressão para DRCT de 17% em um ano e 39% em 3 anos após inclusão no registro, com mediana de tempo de evolução para DRCT de 4,5 anos.^{19,60} Este projeto mostrou ainda, que a taxa de progressão da doença foi inversamente proporcional aos valores da TFG basal. No projeto Italkid, a incidência de TRS foi 7,3 por ano por 100 pacientes com DRC e o risco de DRCT foi 68% na idade de 20 anos.⁹

A progressão da DRC é influenciada por uma variedade de fatores de risco. Alguns destes fatores de progressão são modificáveis e outros não modificáveis. A obesidade, hipertensão e proteinúria podem ser modificáveis,⁶¹⁻⁶³ enquanto outros, incluindo genética, raça, idade e sexo, não são. As crianças com doenças congênitas progridem mais lentamente para DRC do que aquelas com glomerulonefrites. Assim, existe uma proporção relativamente reduzida de pacientes com hipodisplasia renal e uropatias na população pediátrica que está em TRS, pois a maioria está nos estádios menos avançados da DRC. Além disso, a taxa de progressão da DRC é geralmente maior durante a puberdade^{9,64} e os potenciais mecanismos incluem uma pressão arterial mais ele-

vada, desequilíbrio entre a massa residual de nefrons e as exigências da filtração glomerular durante esse período de rápida mudança no tamanho do corpo, assim como as alterações da fisiologia endócrina.

Baixo peso ao nascer está associado a um menor número de néfrons, o que pode favorecer o desenvolvimento de hipertensão arterial e DRC na vida adulta.⁶⁵ Embora tenha sido estabelecido que muitas minorias étnicas sofrem uma maior incidência de DRCT em comparação com população branca,^{32,41} as evidências até o momento não mostraram que estas diferenças étnicas interferem nas taxas de progressão da DRC em crianças. Possíveis fatores de confusão, como o acesso desigual ao cuidado da saúde, são difíceis de avaliar. Por fim, a predisposição genética pode influenciar a taxa de progressão para DRC. Vários estudos de associações genômicas recentes identificaram loci genéticos que se relacionam com susceptibilidade para DRC e progressão em adultos.⁶⁶

Hipertensão e proteinúria são os principais fatores de risco para progressão da DRC em adultos e crianças.^{61,67} A hipertensão arterial está presente em 50% das crianças com DRC e a hipertensão mascarada, ou seja, pressão sanguínea ambulatoria normal, mas ocasionalmente elevada, está frequentemente presente.^{68,69} O estudo ESCAPE mostrou que o controle estrito da pressão arterial abaixo do percentil 50 retarda a progressão da DRC em pacientes pediátricos durante os cinco anos de seguimento.⁷⁰ Ainda, mostrou que a resposta antiproteinúrica inicial no tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina foi preditivo de sobrevida renal, apesar da ocorrência de proteinúria em metade dos pacientes.⁷⁰

Existe clara evidência que obesidade em adultos está associada ao risco de progressão da doença renal.⁷¹ Associação semelhante também foi documentada em crianças obesas.⁷²⁻⁷⁴ Outros fatores potencialmente envolvidos na progressão da DRC em pacientes adultos e que podem estar presentes em pacientes pediátricos com DRC incluem: acidose metabólica, anemia, alterações da homeostase de cálcio e fósforo, inflamação crônica e fatores metabólicos, tais como diabetes, hiperuricemia, dislipidemia, e tabagismo.⁷⁵⁻⁷⁹ Dados retrospectivos pediátricos sugerem que muitos fatores como anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia podem estar associadas a progressão da DRC,

preconizando a adoção de medidas para preservar a função renal.⁸⁰ Estes dados estão sendo confirmados em uma coorte prospectiva (CKiD: Chronic Kidney Disease in Children Study) sobre DRC pediátrica.⁸¹

O risco de progressão para DRCT na infância é inversamente proporcional aos valores da depuração da creatinina basal^{9,82}, independentemente da doença renal subjacente ou da presença de fatores de risco adicionais. Além disso, independentemente do estágio inicial da DRC, a puberdade parece ser um momento crítico para esses pacientes, uma vez que um declínio acentuado da função renal vai acontecer durante a puberdade e durante o período pós-puberdade imediato.^{9,83} Especula-se que esse padrão de progressão da DRC poderia ser atribuído a um mecanismo fisiopatológico específico do adolescente, possivelmente relacionado com hormônios sexuais e/ou o desequilíbrio entre a massa residual de néfrons e o rápido crescimento do corpo. A administração precoce (pré-diálise) do hormônio do crescimento humano recombinante (GH) melhorará a velocidade da altura, permitindo a recuperação do crescimento e aumentará a altura final do adulto.⁸⁴ Embora o transplante renal corrija os distúrbios metabólicos e endócrinos associados à DRC, ele não corrige totalmente os distúrbios do crescimento, e o crescimento pós-transplante é geralmente limitado. Dados obtidos pelo NAPRTCS também demonstraram que os pacientes com DRC cuja albumina sérica basal estava abaixo de 4g/dl, fósforo acima de 5,5 mg/dl, cálcio abaixo de 9,5 mg/dl, ureia sanguínea acima de 20 mg/dl, ou hematócrito abaixo de 33% tiveram um risco significativamente maior de chegar a DRCT ($p < 0,001$).⁸²

Impacto da Doença Renal Crônica na Criança e no Adolescente

A DRC é uma enfermidade devastadora e está associada à mortalidade e à morbidade cardiovascular. Alguns problemas específicos dessa doença ocorrem na criança e no adolescente como o retardo do crescimento, alterações nutricionais e o desajuste psicossocial, que impactam consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes.⁸⁵⁻⁸⁷ Crianças e adolescentes com DRC requerem atendimento especial pois, esta população está no período fundamental para o desenvolvimento físico e mental, e conforme já mencionado, pode haver desordens na regulação do metabolismo mineral e ósseo, compro-

metendo a estrutura e o crescimento dos ossos.^{12,88} Pode ainda, também, favorecer calcificações cardiovasculares e eventos cardiovasculares, que são a principal causa de óbito.¹² Atualmente, crianças e adolescentes em tratamento dialítico não morrem mais de falência renal, mas sim de doenças cardiovasculares (DCV), que representam cerca de 30% de todas as mortes.⁸⁹ Os fatores de risco para DCV começam cedo no curso do declínio da função renal. Inicialmente há adaptações cardíacas e vasculares, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) para manter a homeostasia hemodinâmica. Progressivamente, aqueles fatores de risco cumulativos relacionados à uremia vão favorecer a calcificação vascular progressiva, rigidez vascular, insuficiência ventricular esquerda e até mesmo morte súbita.

As alterações minerais, tipicamente caracterizadas por altos níveis séricos de fosfato e PTH, e baixos níveis de cálcio e vitamina D, são parte do espectro da doença mineral e óssea da DRC, e também estão associadas ao desenvolvimento de calcificação vascular.^{90,91} Em resposta ao aumento dos níveis séricos de cálcio e fosfato, as células musculares lisas vasculares (CMLVs) podem sofrer apoptose e diferenciação osteocondrocítica, e podem liberar pequenas vesículas que formam um nidus para a deposição de fosfato de cálcio sob a forma de hidroxiapatita, processo semelhante à calcificação óssea.⁹² Estudo demonstrou calcificação na parede de vasos de crianças com DRC estádios 4 e 5 pré-diálise. Estas calcificações pioraram progressivamente nos pacientes em diálise e se correlacionaram fortemente com o tempo de diálise, e níveis séricos de fosfato e de cálcio.⁹¹ Estudos clínicos em crianças mostraram consistente associação entre o tempo em diálise e deterioração vascular.^{91,92} Espessamento da parede do vaso e rigidez e calcificação da artéria coronária têm sido associados a níveis elevados de fosfato e PTH, bem como, às doses de quelantes de fósforo a base de cálcio e doses de vitamina D.^{93,94}

Fatores de risco não urêmicos como a dislipidemia também podem causar alterações na microarquitetura óssea e defeitos na mineralização, já no estágio 2 da DRC. A deficiência na mineralização óssea foi observada em mais de 90% das crianças em diálise, em comparação com apenas 3% de pacientes adultos em diálise.⁹⁵ A redução da densidade mineral óssea estava associada ao risco de fraturas e as crianças com DRC tiveram risco de fratura 2 a

3 vezes maior quando comparadas aos seus pares saudáveis.⁹⁶ O único fator importante de proteção da saúde óssea desses pacientes foi o tratamento com quelantes de fosfato, independente do PTH, vitamina D, FGF23, níveis de fosfato, e atividade física. O risco de fratura foi 63% menor naqueles em uso de doses adequadas de quelantes de fósforo.⁹⁶

Várias questões relativas à fatores de risco subjacentes e o tratamento da DCV em crianças com DRC permanecem sem resposta e as opções de tratamento necessitam ser cuidadosamente avaliadas em ensaios randomizados. Quelantes de fosfato a base de cálcio e aqueles isentos de cálcio são rotineiramente prescritos para hiperfosfatemia. A capacidade desses quelantes para baixar o fosfato sérico é comparável,^{97,98} mas seus efeitos em longo prazo sobre a saúde óssea e cardiovascular requerem mais estudos. Os análogos da vitamina D são usados rotineiramente para prevenir e tratar o hiperparatiroidismo. Os efeitos destes análogos no osso têm sido demonstrados em múltiplos estudos, mas poucos dados sobre crescimento, deformidades ósseas, e risco de fraturas, estão disponíveis.⁹⁹ Dois estudos prospectivos multicêntricos com crianças e adolescentes sobre DRC e diálise (Estudo da Doença Renal Crônica em Crianças (CKiD) e Estudo das Comorbidades Cardiovasculares em crianças com DRC estão atualmente em andamento e irão ajudar a definir melhor os fatores de risco de progressão da DRC.¹⁰⁰

O déficit de crescimento é a complicação mais visível da DRC e é exclusivo das crianças e adolescentes. O significado clínico da baixa estatura em pacientes pediátricos com DRC é importante devido sua associação com um maior risco de hospitalização e de morte durante a infância. Além disso, há redução da qualidade de vida em muitos adultos com baixa estatura, os quais tiveram o diagnóstico de DRC quando eram criança.^{101,102} A prevalência de déficit de crescimento em pacientes pediátricos com DRC em tratamento conservador foi descrito anteriormente no relatório do registro da *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) no período de 1994 a 2007, nos quais a altura de mais de um terço dos pacientes estava abaixo do terceiro percentil.¹⁰³ Estudo feito em 2014 com 800 crianças com DRC (mediana da taxa de filtração glomerular estimada (eRFG) = 50 ml / min / 1,73 m²) incluído no estudo CKiD

revelou uma redução da prevalência de déficit de crescimento, uma vez que apenas 12% dos pacientes apresentaram estatura baixa severa. Curiosamente, este estudo também demonstrou que para cada redução de 10 ml/min/1,73m² na eTFG houve uma diminuição na média da altura de 0,14 desvio padrão.¹⁰⁴ Vários registros forneceram evidência de que o atraso do crescimento é altamente prevalente no início do tratamento diálítico. O NAPRTCS de 2011 mostrou uma média do desvio padrão da altura igual a -1,60, sendo que aqueles menores de 2 anos eram os mais afetados: -2,59.¹⁰⁵ Do mesmo modo, o *International Pediatric Dialysis Network* demonstrou uma média do desvio padrão da altura igual a -2,25 na sua coorte com 2.800 crianças que haviam iniciado tratamento com diálise peritoneal crônica. No entanto, a estatura dos pacientes na época do transplante de acordo com o NAPRTCS melhorou substancialmente ao longo do tempo, com uma média do desvio padrão da altura igual a -2,4 em 1987 para -1,17 em 2013. A altura final dos transplantados também aumentou de uma média de -1,93 na coorte de 1987 a 1991 para -0,89 na coorte de 2007 a 2013.¹⁰⁶

Embora inúmeros fatores de risco não modificáveis contribuam para o déficit de crescimento (história anormal ao nascimento e desordens síndrômicas), o manejo agressivo e adequado daqueles fatores potencialmente modificáveis pode favorecer um bom resultado. Inadequada ingestão de calorias e proteínas pode imprimir importantes efeitos adversos no crescimento e desenvolvimento, especialmente em lactentes com DRC severa, nos quais a perda de altura pode ser maior do que 2 desvios padrão nos primeiros 6 meses de vida, quando o crescimento é acelerado.¹⁰⁷ A má nutrição pode ser o resultado de um paladar alterado, de níveis elevados de citocinas que afetam a saciedade, de possível refluxo gastro-esofágico, e de aumento na pressão intra-abdominal que acompanha a diálise peritoneal.¹⁰⁸

Distúrbios no eixo hormônio de crescimento - factor de crescimento insulina-1 (IGF-1) também contribuem para a gênese do crescimento reduzido associado à DRC.¹⁰⁹ O tratamento com hormônio de crescimento estaria indicado para pacientes com déficit de crescimento e DRC e com potencial para crescer, quando importante déficit persiste após correção das anormalidades metabólicas e institui-

ção de dieta adequada.¹¹⁰ Entretanto, apenas 23% dos pacientes com DRC e significativa falência do crescimento recebem o hormônio de crescimento.¹¹¹ Este fato destaca a necessidade de identificação e de superação de uma variedade de barreiras de tratamentos.¹¹² Protocolos que sustentam hemodiálise diária (6 dias na semana) e hemodiálise e/ou hemodiafiltração demonstraram que este tipo de tratamento tem induzido o crescimento substancial em um pequeno número de crianças que eram resistentes ao hormônio de crescimento, enquanto recebiam tratamento convencional de diálise.¹¹³

A hipertensão arterial (HA) pode estar presente desde os estágios iniciais da DRC e sua prevalência aumenta à medida que a TFG diminui progressivamente.^{68,114} O grupo de estudo *Chronic Kidney Disease in Children* (CKiD) mostrou que a HA estava presente em 54% dos participantes no momento do recrutamento. Mostrou ainda que 48% dessas crianças e adolescentes apresentavam níveis elevados de pressão arterial (PA), apesar do uso de medicamentos anti-hipertensivos, que raramente incluíam inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA). Quando a PA foi medida com um monitoramento ambulatorial de 24 horas (MAPA), as crianças com DRC e HA apresentaram maior variabilidade sistólica e diastólica e menor variabilidade da frequência cardíaca em comparação com crianças sem HA com DRC. Esses fatores representam precursores potenciais de morbidade cardiovascular em adultos.⁶⁹ Além disso, 38% da coorte da DRC apresentavam HA mascarada (pressão normal no consultório, mas pressão arterial elevada no ambulatório), que é outro fator de risco conhecido para a HVE.^{68,69} Estudos realizados em adultos demonstraram claramente que um controle eficaz da PA reduz não apenas a morbidade e mortalidade cardiovascular, mas também a taxa de progressão da DRC.^{69,114-116} O efeito renoprotetor dos ISRAA, especialmente para pacientes com DRC e proteinúria é inquestionável.¹¹⁶ O estudo ESCAPE com 385 crianças com DRC mostrou que os os pacientes com rigoroso controle da PA (PA < 50º percentil) tiveram uma redução de 35% no risco relativo de evoluir para uma TFG de 50% ou para DRCT quando comparados com o grupo de pacientes com controle convencional da PA (PA percentil 50-90).^{70,115}

A acidose metabólica resulta em diminuição

da estatura e no aumento do catabolismo proteico. Deve ser tratada agressivamente com bicarbonato de sódio ou citrato de sódio e pode resultar de anormalidades renais tais como: reabsorção diminuída de bicarbonato filtrado, síntese reduzida de amônia, diminuição da excreção de ácido titulável e diminuição da acidificação do líquido tubular. Acidose crônica culmina em alterações na composição iônica, na reabsorção e deposição óssea e atenua os efeitos tróficos do GH. Também reduz a geração renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que em combinação com hiperfosfatemia e hipocalcemia, resultará em hiperparatireoidismo secundário (HPTS) com suas lesões esqueléticas de baixa e alta remodelação (anormalidades na arquitetura da placa de crescimento, deslocamento epifísario, fraturas). Seu tratamento inclui terapia com calcitriol para reduzir os níveis de PTH, ou calcimiméticos para suprimir a secreção de PTH, embora estudos em longo prazo em crianças estejam ainda em andamento.⁸³ Por fim, acidose metabólica prejudica a secreção do hormônio de crescimento e o nível sérico de bicarbonato menor que 18 mEq/l foi associado a baixa estatura.¹¹⁷ O mesmo estudo mostrou que 2/3 das crianças com baixos níveis séricos de bicarbonato não recebiam suplementos alcalinos. Os autores enfatizam a necessidade da instituição de um tratamento adequado e eficaz.¹¹⁷

A anemia é uma complicação comum em crianças com DRC e traz consequências clínicas adversas, incluindo má qualidade de vida, capacidade neurocognitiva deprimida, capacidade de exercício reduzida, e progressão de fatores de risco cardiovasculares, como a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE).¹¹⁸⁻¹²¹

As diretrizes de prática clínica do *National Kidney Foundation* KDOQI (NFK-KDOQI) usam os dados de referência do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III para definir os valores na população pediátrica e recomenda iniciar avaliação para anemia quando os níveis de hemoglobina caem abaixo do percentil 5 para idade e sexo.¹²²⁻¹²⁴ A prevalência da anemia aumenta os com estádios avançados de DRC. Dados do NAPRTCS mostram que a prevalência de anemia nas crianças é de 73% no estágio III da DRC, 87% no estágio IV e maior que 93% no estágio V.^{123,125} A anemia da DRC é o resultado de muitos fatores, mas a redução da produção de eritropoietina e a desregulação do

metabolismo de ferro são os defeitos primários. O tratamento com eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) e ferro oral ou parenteral é seguro e eficaz.¹²⁶⁻¹²⁹ O objetivo deste tratamento é atingir níveis alvo de hemoglobina de aproximadamente 11 g/dl ou um pouco maiores. As doses de rHuEPO geralmente diferem entre crianças e adultos. Dados do NAPRTCS mostram que, para atingir e manter os níveis de hemoglobina alvo, as crianças pequenas requerem doses mais altas de rHuEPO do que os adultos, variando de 275 U / kg a 350 U / kg por semana. O objetivo deste tratamento é atingir níveis alvo de hemoglobina de aproximadamente 11 g / dl ou um pouco maiores. As doses de rHuEPO geralmente diferem entre crianças e adultos. Dados do NAPRTCS mostram que, para atingir e manter os níveis de hemoglobina alvo, as crianças pequenas requerem doses mais altas de rHuEPO do que os adultos, variando de 275 U / kg a 350 U / kg por semana para bebês, e de 200 a 250 U / kg por semana para crianças mais velhas.^{130,131} A necessidade de doses mais altas de rHuEPO ainda não está esclarecido, mas provavelmente se deve a uma maior quantidade de locais de ligação à eritropoietina não hematopoiética em crianças, o que diminui a biodisponibilidade do medicamento.¹²³ A terapia com ferro suplementar (oral ou intravenoso) também é necessária para o tratamento da anemia em crianças com DRC. Entretanto, níveis normais ou acima do normal de ferritina em pacientes com DRC podem ser um marcador de inflamação e não refletir o estoque total de ferro no corpo.^{132,133}

Estudos anteriores sugerem que crianças com DRC e DRCT têm risco aumentado para atrasos no desenvolvimento neurocognitivo, entretanto, pouca informação existe sobre este risco em crianças com DRC nos estádios iniciais. Um relatório do CKiD (*Children with Chronic Kidney Disease Cohort Study*) revelou que 21% a 40% dos participantes obtiveram pelo menos um desvio padrão abaixo dos valores normativos sobre medidas de quociente de inteligência, atenção, regulação da atenção e funcionamento executivo.^{134,135} As crianças com proteinúria nefrótica obtiveram menor pontuação no QI verbal e em atenção quando comparados com aqueles sem proteinúria significativa.¹³⁴ Os pacientes com hipertensão arterial mostraram menor pontuação para organização visual, planejamento, habilidades construtivas e raciocínio não-verbal.¹³⁴ Esses resultados

realçam a importância do reconhecimento precoce da disfunção neurocognitiva nessas crianças devido ao impacto que pode ter no desempenho escolar e a oportunidade existente para uma intervenção rápida.

A qualidade de vida dos pacientes com DRC deve ser sempre avaliada. O relatório do CKiD (*Children with Chronic Kidney Disease Cohort Study*) mostrou um resultado importante sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dessas crianças. Dados de 402 crianças que completaram o Inventário Pediátrico das Escalas de Níveis de Qualidade de Vida (PedsQL) foram analisados e comparados a crianças saudáveis.¹³⁶

As crianças com DRC apresentaram índices mais fracos de QVRS e escores físicos, escolares, emocionais e sociais mais baixos quando comparados com crianças saudáveis ($p < 0,001$ para todos os parâmetros). A baixa estatura (<5º percentil de altura) foi associada a escores significativamente mais baixos no domínio do funcionamento físico.¹³⁶ Resultados semelhantes foram publicados em estudos transversais de crianças com DRC no Brasil e no Canadá.^{137,138} Estes resultados enfatizam a importância de identificar a redução da QVRS em crianças com DRC e suas famílias, a fim de providenciar um suporte adequado.

Assim como a baixa estatura, a incontinência urinária, distúrbios do sono e fadiga têm uma influência negativa substancial em crianças e adolescentes com DRC influenciando sobremaneira seus comportamentos, a capacidade de aprender e o desenvolvimento físico. A intervenção apropriada é fundamental para a cognição, regulação emocional e comportamental dessas crianças.¹³⁹⁻¹⁴¹

Consequências Psico-sociais da DRC na Criança, Adolescentes e Familiares

Quando a DRC acomete a criança ou o adolescente, as mudanças no estilo de vida não se restringem somente ao paciente, mas geram sérias consequências psíquicas que repercutem em toda a dinâmica familiar. Segundo Frota et al, as alterações da saúde da criança, em especial no que se refere às consequências da DRC, desencadeiam estresse, desorganizam sua vida, atingem a autoimagem, bem como mudam o modo de perceber a vida.⁸⁸ As transformações físicas e psicossociais alteram a aquisição do controle progressivo sobre o próprio

corpo e redimensionam seu mundo. A criança e o adolescente percebem-se excluídos do contexto de seus pares, descobrem-se comprometidos e obrigados a se adaptar às intervenções terapêuticas.¹⁴² Estes pacientes percebem que sofrem de uma grave enfermidade, não apenas pelas dores e mal-estar que sentem, mas pela preocupação e angústia de suas famílias. Tais fatos podem ser identificados na mudança da relação dessas crianças e adolescentes com seus cuidadores que com frequência, acabam por tratá-los de maneira diferente dos demais familiares, normalmente superprotegendo-os. Muitas vezes os pais acabam negligenciando a atenção em relação aos demais filhos, aos seus parceiros e esquecendo até mesmo de seus próprios sonhos. O entendimento do conceito de doença e saúde pela criança em TRS dependerá do seu estágio de desenvolvimento cognitivo. Essa concepção afetará sua percepção dos sintomas, sua reação emocional frente à doença, sua experiência de dor e desconforto, sua aceitação de cuidados médicos, bem como sua resposta ao tratamento.

A doença crônica, especificamente a DRC ou DRCT, traz uma gama de mudanças à vida dos pacientes, impondo dificuldades que na maioria das vezes não são aceitas, principalmente no caso dos adolescentes, que estão numa fase de amadurecimento e descobertas. O início do tratamento dialítico para estes paciente promove um rompimento significativo no seu viver, interferindo diretamente em sua rotina de vida. Tal situação é sentida na medida em que o paciente tem que ter disponibilidade para consultas e exames rotineiros, além do tempo que é despendido para que o mesmo possa realizar o tratamento. Para aqueles que estão em HD ainda existe a dificuldade de tentar frequentar a escola de forma regular, não só pelo comparecimento às sessões de diálise, mas também pelas possíveis consequências clínicas posteriores ao tratamento que podem acarretar uma sensação de desconforto e sonolência.

Habitualmente, quando o paciente pediátrico precisa iniciar o tratamento de substituição renal, a primeira modalidade proposta pela equipe é a DP por ser menos agressiva e invasiva. Ela possibilita maior liberdade aos pacientes na ingestão de alimentos e líquidos quando comparada aos pacientes que utilizam a HD, e proporciona boa resposta clínica porque é realizada diariamente. Este tratamento acontece no domicílio com a ajuda de um familiar,

o que torna a rotina mais próxima da normalidade. Entretanto, há necessidade de disponibilidade da família e/ou do cuidador que devem se organizar para a execução correta do procedimento. Eles têm que dispor de tempo e dedicação diária por período indeterminado e este fato pode alterar profundamente a dinâmica familiar.

Para que o tratamento dialítico pediátrico tenha um bom resultado é essencial que o paciente e sua família estejam envolvidos, comprometidos e, principalmente, entendam a importância de todos os passos a serem realizados. Uma das grandes dificuldades da TRS é o fato dos pais serem os principais cuidadores. A falta de discernimento acerca da necessidade de um tratamento doloroso para seu filho alia-se a um sentimento de cumplicidade que é estabelecido desde o momento do diagnóstico. Durante todo o processo do tratamento a criança, o adolescente e os responsáveis passam por situações inusitadas tais como angústia, medo, dor, perda e a possibilidade de morte, que é inevitável. Além de tudo isto, a criança e o adolescente têm dificuldade de lidar com a dinâmica hospitalar, percebendo-se isolados de tudo o que lhes é seguro. Segundo Frota, os pais são seus tradutores no mundo do hospital, estão ligados pelo afeto, o que torna a presença deles primordial.⁸⁸

Mesmo diante desta situação delicada, paciente e cuidador conseguem juntos, viver momentos de alegria e esperança, o que fortifica ainda mais os laços e aumenta a cumplicidade única. Estas adaptações, na grande maioria, promovem novas configurações familiares.

CONCLUSÃO

Os últimos anos têm mostrado um aumento na quantidade de dados disponíveis sobre DRC e DRT em crianças e adolescentes. No entanto, pouco ainda se conhece sobre os estágios iniciais dessa enfermidade. A DRC é uma condição desastrosa para essas crianças e adolescentes. Está associada a várias comorbidades e fatores de risco, incluindo HA, HVE, dislipidemia, anemia, crescimento e desenvolvimento neurocognitivo anormal e baixa qualidade de vida.

A maioria das complicações desta síndrome clínica tem consequências sobre a saúde dos pacientes

bem antes da perda irreversível da função renal, mesmo quando está estável em terapia conservadora.

Apesar das semelhanças com a doença no adulto, a DRC pediátrica apresenta características e desafios únicos que não são enfrentados por pacientes adultos e que a tornam uma entidade autônoma. Os nefrologistas pediátricos devem estar cientes de que complicações da DRC na infância poderão trazer consequências que vão além da faixa pediátrica, influenciando a saúde renal dos adultos com DRC. Por outro lado, os nefrologistas que cuidam de jovens ou de adultos que tiveram DRC na infância devem compreender as características que esta enfermidade apresenta em crianças, especialmente a etiologia, a fim de melhorar significativamente o cuidado dos seus pacientes. Dessa maneira, os nefrologistas pediátricos ou nefrologistas de adultos, quando cuidando de crianças com DRC devem ter um olhar para o futuro, e quando cuidando de adultos devem ter um olhar para o passado, formando uma visão global dos seus pacientes.

Por fim, compreender a epidemiologia da DRC em crianças é essencial, para que se possa fazer com precisão o diagnóstico precoce, identificar causas evitáveis ou reversíveis de progressão da doença, prever o prognóstico e ajudar no aconselhamento familiar.

REFERÊNCIAS

1. Pecoraro C. Prevention of Chronic kidney disease (CKD) in children. *Ital J Pediatr* 2015; 41(Suppl 2): A56.
2. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH. A public health action plan is needed for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005; 12:418-423.
3. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification [Internet]. Vol. 39, *American Journal of Kidney Diseases.* 2002. 1-356 p. Available from: www.kdoqi.org
4. Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3:S1-S150.
5. Stevens PE, Levin A, Bilous RW et al. Evaluation

- and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158:825-830.
6. Bersan SAL, Amaral CFS, Gomes IC et al. Letalidade e internações de pacientes em hemodiálise em plano de saúde. *Rev Saúde Publica* 2013; 47:624-633.
 7. Konstantyner T, Sesso R, Camargo MF et al. Pediatric Chronic Dialysis in Brazil: Epidemiology and Regional Inequalities. *PLOS One* 2015; 10(8): 1-15.
 8. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011; 33:93-108.
 9. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003; 111:e382-e387.
 10. Collaborative Studies NAPRTCS, 2014 Annual Transplant Report. 2014; 102. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>
 11. Peco-Antic' A, Bogdanovic' R, Paripovic' D et al, on behalf of the Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (SPRECKID). Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1978-1984.
 12. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-373.
 13. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. [Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project]. *Nefrologia* 2010; 30:508-517.
 14. Deleau J, Andre JL, Briancon S et al. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:472-476.
 15. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Swedish Pediatric Nephrology Association. Pediatr Nephrol* 1997; 11:438-442.
 16. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:935-940.
 17. Bek K, Akman S, Bilge I et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:797-806.
 18. Esbjörner E, Aronson S, Berg U et al. Children with chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:249-252.
 19. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2008) 2008 Annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD
 20. Orta-Sibu N, Exeni RA, Garcia C (2009) Latin America. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer-Verlag, Heidelberg, pp 1969-1974.
 21. Lagomarsimo E, Valenzuela A, Cavagnaro F et al. Chronic renal failure in pediatrics 1996. Chilean survey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:288-291.
 22. Al-Eisa A, Naseef M, Al-Hamad N et al. Chronic renal failure in Kuwaiti children: an eight-year experience. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1781-1785.
 23. Hamed RM. The spectrum of chronic renal failure among Jordanian children. *J Nephrol* 2002; 15:130-135.
 24. Mong Hiep TT, Janssen F, Ismaili K et al. Etiology and outcome of chronic renal failure in hospitalized children in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:965-970.
 25. Huong NT, Long TD, Bouissou F et al. Chronic kidney disease in children: The National Paediatric Hospital experience in Hanoi, Vietnam. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14:722-727.
 26. Anochie I, Eke F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985-2000). *Pediatr Nephrol* 2003; 18:692-695.
 27. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K et al. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2-5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1841-1846.
 28. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1999-2009.
 29. De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedmann ME. Healthcare systems and end-stage renal disease: an international review-costs and reimbursement of ESRD therapies. *N Eng J Med* 1999; 14: 31-41.
 30. Moosa MR, Kidd M. The dangers of rationing dialysis treatment: the dilemma facing a developing country. *Kidney Int* 2006; 70: 1107-1114.
 31. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M et al. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J* 2016; 9:583-591.

32. US Renal Data System, USRDS (2010) Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
33. McTaggart S, McDonald S, Henning P et al (2009) Paediatric Report. ANZDATA Registry Report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Adelaide, South Australia.
34. Registry ERA-EDTA (2010) ERA-EDTA Registry Annual Report 2008. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands.
35. Van Stralen KJ, Tizard EJ, Jager KJ et al. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in paediatric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3325-3332.
36. US Renal Data System, USRDS (2008) Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
37. Lim YN, Lim TO (2009) 16th Report of the Malaysian Dialysis and Transplant 2008, Kuala Lumpur.
38. Garcia C, Goldani J, Garcia V. Paediatric dialysis and renal transplantation in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:74-77.
39. Al-Eisa AA, Samhan M, Naseef M. End-stage renal disease in Kuwaiti children: an 8-year experience. *Transplant Proc* 2004; 36:1788-1791.
40. White A, Wong W, Sureshkumar P et al. The burden of kidney disease in Indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health* 2010; 46:504-509.
41. Lewis MA, Shaw J, Sinha MD et al. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008. *Nephron Clin Pract* 2010; 115:c279-c288.
42. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263.
43. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104:849-854.
44. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr* 1986; 109:698-707.
45. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637.
46. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2008) 2008 Annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
47. Madani K, Otoukesh H, Rastegar A et al. Chronic renal failure in Iranian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:140-144.
48. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1143-1147.
49. Miller ME, Williams JA. Chronic renal failure in Jamaican children—an update (2001-2006). *West Indian Med J* 2009; 58:231-234.
50. Ali el-TM, Abdelraheem MB, Mohamed RM et al. Chronic renal failure in Sudanese children: aetiology and outcomes. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:349-353.
51. Hattori S, Yosioka K, Honda M et al. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:456-461.
52. Orr NI, McDonald SP, McTaggart S et al. Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1719-1726.
53. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12:133-146.
54. Cain JE, Di Giovanni V, Smeeton J et al. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Res* 2010; 68: 91-98.
55. Becherucci F, Lazzeri E, Lasagni L et al. Renal progenitors and childhood: from development to disorders. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 711-719.
56. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L et al. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology* 2013; 18:180-182.

57. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1881-1887.
58. Ding W, Cheung WW, Mak RH. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol* 2015; 4: 223-229.
59. Tullus K. Is there an obesity-related epidemic of CKD starting already in childhood? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (4): iv114-iv116.
60. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2172-2179.
61. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient level metanalysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244-252.
62. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63:1468-1473.
63. Kambham N, Markwitz GS, Valeri AM. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509.
64. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1014-1020.
65. Gurusinghe S, Tambay A, Sethna CB. Developmental Origins and Nephron Endowment in Hypertension. *Front. Pediatr.* 5:151. doi: 10.3389/fped.2017.00151
66. Köttgen A. Genome-wide association studies in nephrology research. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:743-758.
67. Ardissino G, Testa S, Daccò V et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:172-177.
68. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 2008; 52:631-637.
69. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:137- 144.
70. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639-1650.
71. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73:19-33.
72. Abitbol CL, Chandar J, Rodríguez MM et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1363-1370.
73. Xiao N, Jenkins TM, Nehus E et al: Kidney function in severely obese adolescents undergoing bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:2319-2325.
74. Ding W, Cheung WW, Mak RH: Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol* 2015; 4:23-229.
75. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075-2084.
76. Rossert J, Levin A, Roger SD et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:738-750.
77. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75:88-95.
78. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:526-530.
79. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities' study. *Kidney Int* 2000; 58:293-301.
80. Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:265-271.
81. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J et al. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60:1002-1011.
82. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2005) 2005 annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
83. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2016; 41:211-217.
84. Seikaly MG, Waber P, Warady BA et al: The effect of rhGH on height velocity and BMI in children

- with CKD: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1711-1717.
85. Greenbaum LA, Warady BA, Furth SL. Current Advances in Chronic Kidney Disease in Children: Growth, Cardiovascular, and Neurocognitive Risk Factors. *Semin Nephrol* 2009; 29:425-434.
 86. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:475-484.
 87. Shroff R, Rees L, Trompeter R et al. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:257-264.
 88. Frota MA, Martins MC, Vasconcelos VM et al. Qualidade de Vida da Criança com Insuficiência Renal Crônica. *Esc Anna Nery* 2010; 14:527-533.
 89. Collins AJ, Foley RN, Chavers B et al. US Renal Data System (2011) Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(1Suppl1):A7, e1-e420.
 90. Borzych D, Rees L, Ha IS et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010; 78:1295 -1304.
 91. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:179-189.
 92. Shroff RC, McNair R, Figg N et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118:1748 -1757.
 93. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
 94. J Oh, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100-105.
 95. Khouzam NM, Wesseling-Perry K, Salusky IB. The role of bone in CKD-mediated mineral and vascular disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:1379-1388.
 96. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:543-550.
 97. Salusky IB, Goodman WG, Sahney S et al. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2501-2508.
 98. KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis KDIGO evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 76 (Suppl. 113), S1 (2009).
 99. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12(11):CD008327.
 100. Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1642-1648.
 101. Furth SL, Stablein D, Fine RN et al. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study. *Pediatrics* 2002; 109:909-913.
 102. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M et al. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1288-1294.
 103. Martz K, Stablein DM. North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies (NAPRTCS) 2008 annual report. Emmes, https://www.naprtcs.org/system/files/2008_Annual_CKD_Report.pdf acessado dia 12/05/2020
 104. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1987-1995.
 105. North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies (NAPRTCS) 2011 annual dialysis report. Emmes, https://naprtcs.org/system/files/2011_Annual_Dialysis_Report.pdf Acessado em 12/05/2020
 106. North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies (NAPRTCS) 2014 annual transplant report Emmes, https://naprtcs.org/system/files/2014_Annual_Transplant_Report.pdf Acessado em 12/05/2020
 107. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M et al. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:283-287.

108. Bertram JF, Goldstein SL, Pape L et al. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nature* 2016; 12:182-191.
109. Mehls O, Lindberg A, Haffner D et al. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry & ESCAPE trial. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:2145-2151.
110. NKF-KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(Suppl 2):S1-S124.
111. Furth SL, Stablein D, Fine RN et al. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study. *Pediatrics* 2002;109:909-913.
112. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1987-1995.
113. Fischbach M, Terzic J, Menouer S et al. Daily online haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:867-873.
114. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 578-585.
115. VanDeVoorde RG, Misnefes MM. Hypertension and CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18:355-361.
116. Hsu TW, Liu JS, Hung SC et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med* 2014; 174:347-354.
117. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1987-1995.
118. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149:671-675.
119. Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17:13 DOI: 10.1186/s12882-016-0226-6
120. Dahlinghaus EK, Neu AM, Atkinson MA et al. Hemoglobin level and risk of hospitalization and mortality in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:2387-2394.
121. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1017-1023.
122. KDOQI: National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3):S11-S145.
123. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:635-641.
124. Keithi-Reddy SR, Singh AK. Hemoglobin target in chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:431-434.
125. Atkinson MA, Martz K, Warady BA et al. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1699-1706.
126. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J et al. Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:548-558.
127. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:14-18.
128. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:754-4761.
129. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1493-1505.
130. Port RE, Mehls O. Erythropoietin dosing in children with chronic kidney disease: based on body size or on hemoglobin deficit? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 435-437.
131. Port RE, Kiepe D, Van Guilder M et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in children: no justification for bodyweight-adjusted dosage. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 57-70.
132. Morgan HE, Holt RC, Jones CA et al. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1963-1965.
133. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC et al. Parenter-

- al versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007857
134. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW et al. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1824-183.
135. Lande MB, Gerson AC, Hooper SR et al. Casual blood pressure and neurocognitive function in children with chronic kidney disease: a report of the children with chronic kidney disease cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1831-1837.
136. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010; 125:e349-e357.
137. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M et al. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3:329-341.
138. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J et al. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1288-1294.
139. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG et al. Urinary incontinence in the CKiD cohort and health related quality of life. *J Urol.* 2009; 182:2007-2014.
140. Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF et al. Sleep and fatigue symptoms in children and adolescents with CKD: a cross-sectional analysis from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:269-280.
141. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J et al. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:1002-1011.
142. Diniz DP, Romano BW, Canziani MEF. Dinâmica de personalidade de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2006; 28:31-38.

EL RIÑÓN DEL NIÑO PREMATURO: RIESGOS A LARGO PLAZO

The kidney of the premature child: long-term risks

Felipe Cavagnaro SM^a

Publicación autorizada.

Version original en: Rev Chil Pediatr 2020;91(3):324-329

Doi 1032641 rchped v91i3.1607

RESUMEN

El recién nacido prematuro se enfrenta a las condiciones extrauterinas con sistemas aún inmaduros, tanto anatómica como fisiológicamente. El riñón termina de desarrollarse a finales del tercer trimestre del embarazo, por lo que está especialmente expuesto a alterar su desarrollo normal en caso de nacer en forma prematura. Esta situación puede condicionar, entre otras consecuencias, una menor masa renal funcional y cambios microvasculares que representan un riesgo elevado de hipertensión arterial y daño renal crónico en el largo plazo. En el presente artículo se analiza la evidencia existente sobre estos riesgos en los prematuros y se ofrece un esquema de seguimiento de estos niños desde el punto de vista nefrológico.

Palabras claves: Prematuridad, recién nacido; bajo peso de nacimiento; función renal; hipertensión arterial; enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

The premature newborn faces extrauterine conditions with some systems still immature, both anatomically and physiologically. The kidney finishes developing at the end of the third trimester of pregnancy, so it is especially exposed to alter its normal development if preterm birth occurs. This situation may condition, among other con-

sequences, a lower functional renal mass and microvascular changes comprising a high risk of chronic kidney disease in the long term and arterial hypertension. This article analyzes the current evidence on these risks in premature infants and offers a nephrology follow-up scheme of these children.

Keywords: Prematurity; newborn; low birth weight; renal function; arterial hypertension; chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento prematuro, definido como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG) es un evento desafortunadamente frecuente. La incidencia global de partos prematuros es de aproximadamente el 10%, siendo más alta en países en vías de desarrollo¹⁻³. En Chile esta cifra alcanza al 7%³. Las causas de partos prematuros en países de altos ingresos se relacionan a avanzada edad materna, obesidad materna, reproducción asistida, gestaciones múltiples y enfermedades crónicas en la gestante, en cambio, en países de bajos ingresos la maternidad en adolescentes, desnutrición materna, preeclampsia, infecciones maternas y pobreza son las

a. Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina, Clínica Alemana. Universidad del desarrollo. Santiago, Chile.

Correspondencia: Felipe Cavagnaro SM fcavagnaro@alemana.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(3):324-329. doi: 10.32641/rchped.v91i3.1607

causas más frecuentes¹. La prematuridad, a su vez, es la principal causa de mortalidad neonatal, especialmente en países de bajos ingresos⁴, y un importante factor de discapacidad futura¹.

Si bien inicialmente los esfuerzos médicos en este grupo de recién nacidos (RN) estaban enfocados en aumentar su supervivencia, el avance del desarrollo tecnológico y del conocimiento de la fisiología fetal nos ha permitido preocuparnos de lograr una sobrevivencia sin secuelas funcionales derivadas de la propia inmadurez o de las terapias empleadas. Los conocimientos actuales nos han mostrado que el desarrollo madurativo de algunos sistemas, tanto anatómico como funcional, puede completarse en las últimas semanas del embarazo de término, como ocurre con el riñón^{5,6}. En condiciones de prematuridad, esta madurez morfo-funcional del tejido renal puede no ocurrir y, teóricamente, puede derivar en una situación fisiopatológica que genere un daño acumulativo que se exprese en etapas posteriores de la vida. El presente artículo explora la evidencia científica actual relacionada a los posibles efectos futuros sobre el riñón y su función, en el contexto de haber nacido prematuro y/o con bajo peso de nacimiento (BPN).

DESARROLLO RENAL PRENATAL Y POST NATAL PRECOZ

La nefrogénesis, y específicamente la glomerulogénesis, ocurre intrauterinamente desde la semana 9 hasta la semana 34 a 36 de EG, con más del 60% de los nefrones siendo formados en el último trimestre del embarazo^{2,6}. Este desarrollo sigue un sentido centrífugo, en el que los glomérulos más nuevos van apareciendo en las capas más externas de la corteza y los más antiguos van quedando en regiones más profundas. La producción de orina fetal se inicia a las 9-10 semanas de EG y formará un significativo componente del volumen de líquido amniótico^{7,8}. Debido a la alta resistencia vascular fetal intrauterina, el flujo sanguíneo renal y, por ende, la velocidad de filtración glomerular (VFG), es baja⁸. En niños de término, el número de nefrones al nacer es muy variable, y va de 210.000 hasta 2,7 millones, un número muy relacionado al peso de nacimiento y a la EG⁹. La dotación o masa nefronal que se alcance en ese momento será con la que un

individuo afronta el resto de su vida. Una excepción a esto ocurre en RN muy prematuros, en los que la nefrogénesis puede continuar en la vida extrauterina por 40 días más, siempre que el ambiente que rodea al niño y su situación clínica sean óptimos, lo que incluye buena hemodinamia y oxigenación, nutrición adecuada y evitar nefrotóxicos¹⁰. Algunos de estos nuevos nefrones son anormales y envejecen en forma acelerada^{7,11}. Si el RN prematuro sobrevive con una disminución marcada del número de nefrones por la detención de la nefrogénesis intra o extra útero, se aplica el concepto de “oligonefropatía del prematuro” congénita o adquirida, respectivamente^{2,8}. Esto puede conducir a riñones de menor tamaño aunque generalmente con igual velocidad de filtración glomerular que un niño de término de igual edad, debido a un estado de hiperfiltración de cada glomérulo remanente. Para lograr esta hiperfiltración, los glomérulos usualmente aumentan de tamaño (glomerulomegalia)^{11,12}.

RIESGOS A LARGO PLAZO

En el análisis de complicaciones renales a largo plazo es importante recalcar que la mayoría de los estudios al respecto adolecen de tener un período de seguimiento relativamente corto, debido especialmente a que la mayor sobrevivencia de RNs muy prematuros, población de alto riesgo de secuelas, es una realidad de décadas recientes^{1,2,9,13}. Las complicaciones renales agudas, mejor estudiadas, se relacionan principalmente a inmadurez en la función tubular (tubulopatía del prematuro) y comprenden problemas relacionados a inadecuado manejo del agua libre, desbalance electrolítico y ácido-base, y pérdidas excesivas de minerales y proteínas¹⁴.

De las posibles complicaciones a largo plazo es importante destacar (*ver Figura 1*):

a. Hipertensión Arterial

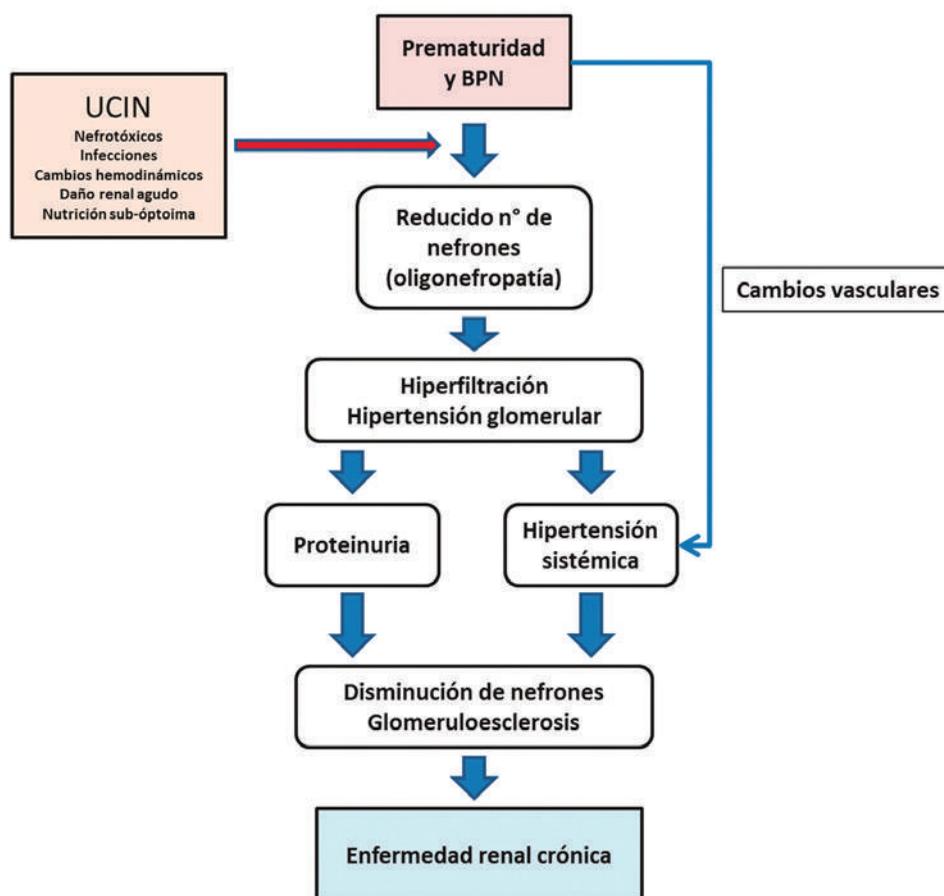
La asociación entre RN prematuro y presión arterial (PA) más elevada parece estar bien establecida, aunque no claramente como hipertensión arterial (HTA), para lo cual podría requerirse más tiempo de seguimiento^{1,2,13,15}. En el caso de adolescentes y adultos jóvenes nacidos prematuramente varios estudios han observado mayores tasas de PA elevada e HTA, e inversamente proporcional a la prematuridad

del nacimiento^{16,17}. En un pequeño estudio local en escolares nacidos muy prematuramente (menores de 32 semanas EG o menos de 1.500 gr al nacer) el registro de monitoreo ambulatorio de PA (MAPA) demostró una alta prevalencia de alteraciones, principalmente la ausencia de diferencia de PA día vs. noche, lo que se relaciona con mayor riesgo de progresión a HTA¹⁸.

Un estudio de meta-análisis reciente encontró que las PA sistólica y diastólica fueron en promedio 3,4 mmHg y 2,1 mmHg más elevadas, respectivamente, en adultos jóvenes nacidos en forma prematura, comparado con sus pares nacidos a término¹⁶. Otro estudio similar cifró esta diferencia en 4,2 mmHg para la PA sistólica y 2,6 mmHg para la PA diastólica¹⁹. Un tercer estudio evaluó el efecto futuro de ser RN pequeño (PEG) vs. adecuado (AEG) para

la EG en relación a cifras tensionales en adultos, mostrando un PA sistólica 7,2 mmHg mayor en los primeros²⁰. Si bien estas diferencias parecen no ser importantes, es claro que conllevan un mayor riesgo cardiovascular; en una población general se calcula que 4 mmHg de diferencia de PA está asociada a un reducción de 20% en la mortalidad por accidentes vasculares encefálicos y a un 15% de menor mortalidad de otras enfermedades vasculares, especialmente en individuos más jóvenes²¹. Interesantemente, mujeres nacidas muy precozmente (<32 semanas EG) tienen mayor frecuencia de complicaciones del embarazo, con un 50% de aumento en HTA gestacional, pre eclampsia y aún HTA crónica^{13,15,22}. A su vez, debido a la preeclampsia, hay más partos prematuros, y estos tienen mayor riesgo de PA elevada, cerrando de esta manera un círculo vicioso^{13,15,23}. Las

Figura 1. Esquema de la progresión del daño renal en prematuros



BPN: bajo peso de nacimiento. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos neonatales.

posibles causas para este mayor riesgo de HTA en RN prematuros son múltiples, destacando una mayor rigidez de las paredes vasculares por baja densidad de elastina, diámetro aórtico reducido, reducida densidad capilar asociado a un perfil molecular anti-angiogénico, alteraciones vasculares por daño endotelial oxidativo y envejecimiento vascular precoz, mayor sensibilidad al sodio o menor excreción de éste, y factores maternos/gestacionales que condicionan una epigenética de riesgo hipertensivo^{5,13,15,24}. Un exagerado aumento del índice de masa corporal post natal en prematuros también puede llevar a un aumento del riesgo de HTA futura^{1,4}.

b. Riesgo de Daño Renal Crónico

La prematuridad extrema, especialmente cuando se asocia a un período postnatal inmediato con patologías graves (ej.: enterocolitis necrotizante, insuficiencia respiratoria) induce a una oligonefropatía del prematuro, a lo cual pueden agregarse otro tipo de factores que aumenten el daño renal futuro como asfisia neonatal, drogas nefrotóxicas, sepsis y nefrocalcinosis^{1,2,13}. De este modo, y de acuerdo a la hipótesis de Brenner, los cambios hemodinámicos adaptativos en un número reducido de glomérulos producen una hipertensión glomerular, glomerulomegalia y finalmente glomerulosclerosis²⁵.

Un meta-análisis, que incluyó más de 2 millones de individuos de 31 estudios, encontró que el bajo peso de nacimiento estuvo asociado con aproximadamente un 80% de aumento de probabilidad de albuminuria, un 80 % de disminución sostenida de la VFG y un 60% de mayor probabilidad de daño renal crónico terminal en etapas posteriores de la vida, cuando comparado con individuos nacidos con peso normal²⁶.

Otro estudio noruego que analizó esta asociación en el registro clínicos de un gran número de individuos concluyó que existe un riesgo relativo de 1,78 de desarrollar falla renal crónica terminal en todos los niños con peso de nacimiento menor que el percentil 10²⁷.

Un reciente estudio de caso-control en niños japoneses con desarrollo de daño renal crónico durante la niñez encontró que un 21% de los casos eran atribuibles a BPN y existió una fuerte correlación entre prematuridad y daño renal crónico²⁸. Un elemento confundente en muchos de estos análisis es la falta de definición del concepto “Bajo peso de

nacimiento”, en el cual podemos tener RN prematuros con bajo o adecuado peso para la edad gestacional, así como RN de término pero PEG (retraso de crecimiento intrauterino).

Hay evidencia publicada en relación que, a igual prematuridad al nacer, la VFG y la reserva funcional renal en etapas posteriores es más baja en los nacidos PEG vs. AEG¹.

Otro factor que también puede alterar esta asociación es la forma en que estos prematuros sobrevivieron a sus primeros meses de vida, incluyendo patologías graves, uso de nefrotóxicos e inadecuada nutrición postnatal.

Otros riesgos

Es probable que un paciente con sospecha de oligonefropatía del prematuro esté más expuesto a desarrollar una progresión más rápida hacia el daño renal crónico si es afectado por impactos adicionales como insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis o condiciones que conlleven riesgo de daño renal como diabetes, obesidad o hipertensión arterial^{13,29}. Entre las patologías estudiadas que progresan más rápidamente si el paciente tuvo un bajo peso de nacimiento están la nefropatía por IgA, la nefropatía membranosa, la enfermedad por cambios mínimos, la glomerulosclerosis focal y segmentaria, la enfermedad renal poliquística autosómica dominante y el síndrome de Alport¹³.

En niños con síndrome nefrótico idiopático, un estudio mostró un peor daño histológico en aquellos niños nacidos con bajo peso de nacimiento³⁰. De hecho, se encontró un mayor porcentaje de glomerulosclerosis focal y segmentaria córtico resistente en este grupo; y de los niños córtico sensibles, aquellos con BPN tenía un curso de enfermedad más severa, caracterizado por córtico dependencia y uso más frecuente de drogas inmunosupresoras adicionales. Estos datos sugieren un rol condicionante de cambios hemodinámicos y podocitarios debido a una reducida masa nefronal en BPN³⁰.

Otra complicación renal frecuente en los prematuros es el desarrollo de nefrocalcinosis, sugiriendo una maduración diferenciada de los túbulos renales expresando hipercalcemia e hipocitratemia² y un lento flujo de orina que facilitaría el depósito de cristales de calcio, riesgo que aumenta por el uso de furosemida, aminoglicósidos, corticoides y nutrición parenteral¹.

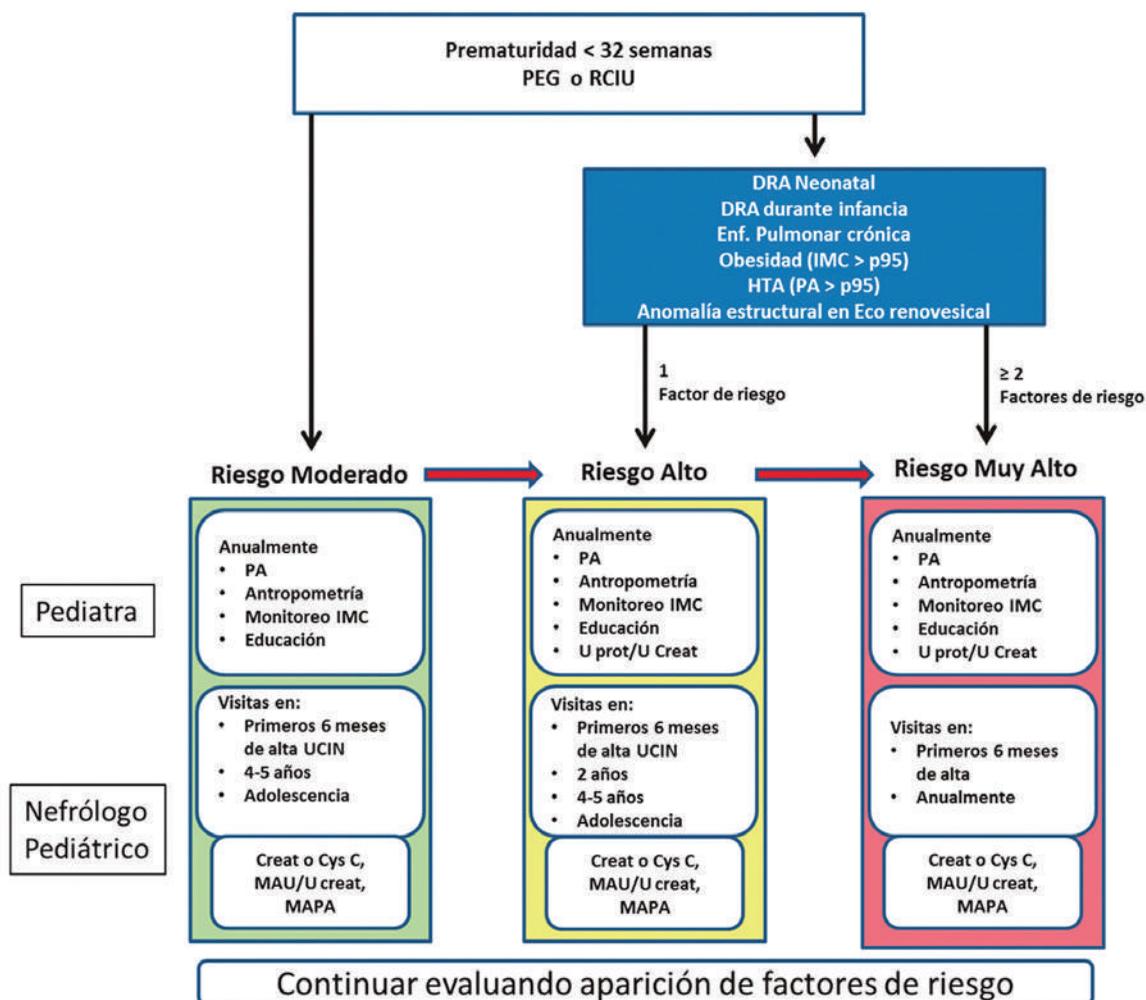
SEGUIMIENTO NEFROLÓGICO DE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Los pediatras que hacen el seguimiento clínico de estos niños, especialmente los muy prematuros, deben tener una alta sospecha de detección de disfunción renal dados los antecedentes expuestos. Si bien el antecedente de prematuridad o BPN puede ser fácilmente obtenido de su registro clínico, muchas veces eventos de daño renal agudo durante el período neonatal son escasamente documentados¹. Como

recomendaciones generales para preservar función renal en este grupo de niños están:

- Incluir historia perinatal en anamnesis a cualquier edad.
- Aconsejar que eviten potenciales nefrotóxicos (ej. anti-inflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos) y otros factores agravantes (deshidratación, infecciones urinarias).
- Mantener la PA bien controlada. Adecuar dieta sana, especialmente bajo consumo de sal.
- Promover lactancia materna.
- Reducir otros factores de riesgo de enfermedad

Figura 2. Algoritmo de seguimiento clínico de niños con bajo peso de nacimiento.



Cys C: cistatina. C; Creat: creatinemia. DRA: daño renal agudo. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal. MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial. MAU: microalbuminuria. PA: presión arterial. PEG: pequeño para edad gestacional. RCIU: retraso de crecimiento intrauterino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. Ucreat: creatinuria. Uprot: proteinuria.

renal crónica, incluyendo obesidad, diabetes y dislipidemia.

- Para los potenciales donantes vivos de riñón, cautela porque tienen mayor susceptibilidad de disfunción renal en el riñón remanente.

En forma más dirigida, el seguimiento clínico debe estructurarse de acuerdo a mayor o menor riesgo de desarrollar una enfermedad renal crónica a futuro (*Figura 2*). Idealmente, esto debiera estar inserto en un programa específico, con la participación de pediatras y nefrólogos pediátricos con distintos grados de intervención según riesgo asignado. De no contar con el recurso del subespecialista, se debe definir la derivación a éste en casos de PA mayor a percentil 95 en forma sostenida, presencia de microalbuminuria o proteinuria patológica, elevación de biomarcadores de disfunción renal (ej. Creatinina), y ecografía renal y vesical alterada. Para aquellos niños mayores de 5 años, en que las cifras de PA pueden estar influenciadas por el stress de la consulta médica (HTA de delantal blanco) se recomienda el monitoreo ambulatorio continuo de PA (MAPA).

CONCLUSIONES

El enfrentamiento clínico de niños que han nacido en forma prematura requiere de un conocimiento del desarrollo anatómo-fisiológico del niño por nacer, y de las consecuencias posibles a largo plazo cuando ese proceso madurativo se afecta, se acelera o no se completa. En el caso del riñón, la prematuridad y el BPN, especialmente cuando el período neonatal presenta patologías serias, se asocia a cifras elevadas de PA y a riesgo aumentado de enfermedad renal crónica en la etapa adulta, además de una progresión más acelerada o severa en algunas patologías renales no relacionadas con la prematuridad. Este riesgo parece ser amplificado si se le suma una restricción del crecimiento intrauterino. Información más concreta en este tema vendrá cuando se realicen estudios en adultos mayores nacidos en forma prematura. En este contexto, es perentorio hacer un seguimiento cercano y prolongado, tanto clínico como de laboratorio, en aquellos niños nacidos antes de término, especialmente en aquellos niños muy prematuros (<32 semanas EG), de muy BPN (<1.500 gr) o con factores de riesgo renal asociado.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Luyckx V. Preterm birth and its impact on renal health. *Semin Nephrol* 2017; 37: 311-319.
2. Ortega P, Zamora I. Peso al nacer y su repercusión nefrológica. *NefroPlus* 2011; 4: 1-10.
3. Mendoza LA, Claros D, Mendoza LI, Arias M, Peñaranda C. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2016; 81: 330-342.
4. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Current Pediatric Review* 2018; 14: 219-226.
5. Nuyt A, Lavole JC, Mohamed I, Paquette K, Luu T. Adult consequences of extremely preterm birth. Cardiovascular and metabolic diseases risk factors, mechanism, and prevention avenues. *Clin Perinatol* 2017; 44:315-332.
6. Harrison, M, Golbus M, Filly R, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Ped Surg* 1982; 17:728-742.
7. Gubhaju L, Sutherland M, BBiomedSc, Hons,Black MJ. Preterm birth and the kidney: implications for long-term renal health. *Reproductive Science* 2015; 18: 322-333.
8. Abitbol C, DeFreitas M, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:2213-2222.
9. Starr M, Hingorani S. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 228-235.
10. Rodríguez M, Gómez A, Abitbol C, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 17-25.
11. Sutherland M, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J AM Soc Nephrol* 2011; 22: 1365-1374.
12. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R, Lumbers E, Wright I. Extra uterine development of preterm kidneys. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 1007-1012.
13. The low birth weight and nephron number working group. The impact of kidney development on the

- life course: a consensus document action. *Nephron* 2017; 136: 3-49.
14. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr* 2017; 4:2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.
 15. Bertagnoli M, Mai Luu T, Lewandowski A, Leeson P, Nuyt A. Preterm birth and hypertension: Is there a link?. *Curr Hypertens Rep* 2106; 18:28. doi: 10.1007/s11906-016-0637-6.
 16. Hovi P, Vohr B, Ment L, et al. Blood pressure in young adults born at very low birth weight. *Hypertension* 2016; 68: 880-887.
 17. South A, Nixon P, Chappell M, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatr Nephrol* 2018; 34: 137-144.
 18. Solís A, Cerda J, González C. Monitorización ambulatoria de presión arterial en escolares con antecedentes de prematuridad extrema. *Rev Chil Pediatr* 2018; 89: 18-23.
 19. Parkinson JR, Hyde M, Gale C, Santhakumaran S, Mosi N. Preterm birth and metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 131: e1240-e1263.
 20. Juonala M, Cheung M, Sabin M, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finnis Study. *J Hypertens* 2015; 33: 1542-1548.
 21. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184-191.
 22. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ* 2012; 184: 1777-1784.
 23. Davis E, Lazdam M, Lewandowski A, Worton S, et al. Cardiovascular risk in children and Young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129: e1552-1561.
 24. Liu Y, Liang M. Functional role of epigenetic regulation in the development of prenatal programmed hypertension. *Kidney Int* 2019; 96: 8-12.
 25. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 691-695.
 26. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 248-261.
 27. Vikse B, Irgens L, Leivestad T, et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 151-157.
 28. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood onset chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 2119-2126.
 29. Abitbol C, Rodríguez M. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 265-274.
 30. Conti G, De Vivo D, Fede C, et al. Low birth weight is a conditioning factor for podocyte alteration and steroid dependence in children with nephrotic syndrome. *Journal of Nephrology* 2018; 31: 411-415.

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

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

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

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

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

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

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

LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

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

Publicaciones Múltiples son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden

ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua principal es diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

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

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

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

La revista no acepta repetida o duplicada.

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

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

CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

1. Editoriales

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

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

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

2. Caso Clínico

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

los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

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

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

3. Artículo Original

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

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

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

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

3.1. Página de título

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

3.2. Resumen

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250

palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

3.3. Pacientes y métodos

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

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

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

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

3.4. Resultados

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

los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación.

Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos.

Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

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

3.6. Agradecimientos

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

3.7. Referencias

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

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

a) Artículos de revistas:

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

El título, en su idioma original.

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

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

b) Capítulos de libros

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

c) Referencias electrónicas

3.8. Tablas

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

3.9. Figuras

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

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas

deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

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

3.10. Medidas

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

3.11. Las reimpresiones

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

3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo que deben ser responsables de su contenido. Colaboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

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

3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

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

El apoyo financiero o material de cualquier na-

turalidad debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos como se especifica en la carta adjunta.

4. Up to date

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

5. Revisiones

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser 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 6.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

6. Cartas al Editor

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

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



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)