

S. Málaga Guerrero

*An Esp Pediatr 1999;50:315-319.*

## Avances en nefrología pediátrica

En los últimos años se han conseguido muchos e importantes avances en nefrología pediátrica, lo que impide, desde un punto de vista práctico, realizar un exhaustivo repaso a todos ellos, pero sí una síntesis de los aspectos más novedosos que puedan tener interés para el pediatra.

### 1. Avances en el diagnóstico genético de las enfermedades renales

Durante la última década han sido identificadas mutaciones genéticas como causa de un gran número de enfermedades renales hereditarias monogénicas, como el síndrome de Alport, las poliquistosis renales y ciertos trastornos del transporte tubular, entre otras<sup>(1)</sup>. Es previsible que estos nuevos conocimientos faciliten en un futuro inmediato la aplicación de métodos diagnósticos y terapéuticos más acordes con los mecanismos fisiopatológicos alterados, aun reconociendo la dificultad que entraña mantener un equilibrio entre los beneficios científicos y los problemas éticos que en algún caso pudieran presentarse<sup>(2)</sup>.

**Síndrome de Alport (SA).**- Hasta el 85% de los SA se transmiten según una herencia dominante ligada al sexo. A principio de los 90, se consiguió identificar el gen COL4A5 como causante de la enfermedad, en la banda Xq22<sup>(3)</sup>. La membrana basal glomerular (MBG) es la estructura más afectada como consecuencia de la mutación de los genes que codifican las fibras de colágeno tipo IV<sup>(4)</sup>. La demostración de cadenas de colágeno COL4A5 en la coclea y el ojo, facilita una mejor comprensión de las afectaciones auditiva y ocular.

En 1994 se identificaron familias en las que esta enfermedad se transmitía con carácter autosómico recesivo, lo que permitió localizar un segundo locus para esta enfermedad en la banda 2q35-37 (COL4A3 y COL4A4)<sup>(3)</sup>. Más recientemente se ha logrado localizar, también en esta región, el SA transmitido con carácter autosómico dominante<sup>(5)</sup>.

**Síndrome nefrótico (SN).**- El conocimiento de los SN córticorresistentes de transmisión genética ha experimentado un gran avance en los últimos años<sup>(6)</sup>. El 42% de los SN congénitos de nuestro país corresponden al **tipo Finlandés**<sup>(7)</sup>, debido a una mutación en un gen situado en el cromosoma 19<sup>(8)</sup>. La proteína codificada por este gen, **la nefrina**, es una proteína trans-

membrana, recientemente clonada y secuenciada, que se expresa, sobre todo en los podocitos glomerulares y en la que el dominio extracelular presenta una estructura similar a las inmunoglobulinas. Tiene como función participar en la construcción de las estructuras extracelulares que forman la MBG.

La **esclerosis mesangial difusa** puede observarse aisladamente o formando parte del síndrome de Drash (tumor de Wilms y pseudohermafroditismo masculino). Se ha comprobado una mutación en el gen WT 1, bien transmitida genéticamente o sobrevenida de novo. En esta misma localización se ha identificado la mutación que acompaña al **síndrome de Frazier** (hialinosis segmentaria y focal y disgenesia gonadal)<sup>(6)</sup>.

Por último, dos terceras partes de los **SN corticorresistentes familiares** presentan ligamiento al gen SNR1 situado en el cromosoma 1, concretamente en la banda 1q25-1q31<sup>(9)</sup>.

**Cistinosis.**- Considerada un trastorno del transporte de cistina fuera de las células lisosomales, se transmite con carácter autosómico recesivo. Se ha conseguido determinar el gen responsable de esta enfermedad en el cromosoma 17p13<sup>(10)</sup>. La acumulación de cristales de cistina provoca, entre otras graves complicaciones extrarrenales, retraso del crecimiento e insuficiencia renal crónica (IRC) habitualmente antes de los 10 años de vida. En los últimos años se ha podido confirmar que la administración precoz (antes del segundo año de vida) y mantenida de cisteamina es capaz de retrasar la IRC y probablemente otras complicaciones extrarrenales, que aparecen más tardíamente<sup>(11,12)</sup>. El tratamiento de estos pacientes con hormona de crecimiento (GH), se hallen o no recibiendo cisteamina, está justificado<sup>(13)</sup>.

**Citopatías mitocondriales.**- Algunas nefropatías tubulointersticiales, independientes de las nefronoptosis, pueden abocar a insuficiencia renal terminal (IRT). Se han aportado también SN corticorresistentes, indistinguibles clínica e histológicamente de los SN primitivos, en los que se observa una irremediable evolución hacia la IRT. Lo que orienta el diagnóstico en estos casos es, junto a presencia de clínica nefrológica, la constatación de síntomas extrarrenales, especialmente neurológicos, musculares, pancreáticos, etc. Desgraciadamente, no es infrecuente que estos síntomas estén ausentes, ocupen un segundo plano o aparezcan más tardíamente, lo que no hará más que entorpecer el diagnóstico y ensombrecer el pronóstico de estos enfermos<sup>(14)</sup>.

**Nefronoptosis juvenil.**- Es otra nefropatía hereditaria autosómica recesiva que aboca a IRT durante la infancia. El análisis genético de varias familias ha permitido localizar un gen en el

*Correspondencia:* Dr. Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.

cromosoma 2, conocido como NPH1, concretamente en la región 2q13<sup>(15)</sup>. Sin embargo, más de una tercera parte de las familias estudiadas, entre ellas las afectas del síndrome de Senior Loken (nefronoptosis asociada a retinitis pigmentaria), no han presentado ligamiento con el gen NPH1, lo que habla a favor de cierta heterogeneidad genética<sup>(16)</sup>.

En 1997 se consiguió secuenciar el gen de esta enfermedad<sup>(17,18)</sup>. Se trata de una proteína transmembrana de función todavía no bien conocida, que parece jugar un papel de interacción entre proteínas.

***Poliquistosis renal autosómica recesiva.***- El gen causante de esta rara nefropatía hereditaria, denominado PKHD1, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 6, concretamente en la región 6p21.1-p12<sup>(19)</sup>. Los estudios llevados a cabo hasta la fecha en diferentes países<sup>(20)</sup> y en España<sup>(21)</sup> con familias que mostraban un completo espectro de la enfermedad han descartado la existencia de heterogeneidad genética.

***Síndrome de Bartter (SB).***- Caracterizado por un trastorno del transporte renal de electrolitos, no representa una entidad única, por lo que, desde siempre, ha constituido un gran reto fisiopatológico para los nefrólogos<sup>(22)</sup>. Actualmente lleva camino de ser resuelto gracias al descubrimiento de varios genes que codifican los canales iónicos situados en el túbulo distal, lo que ha permitido su clasificación en tres diferentes entidades clínicas y genéticas<sup>(23)</sup>:

El ***SB neonatal***, parece estar causado por un defecto en los dos canales de la cara luminal de las células del asa ascendente de Henle: el canal NaK-2Cl amiloride sensible<sup>(24)</sup> o el canal que codifica el ROMK<sup>(25)</sup>. Muy probablemente deben estar implicados otros, ya que las mutaciones descritas no explican todos los casos estudiados.

El ***SB clásico***, observado a lo largo de toda la infancia, es debido a deleciones o mutaciones en el gen que codifica un canal renal para el cloro (CICN-Kb)<sup>(26)</sup>, situado en la cara basolateral de las células del tubo distal. La mutación A 204 T en este gen parece ser la causa del SB tipo III en España<sup>(27)</sup>.

El ***síndrome de Gitelman***, forma menos grave que se observa en niños mayores y adultos, se produce como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica el cotransporte Na-Cl tiazida sensible, localizado en el cromosoma 16q13<sup>(28)</sup>.

## 2. Avances diagnosticoterapéuticos en enfermedades renales prevalentes o de nuevo conocimiento

A las puertas del nuevo milenio, la patogenia del ***SN idiopático*** continúa sin ser explicada convincentemente. Se ha sugerido la existencia de una disfunción de los linfocitos T, responsable de la liberación de un factor circulante capaz de modificar la permeabilidad del filtro glomerular. Un factor de este tipo ha podido aislarse en el plasma de enfermos portadores de ***glomeruloesclerosis segmentaria y focal***, una de las causas más frecuentes de SN corticorresistente en edad pediátrica, con la particularidad de que dicho factor persiste en los casos en los que la lesión recidiva en el injerto<sup>(29)</sup>.

Se ha conseguido sistematizar la ***actitud terapéutica*** ante niños con SN<sup>(30)</sup>. Para los que sufren ***recaidas frecuentes*** se aconseja la administración de prednisona a baja dosis, de forma prolongada mientras no presente signos de intolerancia. Como droga de segunda elección se preconizan los agentes alquilantes a dosis acumulativa no gonadotóxica, lo que permite habitualmente interrumpir la corticoterapia en el 50% de los casos. Si este tratamiento fracasa, puede ser necesario recurrir a la ciclosporina como tercera droga, pero exige su frecuente monitorización para evitar la nefrotoxicidad. Por otra parte, la supresión del medicamento provoca habitualmente nuevas recaídas, lo que dificulta en grado extremo la retirada definitiva de la medicación<sup>(31,32)</sup>.

El manejo de los ***SN corticorresistentes*** ha obligado a ensayar diferentes medidas terapéuticas<sup>(33)</sup>. La asociación ciclosporina-corticoides consigue hasta un 50% de respuestas positivas<sup>(34)</sup>.

***Síndrome hemolítico-urémico (SHU).*** Actualmente está claramente delimitada la forma típica, asociada a diarrea, de las formas atípicas. En el III Simposium Internacional sobre verotoxina (VT), celebrado en Baltimore en 1997, se confirmó que la VT-2 sigue siendo la toxina más frecuentemente asociada al SHU, tanto en EE.UU. como en Europa y el *E. coli*, serotipo 0157, el agente etiológico más frecuente<sup>(35)</sup>. No hay evidencia de tratamiento eficaz frente a la VT productora de SHU. La medida preventiva más útil, unánimemente aceptada, es el diagnóstico precoz que hace posible un adecuado tratamiento de sostén, cuidando el estado de hidratación, el balance electrolítico y la nutrición.

Transcurridos más de diez años desde que fuera descrita en niños<sup>(36)</sup>, ***la nefropatía asociada al VIH*** continúa planteando problemas diagnósticos en EE.UU., donde aparece hasta en el 10-15% de los niños infectados por VIH<sup>(37)</sup>. No ocurre lo mismo en nuestro país<sup>(38)</sup> y en el resto de Europa<sup>(39)</sup>, donde sigue constituyendo una rareza, probablemente por su conocida predilección por la raza negra.

El manejo del ***raquitismo hipofosfatémico familiar***, trastorno hereditario ligado al cromosoma X, ha experimentado algunos cambios<sup>(40)</sup>. Gran parte de estos pacientes sufren retraso del crecimiento, que no consigue normalizar el tratamiento convencional con fosfato oral y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. A pesar de que la secreción de GH es normal en estos niños, la administración de esta hormona parece recomendable, al haberse demostrado que los pacientes que la recibieron durante más de 6 años consiguieron mejorar su pronóstico de talla y densidad mineral ósea<sup>(41)</sup>.

En los últimos años se han experimentado novedades en cuanto al manejo de los pacientes con ***infección urinaria (IU) y reflujo vesicoureteral (RVU)***. La sintomatología clínica, así como los habituales parámetros analíticos, como el recuento leucocitario y la proteína C reactiva, no se han mostrado útiles para diferenciar las IU de vías altas y bajas, especialmente en el lactante. Dejando aparte la utilización de la TAC, todavía en fase muy incipiente<sup>(42)</sup>, la gammagrafía renal con Tcc99-DMSA constituye, al día de hoy, el método de referencia para sentar el

diagnóstico de pielonefritis aguda<sup>(43)</sup>. La falta de disponibilidad en todos los centros y su elevado coste están forzando la búsqueda de un marcador biológico ideal de afectación parenquimatosa. Las citoquinas, especialmente las determinaciones sérica y urinaria de interleuquinas 6 y 8 y, últimamente la procalcitonina, han demostrado cumplir con este cometido<sup>(44,45)</sup>.

Mayores cambios se están experimentando en cuanto al manejo de la **nefropatía por reflujo y el RVU**. Se ha podido confirmar que los niños mayores de 4 años con IU y riñones morfológicamente normales tienen un riesgo prácticamente nulo de desarrollar cicatrices renales detectables por gammagrafía renal Tcc99-DMSA, lo que va a permitir a partir de ahora centrar todos los esfuerzos diagnósticos y de seguimiento en una población más selectiva, como son los menores de esa edad<sup>(46)</sup>.

El debate sobre cuál es el tratamiento de elección del RVU sigue abierto<sup>(47)</sup>. El tratamiento conservador debe continuar siendo la norma, ya que el seguimiento a largo plazo de un grupo no seleccionado de niños con RVU tratados de forma conservadora, ha demostrado que, a los 10 años, cerca del 75% no presentaron RVU o éste era sólo de grado I<sup>(48)</sup>. En líneas generales, esta misma opinión es compartida por el Grupo de Expertos en RVU de la Asociación Americana de Urología Pediátrica, quienes reservan la cirugía como tratamiento inicial exclusivamente para los RVU bilaterales de alto grado en niños mayores de 6 años<sup>(49)</sup>.

Por otra parte, la evolución a muy largo plazo de los niños con RVU es satisfactoria si tenemos en cuenta que al llegar a la edad adulta, los únicos que presentaron IRC y/o hipertensión arterial fueron aquéllos que ya presentaban al diagnóstico extensas cicatrices renales, hipertensión arterial y/o tensión arterial en el límite alto de la normalidad<sup>(50,51)</sup>.

La generalización de la ecografía prenatal ha permitido el diagnóstico precoz de la **uropatía obstructiva**. Recientes estudios han conseguido demostrar que la obstrucción congénita reduce la nefrogénesis, la maduración glomerular y la proliferación tubular, al mismo tiempo que tiene lugar una hipertrofia compensadora del riñón contralateral<sup>(52,53)</sup>. Las posibilidades de actuación ante una hidronefrosis congénita unilateral son reducidas: manejo observacional o intervención quirúrgica. Estudios llevados a cabo para conocer la historia natural de esta situación han llegado a la conclusión de que la mayor parte son estables o se resuelven espontáneamente. Tras cuestionar el patrón de eliminación tras furosemida obtenido en el renograma, al considerar que se halla sometido a un gran número de variables que le incapacitan para discernir entre presencia o ausencia de obstrucción, se aconseja por algunos manejar a los pacientes atendiendo a los datos de la función renal obtenidos en el renograma, fundamentalmente la función renal diferencial<sup>(54)</sup>. La indicación de intervención quirúrgica está aún lejos de ser unificada. El umbral bajo el cual debe caer la función diferencial para decidir el manejo quirúrgico es distinto de unos centros a otros y también es diferente su protocolo de actuación. Sin embargo, las conclusiones son similares: el manejo observacional de las HN prenatales sospechosas de estenosis de la unión uretero-

pélvica es suficientemente seguro<sup>(55)</sup>.

Así como en el adulto existe un criterio establecido y universalmente consensuado para definir la hipertensión arterial (HTA), en la infancia se utiliza la clasificación propuesta por la **Task Force** sobre presión arterial en la infancia y adolescencia que ha sido recientemente revisada<sup>(56)</sup>.

Hasta muy recientemente no se disponía en España de valores de referencia propios. En el momento actual se encuentran disponibles percentiles de TA representativos de la población infantil y adolescente española<sup>(57)</sup>. Por otra parte, se ha establecido la utilidad de la monitorización ambulatoria de la TA en la edad pediátrica y los valores de normalidad de esta técnica diagnóstica<sup>(58,59)</sup>.

### 3. Avances diagnosticoterapéuticos en la insuficiencia renal crónica (IRC)

**La cistatina C** es un nuevo marcador de función renal que parece ofrecer una mejor resolución que la creatinina. En el último año han aparecido los valores de referencia en edad pediátrica<sup>(60)</sup>.

El retraso del crecimiento es una de las complicaciones más relevantes del niño en IRC ya que repercute de forma muy acusada en su calidad de vida. La eficacia y seguridad del empleo de la GH en estos niños ha sido reiteradamente demostrada, con la salvedad de que los efectos en el período puberal son siempre menos evidentes<sup>(61)</sup>. Otro tanto ocurre con los niños sometidos a diálisis, en los que la respuesta al tratamiento con GH es menos satisfactoria que en los niños en IRC preterminal. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en las respuestas de los niños sometidos a tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis o en diálisis peritoneal<sup>(62)</sup>.

Con vistas a minimizar el impacto negativo del trasplante sobre la talla final, la administración de GH debe iniciarse previamente al mismo. No obstante, el tratamiento con GH a los ya trasplantados ha conseguido que la aceleración de la velocidad de crecimiento se mantenga en los tres primeros años de tratamiento, aunque posteriormente tienda a disminuir<sup>(63)</sup>. Hasta estos momentos no hay evidencia de efectos deletéreos significativos del tratamiento con GH sobre la función renal y la frecuencia de episodios de rechazo agudo<sup>(64)</sup>.

**Diálisis peritoneal.** Se dispone en la actualidad de protocolos consensuados para una correcta aplicación de esta modalidad de tratamiento sustitutivo, en las mejores condiciones para el paciente pediátrico<sup>(65)</sup>. Como alternativa a las soluciones de glucosa utilizadas habitualmente como agente osmótico estándar, empiezan a estar disponibles nuevas soluciones de diálisis, como los polímeros de glucosa icodextrina, que permitirán adaptar su prescripción a las necesidades del paciente<sup>(66)</sup>. Otro importante avance ha sido la posibilidad de añadir aminoácidos al dializado, con la intención de suplementar el aporte proteico a esta población, aunque su elevado coste hace poco viable su aplicación clínica.

**Hemodiálisis.** Contamos con tecnología suficiente para aplicar el tratamiento de hemodiálisis a pacientes pediátricos, faci-

litadas por la disponibilidad de normas consensuadas para una correcta aplicación del tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis en pacientes pediátricos<sup>(67,68)</sup>.

Podemos afrontar con seguridad el tratamiento de la anemia que acompaña a la IRC mediante una adecuada administración de eritropoyetina, y un manejo racional de la ferropenia de acuerdo a normas actualmente bien determinadas<sup>(69)</sup>.

**Trasplante.** En nuestro país se realizan anualmente entre 50 y 60 trasplantes pediátricos, no siendo previsible un aumento de las necesidades. Los avances tecnológicos, junto a los progresos en la inmunosupresión han conseguido mejorar la supervivencia del injerto en pacientes pediátricos. A pesar de ello los menores de dos años continúan teniendo mayor riesgo de pérdida del injerto.

En estos momentos se cuenta con suficiente experiencia en "trasplante preventivo", entendiéndose como tal, el que se realiza antes incluso de que el paciente haya sido incluido en un programa de diálisis. Esta conducta se está generalizando entre los países europeos y EE.UU. gracias a la política del donante vivo que permite el trasplante programado<sup>(70)</sup>. Esta modalidad representa ya el 18% de la actividad trasplantadora de alguno de los centros de nuestro país<sup>(71)</sup>.

Muy importantes han sido los avances logrados en la **inmunosupresión**. La administración de la triple inmunosupresión con prednisona, azatioprina y ciclosporina sigue teniendo vigencia. Han aparecido nuevas drogas y ensayos multicéntricos han conseguido probar su eficacia como coadyuvantes o sustitutivos de la inmunosupresión clásica<sup>(72)</sup>. La nueva fórmula de ciclosporina A en forma de microemulsión (Neoral<sup>®</sup>) ha comenzado a desplazar a la solución oral para su uso pediátrico<sup>(73)</sup>. Otra droga el FK-506 (Tacrolimus) ofrece, frente a la ciclosporina, menos HTA y ausencia de efectos cosméticos indeseables y la ventaja sobreañadida de que puede utilizarse como única droga. No obstante, el incremento de enfermedades linfoproliferativas puede limitar su uso<sup>(74)</sup>.

Como alternativa al uso de la azatioprina se está empleando el micofenolato mofetil que ha mostrado menor incidencia de rechazos, cuando se utiliza asociada a ciclosporina y prednisona con similares efectos secundarios que la azatioprina<sup>(75)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Goodyer P, Kashtan C. The genetic basis of pediatric renal disease. *Sem Nephrol* 1998; **18**:244-255.
- 2 Marsick R, Limwongse Ch, Kodish E. Genetic testing for renal diseases: Medical and ethical considerations. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**:934-945.
- 3 Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; **50**:1445-1463.
- 4 Knebelmann B, Breillat C, Forestier L et al. Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; **59**:1221-1232.
- 5 Gunwar S, Ballester F, Noelken ME et al. Glomerular basement membrane. Identification of a novel disulfide-cross-linked network of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *J Biol Chem* 1998; **10**:8767-8775.
- 6 Niaudet P, Broyer M, Gubler MC et al. Génétique et syndrome néphrotic. *Arch Pediatr* 1998; **5** suppl 2:152-155.
- 7 Navarro M, Espinosa L, Fijó J, Vallo A, Málaga S, García Nieto V, Hidalgo E, García L, Arruebarrena D, Ramos L, Loris C, Rodríguez LM, Orive. Nephrotic syndrome first year of life: Multicenter study. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:C160.
- 8 Kestila M, Lenkkeri U, Manniko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein -nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome? *Mol Cell* 1998; **1**:575-582.
- 9 Fuchshuber A, Jean G, Grivouval O et al. Mapping a gene (srn1) to chromosome 1q25-q31 idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:2155-2158.
- 10 Town M, Jean G, Cherqui S et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998; **18**:319-324.
- 11 Markello TC, Bernardinbe IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; **328**:1157-1162.
- 12 McDowell GA, Town MM, van't Hoff W, Gahl WA. Clinical and molecular aspects of nephropathic cystinosis. *J Mol Med* 1998; **76**:295-302.
- 13 Wulh E, Haffner D, Gretz N et al. Treatment with recombinant growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: no evidence for increased deterioration rate of renal function. The European Study Group on Growth Hormone Treatment in short children with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1998; **43**:484-488.
- 14 Niaudet P. Mitochondrial disorders and the kidney. *Arch Dis Child* 1998; **78**:387-390.
- 15 Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993; **3**:342-345.
- 16 Antignac C.: Genetic heterogeneity in medullary cystic disease. *Kidney Int* 1995; **47**:730-731.
- 17 Saunier S, Calado J, Heilig RG et al. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1997; **6**:2317-2323.
- 18 Hildebrandt F, Otto E, Resing C et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997; **17**:149-153.
- 19 Zerres K, Múcher G, Bachner L et al.: Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nature Genet* 1994; **7**:429-432.
- 20 Murcia NS, Woychik RP, Avner ED. The molecular biology of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:721-726.
- 21 Málaga S, Coto E, Navarro M, Espinosa L, Orejas G, Hidalgo E, Badía J. Autosomal recessive polycystic kidney disease with chromosome-6p microsatellite markers: absence of linkage heterogeneity. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:C120.
- 22 Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 1998; **105**:151-161.
- 23 Rodríguez Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:315-327.
- 24 Simon D, Karet F, Hamdan J et al. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-Cl cotransporters NKCC2. *Nat Genet* 1996; **13**:183-188.
- 25 International Collaborative Study Group for Bartter-like syndromes. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause de antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1997; **6**:17-26.
- 26 Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997; **17**:171-178.
- 27 Simon DB, Vallo A, Lifton RP, Rodríguez Soriano J. A founder

- CLCNKB mutation causes type III Bartter's syndrome in Spain. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:C67.
- 28 Pollak MR, Delaney VB, Graham RM, Herber SC. Gitelman's syndrome (Bartter's variant) maps to the thiazide-sensitive cotransporter gene locus on chromosome 16q13 in a large kindred. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**:1144-1148.
  - 29 Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; **334**:878-883.
  - 30 Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **338**:1202-1211.
  - 31 Santos F, Málaga S, Rodríguez J, Fernández P, Cobo A, Orejas G. Tratamiento prolongado con ciclosporina en síndrome nefrótico. *Nefrología* 1996; **16**:411-416.
  - 32 Ariceta Iraola G, Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A et al. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina A. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:273-278.
  - 33 Kühn K, Haas-Wöhrle A, Lutz-Vorderbrügge A, Felten H. Treatment of severe nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; **53**:suppl 64: S50-S53.
  - 34 Niaudet P, Fuchsuber A, Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997; suppl **58**:S85-S90.
  - 35 Taylor CM, Monnens LAH. Advances in haemolytic-uremic syndrome. *Arch Dis Child* 1998; **78**:190-193.
  - 36 Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G, Scott G, Paredes A, Málaga S et al. Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**:625-630.
  - 37 Ray PE, Rakusan T, Loechelt BJ, Selby DM, Liu XL, Chandra RS. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy in children from Washington D.C. area: 12 years' experience. *Sem Nephrol* 1998; **18**:396-405.
  - 38 Fons J, Peydró A, Cuello M, Haro J, Monteagudo S, Ferrando S, Brines J. Nefropatía por VIH. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:105-106.
  - 39 Cachat F, Guignard JP. La néphropathie à VIH chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1998; **5**:1353-1358.
  - 40 Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997; **44**:443-466.
  - 41 Saggese G, Baroncelli GI, Barsanti S. Traitement par hormone de croissance du rachitisme hypophosphatémique familial. *Arch Pediatr* 1998; **5** suppl 4:360-363.
  - 42 Poustchi-Amin M, Leonidas JC, Palestro Ch et al. Magnetic resonance imaging in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:579-580.
  - 43 Smellie JM. Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid studies and urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr* 1998; **87**:132-133.
  - 44 Gendrel D. Infection urinaire et marqueurs biologiques: protéine C réactive, interleukines et procalcitonine. *Arch Pediatr* 1998; **5** suppl 3:269S-273S.
  - 45 Benador N, Siegrist CA, Gendrel D et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; **102**:1422-1425.
  - 46 Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ et al. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *BMJ* 1997; **315**:905-908.
  - 47 Weiss RA. Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Sem Nephrol* 1998; **18**:264-269.
  - 48 Wernnestrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; **152**:879-883.
  - 49 Elder JS, Peters CA, Arant BS et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel. Summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; **157**:1846-1851.
  - 50 Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:249-256.
  - 51 Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:727-736.
  - 52 Chevalier RL. Pathophysiology of obstructive nephropathy in the newborn. *Sem Nephrol* 1998; **18**:585-593.
  - 53 Klahr S, Harris K, Purkerson M L. Effects of obstruction on renal functions. *Pediatr Nephrol* 1988; **2**:34-42.
  - 54 Koff SA. Neonatal management of unilateral hydronephrosis. Role for delayed intervention. *Urol Clin North Am* 1998; **25**:181-186.
  - 55 Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Sem Nephrol* 1998; **18**:652-658.
  - 56 National High Blood Pressure Education Program. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; **98**:649-658.
  - 57 Grupo Colaborativo Español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: Principales valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:11-17.
  - 58 Lurbe E, Redón J, Liao Y et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994; **12**:1417-1423.
  - 59 Soergel M, Kirschstein M, Busch C et al.: Oscillometric twenty-four hours ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicentric trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; **130**:178-184.
  - 60 Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentration in children. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:125-129.
  - 61 Perfumo F, Gusmano R. Evaluation critique du traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale chronique. *Arch Pediatr* 1998; **5** suppl 4:354S-359S.
  - 62 Wuhl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**:294-298.
  - 63 Mentser M, Breen TJ, Sullivan EK, Fine RN. Growth-hormone treatment of renal transplant recipients. The national Cooperative Growth Study experience. A report of the National Cooperative Growth Study and the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr* 1997; **131**:S20-S24.
  - 64 Maxwell H, Rees K. British Association for Pediatric Nephrology. Randomised controlled trial of recombinant HGH in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *Arch Dis Child* 1998; **79**:481-487.
  - 65 Warady BA. Adequacy of peritoneal dialysis in the pediatric patients. *Perit Dial Inter* 1997; **117** suppl. S50-S52.
  - 66 Warady B, Watkins SL. Current advances in the therapy of chronic renal failure and end stage renal disease. *Sem Nephrol* 1998; **18**:341-354.
  - 67 Donckerwolcke R, Bunchman TE: Hemodialysis in infants and small children. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**:103-106.
  - 68 Bunchman TE. Pediatric hemodialysis: Lesson from the past, ideas for the future. *Kidney Int* 1996; **49** suppl 53:S64-S67.
  - 69 NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. 1997.
  - 70 Broyer M. Transplantation rénale avec donneur vivant chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1998; **5**:835-838.
  - 71 Zamora I, Simón J. Trasplante renal en pediatría. Priorización y actualización en hiperinmunizados. *Nefrología* 1998; **18** supl 5:82-83.
  - 72 First MR. An update on new immunosuppressive drugs undergoing pre-clinical and clinical trial: potential applications in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**:303-317.
  - 73 Kabasakul SC, Clarke M, Karsten J et al. Comparison of Neoral and Sandimmun cyclosporin A pharmacokinetic profiles in young renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**:318-321.
  - 74 Ellis D. Clinical use of tacrolimus (FK-506) in infants and children