

Enfermedad renal crónica

Isabel Zamora y M^a José Sanahuja

Nefrología Infantil. Hospital La FE

DEFINICIÓN

Los criterios para la definición de enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría son:

- a) daño renal de > 3 meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con/sin disminución del filtrado glomerular; y
- b) filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/m/1.73m} \geq 3$ meses con/sin los signos de daño renal comentados previamente.

Es por tanto la pérdida irreversible de función renal produciendo disminución progresiva del filtrado glomerular.

Los riñones tienen una gran reserva funcional y el daño debe exceder al 50% de pérdida de población nefronal para que se desarrolle la insuficiencia renal crónica.

La pérdida de nefronas induce hipertrofia compensadora del resto, estos cambios, en principio beneficiosos, pueden llevar por sí mismos a daño glomerular y contribuyen al deterioro progresivo del filtrado glomerular a través de la hiperfiltración.

Actualmente el término insuficiencia renal crónica ha sido sustituido por el de enfermedad renal crónica (ERC) y se clasifica en distintos estadios según el grado de deterioro del filtrado glomerular:

Estadio	Filtrado glomerular
1	Normal, pero con daño en parénquima renal
2	90-60 ml/min/1.73 m
3	59-30 ml/min/1.73m
4	29-15 ml/min/1.73m
5 enfermedad renal terminal	<15 ml/min/1.73m (precisa depuración extrarrenal: diálisis/transplante)

Existen pocos datos sobre la incidencia de ERC en la población pediátrica. En el Registro Italiano de ERC, que incluye pacientes con filtrado glomerular $< 70 \text{ ml/m/1.73m}$ y edad < 20 años la incidencia es 12.1/año/millón de población pediátrica y la prevalencia 74.7/millón de población pediátrica.

La supervivencia a largo plazo en niños con enfermedad renal terminal ha mejorado en los últimos 25 años pero la mortalidad es todavía aproximadamente 30 veces más alta que la esperada para la edad.

En nuestro país la incidencia de ERC es desconocida, tan solo hay datos de los pacientes que llegan a enfermedad renal terminal (ERT) (diálisis y/o transplante), en el Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR) iniciado ya hace muchos años por la Sociedad Española de Nefrología Pediátrica

ETIOLOGIA

Las causas de ERC en niños, en todas las series son distintas a las de los adultos.

Las causas más frecuentes son las malformaciones congénitas, grupo heterogéneo que incluye: uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, displasia-hipoplasia renal, más frecuentes cuando más pequeño es el paciente. Actualmente, gracias a los controles ecográficos prenatales, la mayoría de estos niños son diagnosticados desde recién nacidos.

El siguiente grupo etiológico lo constituyen las enfermedades glomerulares primarias o secundarias, más frecuentes en los niños mayores. En este apartado destaca el síndrome nefrótico corticorresistente por esclerosis segmentaria y focal con o sin base genética. Siendo el resto de etiologías mucho menos frecuente (s. hemolítico urémico, cistinosis, oxalosis...).

Destaca, por su diferencia con las series de adultos, el escaso porcentaje de pacientes que llegan a enfermedad renal terminal sin etiología conocida.

En la TABLA I se recoge la etiología de enfermedad renal terminal infantil en nuestro país en el periodo 2002-2005.

FISIOPATOLOGÍA

La ERC y el estado urémico se caracterizan por la acumulación de sustancias que normalmente se excretan o metabolizan en el riñón y la carencia de los que se sintetizan como la eritropoyetina o el calcitriol.

Dentro de las sustancias que se excretan, la creatinina, BUN, ácido úrico y fosfato se determinan rutinariamente en el laboratorio, pero existen otros productos metabólicos (β_2 microglobulina, aminoácidos...), que

Tabla I. Etiología ERT. REPIR 2002-2005

Enfermedad primaria	Incidencia en ERT
Anomalías estructurales (reflujo, obstrucción, hipoplasia-displasia)	43.9%
Nefropatías hereditarias (cistinosis, oxalosis, Alport, nefronoptosis)	17.2%
Glomerulopatías	17.2%
Enfermedades vasculares y sistémicas (incluyendo síndrome hemolítico urémico)	10.9%
Miscelánea	10%

se acumulan, son tóxicos y responsables, en parte, de la disfunción multiorgánica de esta patología.

Las manifestaciones clínicas de la ERC son el resultado de la combinación de:

1. fallo en el balance de fluidos y electrolitos
2. acumulación de metabolitos tóxicos
3. pérdida de síntesis de hormonas: eritropoyetina, 1,25 dihidroxi vitamina D3
4. alteración de la respuesta del órgano diana a hormonas endógenas: hormona de crecimiento.

Veamos sucintamente estas alteraciones:

ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS Y EQUILIBRIO ACIDO-BASE:

Agua: Cuando la causa de la ERC es patología estructural existe un defecto en la capacidad de concentrar la orina por falta de res-

puesta del túbulo a la ADH, disminución del gradiente osmótico tubular y alteración en la arquitectura tubular y vascular. Por tanto estos pacientes desarrollan poliuria con hipostenuria cuya manifestación clínica puede ser la enuresis.

A la vez tampoco pueden responder a una sobrecarga aguda de volumen porque también esta limitada su capacidad de dilución máxima.

A medida que avanza la enfermedad ante la disminución severa del filtrado glomerular existe el riesgo de retención de fluidos por pérdida progresiva de diuresis. Esto es mas frecuente y precoz cuando la etiología es una glomerulopatía.

Sodio: En los casos de ERC por patología estructural existe tendencia a la natriuresis, originando un balance negativo de sodio. Con la pérdida progresiva del filtrado glomerular hay una disminución en la capacidad de adaptación tubular rápida a la sobrecarga o restricción brusca de sodio con riesgo de sobrecarga de volumen o contracción del espacio vascular.

Potasio: La homeostasis de potasio esta relativamente bien conservada hasta que la insuficiencia renal esta en fases avanzadas, aumentando la excreción renal y digestiva (en condiciones normales es < 20% y puede aumentar hasta 75%), pero la mayoría de pacientes son incapaces de responder a una carga excesiva de potasio (la ingesta dietética es la mayor fuente de potasio), y pueden desarrollar hiperkaliemia severa si reciben sobrecarga aguda de potasio por transfusiones, movilización intracelular en estados catabólicos como sepsis con acidosis.

La patología obstructiva, frecuente en pediatría: reflujo, estenosis pieloureteral o ureterovesical, vejiga neurógena etc, pueden

originar un pseudohipoaldosteronismo con hiperkaliemia en fases mas o menos precoces de la ERC.

Equilibrio acido-base: La acidosis metabólica es común en la ERC, se caracteriza por: disminución del bicarbonato plasmático y aumento del anion GAP.

La acidosis metabólica es debida a la inhabilidad de excretar hidrogeniones, aumento de la carga acida endógena por la disminución de síntesis de amonio en el segmento distal de la nefrona y en ocasiones por pérdida renal de bicarbonato.

El aumento del anión GAP es debido a la retención de aniones que normalmente son excretados por filtración glomerular. En fases precoces de ERC el anión GAP puede ser normal (acidosis hiperclorémica).

La acidemia es en parte responsable del retraso en el crecimiento de estos pacientes, puede agravar la hiperkaliemia e inducir estado catabólico.

METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO:

En la ERC (incluso en estadios precoces) existe disminución de la excreción de fósforo lo que conlleva su retención y aumento en plasma, provocando disminución de la calcemia, y secundariamente aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) para aumentar la excreción de fósforo. Con la pérdida progresiva de función renal la retención de fósforo continua a pesar de la concentración elevada de PTH, provocando un estado de hiperparatiroidismo persistente.

Además el metabolismo de la vitamina D esta íntimamente ligado al riñón, la hidroxilación final a 1,25 hidroxivitamina D (cal-

citriol) que es el metabolito activo de la vitamina D se realiza en el túbulo proximal gracias a la enzima 1 - hidroxilasa, disminuida en la ERC.

Entre las funciones del calcitriol están: aumentar la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado, aumentar la resorción ósea, ayudar a mantener la homeostasis del calcio y favorecer la mineralización ósea con la aposición ósea de calcio y fósforo

En la población pediátrica el balance de calcio permanece marcadamente positivo para asegurar el crecimiento somático y la mineralización ósea. La enfermedad renal crónica supone un cambio en estos dos procesos llevando a la situación de osteodistrofia que determina marcada alteración en la homeostasis mineral e hiperparatiroidismo secundario, insuficiencia en 1-25 vitamina D y fallo en el crecimiento en adición a enfermedad extraesquelética. Una característica de la población infantil es que el anormal metabolismo óseo y mineral en la osificación endocondral durante el crecimiento resulta en alteraciones en la epífisis determinando tanto un retraso en el crecimiento como en la maduración ósea.

Desde el estricto punto del metabolismo calcio/fósforo se han publicado recientemente unas guías pediátricas para su correcto manejo estableciendo unos límites reco-

mendados de calcio, fósforo y PTH, según el estadio de enfermedad renal, dentro de los cuales se considera que se obtiene un buen control metabólico, asegurando el crecimiento y alejándonos de formas de osteodistrofia renal como el hiperparatiroidismo secundario y la enfermedad adinámica ósea. Si bien el único método diagnóstico exacto de las distintas formas de osteodistrofia renal sería la biopsia ósea, método que, por su agresividad, está lejos de la práctica clínica habitual.

En la tabla II y III se muestran los valores recomendados de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y PTH en el niño según edad y estadio de enfermedad renal respectivamente.

Para conseguir un buen control es necesaria una monitorización periódica de estos parámetros con frecuencia creciente según progresa la enfermedad renal, desde un control anual en estadio 2 a cada 6 meses en estadio 3, 3 meses en filtrados inferiores a 30 ml/min/1.73 m² y posteriormente mensuales.

El primer objetivo en el control del metabolismo calcio/fósforo es mantener las cifras de fósforo dentro de los límites recomendados según la edad. La hiperfosfatemia es un estímulo directo para aumentar la formación y secreción de PTH desencadenando el hiperparatiroidismo secundario.

Tabla II. Valores recomendados de calcio, calcio iónico, fósforo y fosfatasas alcalinas según edad.

Edad (años)	Fósforo mg/dl	Calcio total mg/dl	Calcio ⁺⁺ mg/l	F. alcalinas UI/ml
0 – 0.25	4.8 – 7.4	8.8 – 11.3	1.22 – 1.40	
1 – 5	4.5 – 6.5	9.4 – 10.3	1.22 – 1.32	100 – 350
6 – 12	3.6 – 5.8	9.4 – 10.3	1.15 – 1.32	60 – 450
13 – 20	2.3 – 4.5	8.8 – 10.2	1.12 – 1.30	40 – 180

Tabla III. Valores de PTH recomendados según grado de enfermedad renal

Estadio	GFR ml/min/1.73	PTH ng/ml
2	60-89	35-70
3	30-59	35-70
4	15-29	70-110
5	<15	200-300

El tercer factor determinante en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario es la deficiencia de vitamina D. El primer paso en el tratamiento será asegurar que el paciente tiene cifras normales (>30 ng/ml) de 25-OH vitamina D, si no es así debería iniciarse tratamiento con vitamina D2.

ANEMIA:

La presencia de anemia y su severidad se relaciona con el grado de insuficiencia renal y con la etiología de la misma. Se inicia en fases tempranas, estadio 3 con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m2 e incrementa su frecuencia y severidad en estadios 4 y 5, aunque hay variabilidad interpacientes a cualquier nivel de función renal.

En general es una anemia normocrómica y normocítica. Se desarrolla por falta de síntesis de la eritropoyetina por el riñón y/o presencia de inhibidores de la eritropoyesis, existe también disminución de la vida media de los hematíes probablemente debido a las toxinas urémicas. Puede asociarse déficit absoluto o funcional de Fe o carencia de Vit. B12 y ac. Fólico por lo que es necesario su monitorización para su buen control y tratamiento.

Definiremos anemia cuando la Hb este por debajo del P5 para edad y sexo (Tabla IV)

La corrección de la anemia repercutirá en una mayor calidad de vida, mayor apetito y mayor crecimiento, y menos frecuencia de enfermedad cardiovascular. Sabemos que a mayor grado de anemia mayor crecimiento de ventrículo izquierdo, patología frecuente en el niño con ERC aun cuando sea asintomática.

El control de la anemia se basará en la monitorización de: Hemoglobina, número total de hematíes, porcentaje de hematíes o reticulocitos hipocromos, cifras de Fe, ferritina e IST, Vit. B12 y ac. fólico.

CRECIMIENTO:

La falta de un adecuado crecimiento en el niño con ERC es el mayor obstáculo para su rehabilitación si determina una severa disminución de la talla final.

Aproximadamente el 60% de los niños y el 40% de las niñas que alcanzan la enferme-

Tabla IV. Definición anemia (Hb< percentil 5)^(*)

	Niños	Niñas
1 año	12.1 gr/dl	11.4 gr/dl
1-2 años	10.7 gr/dl	10.8 gr/dl
3-5 años	11.2 gr/dl	11. gr/dl
6-8 años	11.5 gr/dl	11.5 gr/dl
9-11 años	12.0 gr/dl	11.9 gr/dl
12-14 años	12.4 gr/dl	11.7 gr/dl
15-19 años	13.5 gr/dl	11.5 gr/dl

^(*) Basado en Nhanes III Unitad States 1988-94

dad renal terminal antes de los 15 años tienen una talla final por debajo de 2 SD. Esta diferencia entre sexos es debida a que en un número superior de niños su etiología son las malformaciones congénitas con inicio más precoz de enfermedad renal.

El niño sano tiene un primer pico en su velocidad de crecimiento durante los 2 primeros años de vida, seguido de un periodo de velocidad de crecimiento constante hasta un segundo pico en la pubertad.

Este patrón esta alterado en el niño con enfermedad renal crónica contribuyendo a ello diferentes factores tales como malnutrición, anemia, acidemia, pérdida salina, alteraciones del metabolismo calcio/fósforo y hormonales.

La edad de comienzo de enfermedad es determinante siendo la perdida relativa de altura durante el primer año de vida esencial.

Durante la lactancia el primer determinante del crecimiento es la nutrición, aporte calórico y proteico. Durante la niñez, periodo de crecimiento constante, las alteraciones del eje de la hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento Insulina-like (IGF1) tienen un papel determinante.

En la enfermedad renal crónica los niveles basales de GH son normales o altos pero con una desorganización del típico patrón pulsátil de secreción de GH, estando además disminuida la concentración plasmática de su proteína transportadora. La concentración de IGF1 total es normal o alto pero disminuida su fracción libre y su bioactividad por existir un aumento de IGF1-BPs que “secuestra” la IGF1 e impide su unión a los condrocitos en los cuales también se observa una resistencia intracelular a su acción.

Durante la pubertad en el enfermo renal crónico se produce un retraso en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal aunque los niveles plasmáticos de FSH, LH y esteroides sexuales son normales. Estos esteroides sexuales estimulan el crecimiento aumentando la secreción de GH y por acción directa sobre el cartílago de crecimiento. En la enfermedad renal crónica existe una resistencia a su acción.

Así la pubertad esta habitualmente retrasada y la ganancia estatural reducida a pesar de prolongarse en el tiempo respecto al niño sano.

Todas estas anomalías se inician en el estadio 3 de enfermedad renal y se incrementan cuanto mas progresa, de tal manera que la función renal y la etiología de la enfermedad, que condiciona la edad de inicio, son determinantes en el retraso estatural y la talla final.

ALTERACIONES METABÓLICAS:

Hidratos de carbono: existe resistencia periférica a la insulina endógena probablemente debido a las toxinas urémicas con intolerancia secundaria a los hidratos de carbono, pero la diabetes franca es rara.

Proteínas: es frecuente la alteración en el perfil de aminoácidos con disminución de los aminoácidos esenciales cuya fisiopatología no esta clara. La malnutrición severa es infrecuente.

Lípidos: la dislipemia es frecuente y se caracteriza por: hipertrigliceridemia, colesterol total normal, aumento de LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol.

Se considera hiperlipidemia en pediatría cuando los niveles son superiores al percentil 95 para edad y género.

En pacientes con ERC el objetivo es mantener el Colesterol total < 200 mg/dl y LDL-Colesterol < 100 mg/dl

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS:

Además de la anemia ya referida, con la progresión de la ERC hay tendencia al sangrado debido a alteración en la función plaquetar por la uremia.

ENDOCRINAS:

La uremia puede interferir en el metabolismo y regulación hormonal a través de varios mecanismos: afectación de la función glandular, niveles de hormonas inadecuados y/o alteración de su efecto en órgano diana.

Además de las alteraciones ya descritas en relación al crecimiento, puede observarse:

Tiroides: descenso de T3 y T4 con disminución periférica de T4 y T3 generalmente sin repercusión clínica ni necesidad de tratamiento.

Corticoadrenal: disminución de la respuesta de ACTH a la hipoglucemia.

Gonadotrofico: hipogonadismo hipogonadotropo, disminución de testosterona y estradiol lo que provoca pubertad retrasada y disminución del estirón puberal.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL:

Es una complicación frecuentemente en la ERC de causa multifactorial, existe:

- Aumento de actividad de la renina plasmática, sobre todo en glomerulopatías y nefropatía de reflujo.
- Aumento del volumen intravascular a medida que avanza la ERC y disminuye la diuresis residual.
- Aumento de la actividad simpática

En niños con ERC se considera HTA si la TA clínica es superior al percentil 90 para edad/sexo/talla según la Task Force y siempre que sea $\geq 120/80$ mmHg.

Preferentemente en estos pacientes debe realizarse registro ambulatorio de TA que nos permitirá conocer la carga sistólica, diastólica, si existe HTA nocturna y ritmo circadiano (descenso TA nocturna $\geq 10\%$ respecto a la TA diurna), frecuentemente alterado en estos pacientes.

Cuando coexiste proteinuria el objetivo debe ser mantener la TA inferior al percentil 90.

PROTEINURIA

Existe evidencia de que la proteinuria no es solo un marcador de enfermedad renal sino también un factor de progresión de la ERC.

Se ha demostrado que el ritmo de descenso del filtrado glomerular se correlaciona positivamente con el grado de proteinuria y negativamente con la reducción de la misma en respuesta a tratamientos anti-proteinuricos.

En las nefropatías crónicas la disfunción de la barrera de los capilares glomerulares para las proteínas causa una sobrecarga proteica sobre las células epiteliales tubulares desencadenando una serie de procesos inflamatorios, vasoactivos y fibrogénicos responsables

del daño túbulo intersticial y de la progresiva pérdida de función renal.

Por otra parte la proteinuria y aun la microalbuminuria son marcadores de daño vascular y un factor de riesgo cardiovascular.

RIESGO CARDIOVASCULAR:

En adultos con ERC la primera causa de muerte es por complicaciones cardiovasculares, y actualmente sabemos que estas ya están presentes en los niños con ERC aún en estadios precoces.

La supervivencia de los pacientes es menor que la de la población de su misma edad y sexo de tal manera que la esperanza de vida en un niño en diálisis es 40-60 años menos que en un niño transplantado y este tiene 20-25 años menos de esperanza de vida que un niño de su misma edad sano. Su principal

causa de muerte es por isquemia cardiaca y cardiomiopatía dilatada.

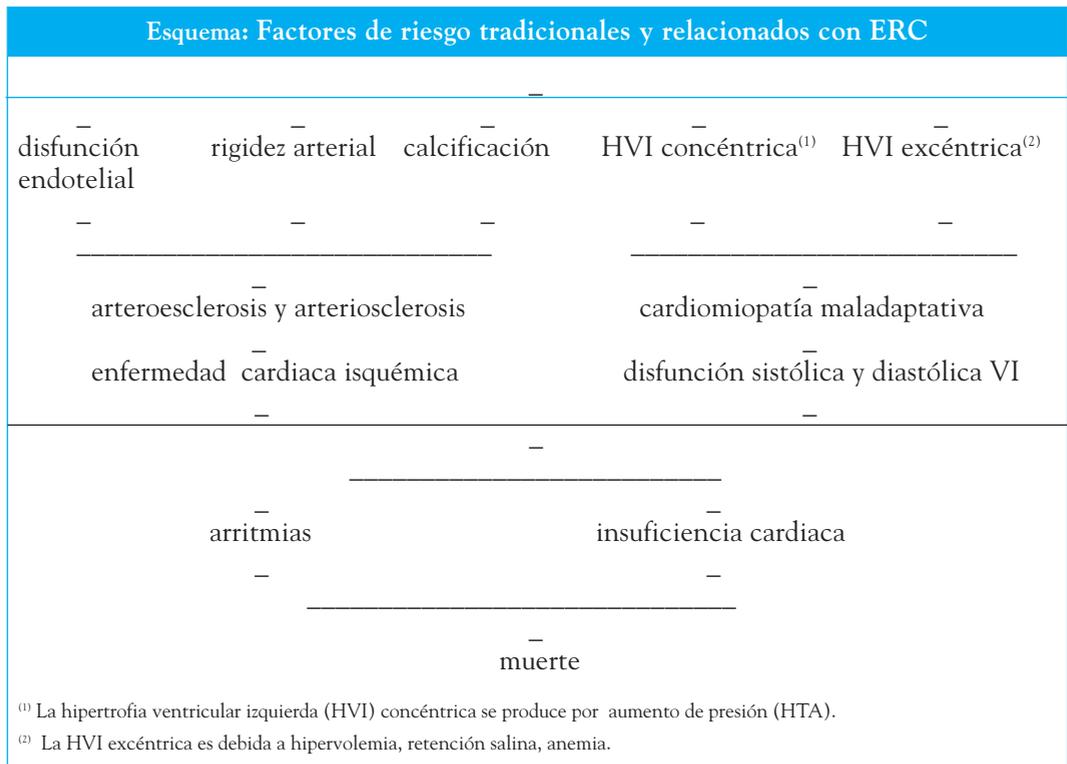
Los factores de riesgo cardiovascular en niños con ERC incluyen los clásicos de la arteriosclerosis y los inherentes al estado urémico, entre ellos los mas importantes son:

Hipertensión, dislipemia, anemia, hiperparatiroidismo, hiperhomocistinemia, hipoalbuminemia, proteinuria y aumento de Proteína C Reactiva (PCR) como reflejo de estado inflamatorio crónico.

Algunos de estos factores están presentes desde estadios precoces de la ERC como la HTA.

Tras la realización de un trasplante renal, con la mejoría del filtrado glomerular muchos de estos factores disminuyen o desaparecen pero otros pueden incluso incrementarse.

La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular la podemos ver en el esquema:



La enfermedad renal crónica es por tanto una patología multisistémica, que requiere un abordaje complejo y también multidisciplinario para ser capaces de cuidar al paciente en todos sus aspectos, actuando tanto en los aspectos preventivos de la progresión de la enfermedad renal como en su repercusión en otros órganos, mejorando la calidad de vida y reduciendo la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114:555-576, 2004
2. Mitsnefes MM (2007) Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22: preprints
3. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*, 5th edition
4. KDOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease
Am. J. Kidney Dis 46 (4) Suppl.1, 2005
5. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease.
Am. J. Kidney Dis 47 (5) Suppl.3, 2006