

## ¿Qué hay de nuevo en nefrología infantil?

Pedro Arango Sancho

Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

“ A mi maestro, el Dr. Víctor Manuel García Nieto, sin quien no existiría la Nefrología Infantil en este Servicio en particular y en nuestro país en general como la conocemos actualmente, orgullo de esta tierra y de quién seré dichoso discípulo allá donde vaya ”

Durante el año 2017 han sido muchos los campos objeto de investigación dentro de la Nefrología Infantil, con grandes avances en áreas como genética, embriología, terapéutica con anticuerpos monoclonales de última generación o el desarrollo de marcadores de daño renal que nos permitan detectarlo de forma más precoz y eficiente.

La intención en este caso es centrar la atención en mayor medida a aquellos avances acontecidos en patologías frecuentes en las consultas de pediatría de atención primaria, con cambios prácticos y aplicables a la práctica diaria. Para ello desarrollaremos cuatro temas principales: hipertensión arterial (HTA), síndrome nefrótico, enuresis y marcadores de daño renal.

### 1. Nueva Guía de diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes de la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>1</sup>

De entre todas las novedades de este año, por su repercusión y frecuencia, destaca la actualización de las guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la presión arterial elevada en niños y adolescentes de la AAP<sup>1</sup>.

En esta guía se ofrecen 30 nuevas recomendaciones (Tabla 1) para el manejo de la HTA con algunos cambios interesantes motivados en gran parte por la epidemia mundial de sobrepeso y obesidad actual, con los cambios en los patrones de frecuencia etiológicos y las repercusiones que este factor de riesgo cardiovascular produce en la población infantil a medio y largo plazo. En este contexto se observan datos tan demoledores como que hasta el 80% de los niños entre 12-19 años en Estados Unidos tienen una dieta pobre que no se ajusta a las recomendaciones de la ingesta

diaria de fruta, verduras o sal<sup>2</sup>.

De hecho, en el *Global Burden Disease Study* (2014) ya se destacaba un llamativo incremento de hasta el 47,1% en las cifras mundiales de sobrepeso y obesidad infantil en 2013 respecto a las registradas en el año 1980.

España en concreto, según cifras de UNICEF en 2013, presenta el dudoso honor de ser el 6º país con cifras de obesidad y sobrepeso infantil más elevadas (estudio ALADINO 2015: 23,2% de sobrepeso y 18,1% de obesidad), solo detrás de Estados Unidos, Grecia, Canadá, Portugal e Italia.

Existe actualmente una consolidada evidencia<sup>3</sup> que relaciona positivamente el aumento en las cifras tensionales con el índice de masa corporal (3,8-24,8% de los obesos presentan HTA), así como las diferencias existentes en las presiones arteriales (PA) según la raza y el sexo. Los últimos estudios, además, indican la creciente importancia del papel que representa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la patogenia de la HTA en los individuos obesos, planteando la posibilidad de que las cifras de actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona basal al inicio del seguimiento pudieran tener un papel predictor en la respuesta al tratamiento antihipertensivo<sup>3</sup>.

Asimismo, patologías como la diabetes (tipo I 4-16% y tipo II 12-31,9%), el síndrome de apnea obstructiva del sueño (3,6-14%), la enfermedad renal crónica (50%), el bajo peso al nacimiento o la prematuridad (7,3%) se han mostrado claramente relacionadas con aumento en las cifras de PA. En el caso de la enfermedad renal crónica y la obesidad además se ha demostra-



do una incidencia mucho mayor de hipertensión enmascarada, así como pérdida del patrón circadiano nocturno ("dipping") con el aumento considerable del riesgo cardiovascular (RCV) que conlleva.

Profundizando más en las novedades de la Guía, además de las recomendaciones para el diagnóstico, manejo o petición de pruebas complementarias en la HTA, destaca la aparición de nuevas tablas de valores de normalidad para las PA donde por primera vez se incluyen pacientes con sobrepeso y obesidad (BMI > percentil 85) y a los pacientes mayores de 13 años. De este modo, en estas nuevas tablas el límite alto de la normalidad es de varios milímetros de mercurio más bajo que en las tablas anteriores, por lo que habrá más pacientes que cumplan los criterios diagnósticos.

El término "pre-hipertensión" (tensiones entre los percentiles 90 y 95) ha sido cam-

biado en esta Guía por el término "presión arterial elevada", confirmando el aumento de la prevalencia de la misma nuevamente entre pacientes obesos o con sobrepeso<sup>4</sup>, correlacionando claramente estos valores con la HTA en el adulto, sobre todo si su aparición es en la adolescencia<sup>5</sup>. En el caso de los pacientes mayores de 13 años, se considera esta definición en aquellos que PA 120/<80 mmHg a 129/<80 mmHg,

Del mismo modo, se han realizado tablas simplificadas para el cribado (no confirmatorias) de HTA (Figura 1) usando como cifra límite alto el percentil 90 de PA en pacientes con percentil 5 de talla para la edad y sexo correspondiente con el fin de conseguir un valor predictivo negativo (VPN) muy elevado (> 99%), pudiendo con ello evitar recurrir a las gráficas ampliadas para comprobar la normalidad tensional en caso de cifras de PA por debajo de estos parámetros.

Tabla 1. Tabla simplificada de valores normales de tensión arterial según edad

Age, y	BP, mm Hg			
	Boys		Girls	
	Systolic	DBP	Systolic	DBP
1	98	52	98	54
2	100	55	101	58
3	101	58	102	60
4	102	60	103	62
5	103	63	104	64
6	105	66	105	67
7	106	68	106	68
8	107	69	107	69
9	107	70	108	71
10	108	72	109	72
11	110	74	111	74
12	113	75	114	75
≥13	120	80	120	80

<b>Recomendación 1</b> (Nivel evidencia C)	Medir la PA cada año a partir de los 3 años
<b>Recomendación 2</b> (Nivel evidencia C)	En niños > 3 años con obesidad, toma de medicación que aumente la PA, enfermedad renal, diabetes o antecedentes de obstrucción de arco aórtico o coartación, medir la PA en cada consulta
<b>Recomendación 3</b> (Nivel evidencia C)	Para diagnosticar HTA se necesitan al menos 3 mediciones elevadas de PA separadas en el tiempo medidas mediante método auscultatorio
<b>Recomendación 4</b> (Nivel evidencia C)	Se recomienda el uso de advertencias de las cifras de PA en los programas informáticos de las consultas



<b>Recomendación 5</b> (Nivel evidencia B)	Se pueden usar aparatos oscilométricos que hayan sido validados en grupos pediátricos. Si se obtiene un valor elevado de PA, éste debe ser confirmado mediante auscultación
<b>Recomendación 6</b> (Nivel evidencia B)	La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) debe realizarse para confirmar la HTA en niños y adolescentes
<b>Recomendación 7</b> (Nivel evidencia B)	La realización rutinaria de MAPA debe ser considerada en pacientes de alto riesgo para determinar la severidad de la HTA y los cambios en los ciclos circadianos de la misma
<b>Recomendación 8</b> (Nivel evidencia C)	La MAPA debe ser realizada con monitores pediátricos y datos de normalidad validados
<b>Recomendación 9</b> (Nivel evidencia B)	Se debe hacer MAPA ante sospecha de HTA de bata blanca. Diagnóstico ante media de medidas de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) < p95 con carga tensional (TAS y TAD) < 25%
<b>Recomendación 10</b> (Nivel evidencia C)	La monitorización de la PA domiciliaria no debe usarse para el diagnóstico de HTA, pero puede ser útil junto con la medición realizada en consulta en el seguimiento de la HTA ya diagnosticada
<b>Recomendación 11</b> (Nivel evidencia C)	Los niños <sup>3</sup> 6 años no requieren una búsqueda exhaustiva de causas secundarias de HTA si presentan historia familiar, sobrepeso u obesidad y/o no tienen historia o hallazgos a la exploración sugestivos de causas secundarias de HTA
<b>Recomendación 12</b> (Nivel evidencia B)	A los pacientes intervenidos de coartación aórtica se les debe realizar MAPA periódico para detección de HTA (re-coartación o primaria)
<b>Recomendación 13</b> (Nivel evidencia B)	En la historia clínica se deben recoger los antecedentes perinatales, psicosociales, nutricionales, actividad física y realizar una exhaustiva exploración física para identificar datos sugestivos de causas secundarias de HTA
<b>Recomendación 14</b> (Nivel evidencia B)	No se realiza ECG en niños hipertensos para evaluar la HVI
<b>Recomendación 15</b> (Nivel evidencia C)	Se recomienda la realización de ecocardiografía para evaluar el daño orgánico cardíaco. HVI (VI) > 51 g/m <sup>2</sup> en > 8 años (> 115 gr/SC en niños y > 95 gr/SC en niñas) Controles cada 6-12 meses para ver la evolución del daño orgánico en casos de HTA refractaria, HVI concéntrica o fracción de eyección disminuida. Si en la ecocardiografía inicial se observó daño orgánico, repetir la prueba de forma anual en casos de HTA secundaria, en estadio 2 o en estadio 1 no completamente tratada
<b>Recomendación 16</b> (Nivel evidencia C)	La ecografía doppler se usa como cribado no invasivo para detectar la estenosis de la arteria renal (EAR) en > 8 años cooperadores con peso normal y en los que se sospeche hipertensión renovascular
<b>Recomendación 17</b> (Nivel evidencia D)	En pacientes con sospecha de EAR, tanto la angio-RMN como el angio-TAC pueden ser realizados como estudios no invasivos
<b>Recomendación 18</b> (Nivel evidencia C)	La determinación rutinaria de microalbuminuria (MA) y ácido úrico no está recomendada en niños y adolescentes con HTA
<b>Recomendación 19</b> (Nivel evidencia C)	El objetivo de tratamiento (farmacológico y no farmacológico) es la reducción de la TAS y TAD por debajo del p90 y < 130/90 mmHg en adolescentes <sup>3</sup> 13 años
<b>Recomendación 20</b> (Nivel evidencia C)	Se debe aconsejar una dieta DASH y realización de ejercicio físico (aeróbico/resistencia) moderado-intenso durante 30-60 minutos al día de 3-5 veces por semana
<b>Recomendación 21</b> (Nivel evidencia B)	Iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con HTA que no corrige tras la introducción de hábitos saludables, HTA sintomática, HTA estadio 2 o HTA asociada a enfermedad renal o diabetes
<b>Recomendación 22</b> (Nivel evidencia B)	La MAPA puede ser útil para comprobar la efectividad del tratamiento, especialmente cuando la clínica o la medición domiciliaria de la PA indican mala respuesta a los fármacos
<b>Recomendación 23</b> (Nivel evidencia B)	En pacientes con ERC se deberá medir la PA en cada encuentro médico. El objetivo de PA en estos pacientes es conseguir PAM < p50 en la MAPA, realizando controles con el mismo de forma anual
<b>Recomendación 24</b> (Nivel evidencia B)	En pacientes con HTA y ERC debe evaluarse la proteinuria
<b>Recomendación 25</b> (Nivel evidencia B)	Los pacientes con HTA, ERC y proteinuria deben seguir tratamiento farmacológico con un IECA/ARA II



<b>Recomendación 26</b> (Nivel evidencia C)	En pacientes con HTA y DM tipo 1 y 2 se debe medir la PA en cada encuentro médico e iniciar tratamiento si la PA es > p95 o >130/80 mmHg en <sup>3</sup> 13 años
<b>Recomendación 27</b> (Nivel evidencia D)	En pacientes con HTA severa aguda sintomática se debe iniciar tratamiento inmediato con antihipertensivos de acción rápida, siendo el objetivo la reducción de no más del 25% en las primeras 8 horas
<b>Recomendación 28</b> (Nivel evidencia C)	Los pacientes con HTA podrán participar en deportes de competición una vez se haya descartado daño orgánico
<b>Recomendación 29</b> (Nivel evidencia C)	Los pacientes con HTA deben recibir tratamiento farmacológico para disminuir los valores de PA por debajo de los definitorios de HTA estadio 2 antes de poder realizar deporte de competición
<b>Recomendación 30</b> (Nivel evidencia X)	El paso a adulto en estos pacientes se hará en general a los 22 años (individualizando cada caso), debiendo existir una transferencia de información acerca de la etiología, clínica complicaciones de la HTA.

Llama la atención que, al basarse la mayoría de la evidencia en torno a la HTA en estudios en realizados en adultos, al aplicar los resultados obtenidos de los mismos y unirlos a aquellos específicos de la edad pediátrica, la evidencia presentada en las recomendaciones sólo llega a un máximo de nivel B. Además, es curioso como en la última recomendación (30) nos refieren a realizar el paso a adultos a los 22 años de edad, punto no realizable en nuestro actual sistema de salud.

## 2. Nuevas pautas de corticoterapia en el síndrome nefrótico

La glomerulopatía más frecuente en la infancia, su etiopatogenia y tratamiento son objeto frecuente de investigación en los últimos años con aparición de innumerables trabajos.

Éstos pretenden afinar cada vez más en su tratamiento mediante el descubrimiento de nuevas terapias inmunosupresoras, anticuerpos monoclonales de última generación o combinaciones de fármacos que pretenden maximizar el rendimiento en el control de la enfermedad minimizando los numerosos efectos adversos derivados de su base terapéutica, los corticosteroides.

Se ha propuesto un régimen de uso de bajas dosis de prednisolona (1 mg/Kg/día un máximo de 7 días) como alternativa a la pauta clásica (2 mg/Kg/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día) para tratar recaídas en el síndrome nefrótico corticosensible con muy buenos resultados, consiguiendo la remisión de las recidivas en hasta el 70% de los casos, sin efectos adversos asociados<sup>6</sup>.

Por otra parte, se encuentra ampliamente demostrado el papel de las infecciones res-

piratorias de vías superiores (IRVS) como frecuente factor precipitante de recaídas en el síndrome nefrótico<sup>7,8</sup>. Es por ello que se ha propuesto el uso de pautas cortas de prednisolona diaria durante las IRVS en pacientes con síndrome nefrótico con el fin de disminuir la frecuencia de estas recaídas durante las mismas.

Una revisión de la literatura revela que en pacientes con síndrome nefrótico cortico-dependiente con corticoterapia de base a días alternos, una pauta corta de corticoides diarios durante el curso de una IRVS podía reducir la frecuencia de las recaídas. Este año hemos visto como se llevaba a cabo un estudio en pacientes con síndrome nefrótico cortico-sensibles sin tratamiento de mantenimiento (no lo habían recibido en al menos los últimos 3 meses) a los que se les administró una pauta de prednisolona de 0,5 mg/Kg/día durante 5 días al comienzo de la IRVS, resultando igualmente en una disminución significativa en el número de recaídas respecto al grupo control (p= 0,014)<sup>9</sup>.

## 3. ¿Algo nuevo en el tratamiento de la enuresis nocturna monosintomática?

No es desdeñable el número de pacientes a los que, a pesar de iniciar tratamiento adecuadamente con desmopresina y/o alarma de micción conforme al trastorno etiológico predominante (trastorno del despertar y/o poliuria nocturna) en enuresis nocturna monosintomática no conseguimos una mejoría total de la sintomatología en lo que respecta al número de noches secas o disminución del débito urinario nocturno.

Por ello se ha investigado la combinación de desmopresina e indometacina en el tra-



tamiento de la enuresis nocturna monosintomática y en la poliuria nocturna resistente a desmopresina<sup>10</sup>, consiguiendo esta nueva pauta disminuir llamativamente la poliuria nocturna, pero sin lograr mejoría en términos de números de noches secas.

#### 4. Nuevos marcadores de daño renal. La lipocaina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

El conocimiento sobre los nuevos biomarcadores de daño renal ha sufrido un avance llamativo en la última década, destacando sobre todos ellos la NGAL, que ha demostrado ser el más fiable y precoz en la detección del daño renal agudo tanto infantil como del adulto<sup>11</sup>, lo que nos aporta una gran ventaja en el diagnóstico precoz y a la prevención de las complicaciones derivadas de una actuación tardía.

Su utilidad se ha documentado ampliamente en varias enfermedades renales con niveles de uNGAL que han llegado a determinarse en algunos estudios incluso en prematuros extremos con peso entre 500-1500 gr<sup>12</sup>, observando una correlación significativa tanto con el peso como con la edad gestacional.

Quizás cobra más interés en pediatría su aplicación a la práctica diaria habitual en patología nefrológica más frecuente como infecciones de vías urinarias, síndrome nefrótico, reflujo vesicoureteral, malformaciones, hipercalcemia o nefropatía diabética.

De hecho, ha sido demostrada su implicación en la defensa primaria de la infección de vías urinarias en modelos animales<sup>13</sup> actuando como proteína bacteriostática mediante su unión con la enteroquelina (Ent) en las células  $\alpha$ -intercaladas.

En lo que respecta a las malformaciones, ha sido estudiada su utilidad en la hidronefrosis prenatal, donde se observó una correlación positiva entre los niveles del cociente uNGAL/Cr en los pacientes que presentaron hidronefrosis severa<sup>14</sup> y en el reflujo vesicoureteral<sup>15</sup>, en comparación con otros marcadores de daño renal, siendo en este caso el nivel del índice urinario NGAL/Cr el único parámetro que se mostró útil ( $p > 0,001$ ) como predictor de cicatrices

renales, hecho que ya habían demostrado previamente Ichino y colaboradores<sup>16</sup>.

También ha sido estudiada la relación de sus niveles en otras entidades como la hipercalcemia y nefrolitiasis, demostrándose como un marcador útil para determinar el daño tubular renal en estas entidades<sup>17</sup>. Así mismo identifica este daño de manera muy precoz en la nefropatía diabética<sup>18</sup> (junto a la cistatina C), incluso antes de la aparición de microalbuminuria y en el síndrome nefrótico idiopático. En este caso, además, se observaron valores significativamente más elevados en niños con síndrome nefrótico cortico resistente respecto a aquellos con síndrome nefrótico cortico dependiente.

Se presenta un futuro prometedor para este marcador debido a su posible aplicación a la patología nefrológica presente en la práctica diaria de pediatras y nefrólogos infantiles, aunque sean necesarios más trabajos al respecto para sentar unas bases sólidas.

#### Bibliografía

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140:e20171904
2. Shay CM, Ning H, Daniels SR, Rooks CR, Giddings SS, Lloyd-Jones DM. Status of cardiovascular health in US adolescents: prevalence estimates from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2005-2010. *Circulation* 2013; 127:1369-1376
3. SouthAM, ArguellesL, FinerG, LangmanCB. Race, obesity, and the renin-angiotensin-aldosterone system: treatment response in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:1585-1594
4. Chiolero A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens*. 2007; 25:2209-2217
5. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008; 117:3171-3180
6. Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use a low-dose prednisone regimen to treat a relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:99-105
7. Macdonald N, Wolfish N, Maclane P, Phipps



- P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986; 108:378-382
8. Moorani KN. Infections are common cause of relapse in children with nephrotic syndrome. *Pak Pediatr J* 2011; 35:213-219
  9. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:1377-1382
  10. Kampeirs K, Hagstroem S, Faerch M, et al. Combination treatment of nocturnal enuresis with desmopressin and indomethacin. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:627-633
  11. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnifes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2534-2543
  12. Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, Schibler KR. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatric Res* 2008; 64:423-428
  13. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott Kai M, Forster C, Deng R et al. -intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest* 2014; 124:2963-2976
  14. Noyan A, Parmaksiz G, Dursun H, Serin Ezer S, Anarat R, Cengiz N. Urinary NGAL, KIM-1 and L-FABP concentrations in antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2015; 11:249.e1-6
  15. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-, and L-FABP. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:97-103
  16. Ichino M, Mamoru K, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 183:2001-2007
  17. Kandur Y, Gonen S, Fidan K, Soylemezoglu O. Evaluation of urinary KIM-1, NGAL, and IL-18 levels in determining early renal injury in pediatric cases with hypercalciuria and/or renal calculi. *Clin Nephrol* 2016; 86:62-69
  18. Yürük Yıldırım Z, Nayir A, Yılmaz A, Gedikbastı A, Bundak R. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Sign of Diabetic Kidney Injury in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:274-279

