

Mecanismos de progresión de las enfermedades renales crónicas

Gastón Zilleruelo*

Durante muchos años se conoce la observación que la enfermedad renal crónica tiende a progresar hacia la destrucción final de los nefrones residuales a pesar de corregir la causa inicial de daño renal. Las causas más comunes de daño renal crónico en niños incluyen las glomerulopatías primarias, las uropatías obstructivas, las displasias renales, las **vasculitis** y enfermedades sistémicas como SLE, HtVN. El daño renal inicial producido por estas enfermedades va seguido por una pérdida de función renal por mecanismos secundarios. Estos mecanismos incluyen los efectos de la hiperfiltración glomerular, hipertensión intraglomerular e hipertrofia de los nefrones residuales. De acuerdo a la hipótesis propuesta por Brenner, estos nefrones sufren una sobrecarga de función y terminan siendo destruidos con cambios de esclerosis glomerular y proliferación de las células mesangiales. Otros mecanismos intrarrenales de progresión de daño renal incluye la dislipidemia en las cuales las lipoproteínas LDL oxidadas cumplen un papel patogénico primordial. Otros factores como la coagulación y mediadores de inflamación como las citocinas y macrófagos también pueden llevar a la destrucción celular y/o apoptosis. El hiperparatiroidismo, con aumento del calcio intersticial y depósitos tisulares de calcio se produce como resultado de la retención de fósforo y puede contribuir a la toxicidad urémica.

Existen varios estudios multicéntricos para evaluar el efecto de la modificación de la dieta y control de la presión arterial en el control de la progresión de la enfermedad crónica. Aún cuando todavía no existen recomendaciones establecidas, se recomienda en todo paciente con insuficiencia renal crónica la restricción

del fósforo y de las proteínas, tratamiento de las anomalías lipídicas, control riguroso de la presión arterial, factores de hipercoagulabilidad (anticardiolipinas), mediadores de inflamación activados, etc.. El uso de bloqueadores de la Angiotensina-Convertasa y/o de los receptores de Angiotensin II asociados al uso de drogas inmunosupresoras como el Micofenolato aparecen muy promisorios en el control de la proliferación celular mesangial y de la proteinuria.

Referencias bibliográficas.

1. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249: **F324-337**, 1985.
2. Klahr S. Potential factors responsible for the progression of renal failure. *Contr Nephrol* 77:77-85,1990.
3. Klahr S. The modification of diet in renal disease study. *New Engl J Med* 320:864-866, 1989.
4. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Keane WF. The role of lipid abnormalities in the pathogenesis of chronic progressive renal disease. *Adv Nephrol* 20:109-125,1991.
5. Fogo AB, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In: *Pediatric Nephrology*, 4th Ed. Editors: M. Barrat Averbach, W Hannon. Baltimore. Williams and Wilkins pp1183-1196, 1999.

* *Nefrólogo Pediatra. Jefe Departamento de Nefrología Pediátrica, Jackson Memorial Hospital. Miami, FL USA.*

Rol de los ácidos grasos Omega-3 en las enfermedades renales

Gastón Zilleruelo *

Durante los últimos 25 años se conoce que los ácidos grasos de origen marino, ricos en ácidos grasos de la familia Omega-3, poseen un efecto protector en la enfermedad coronaria y aterosclerosis. Recientemente, se ha descrito una amplia gama de efectos biológicos y fisiológicos para estos ácidos grasos, que eventualmente pueden afectar una serie de enfermedades renales.

Los ácidos grasos Omega-3 pertenecen a una familia de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga, entre los cuales el ácido Eicosapentaenoico (EPA c20:5w3) y el Docosahexaenoico (DHA c22:6w3) son los más importantes. Los ácidos Omega-3 ejercen un efecto significativo en el metabolismo de los eicosanoides con aumento de la síntesis de Prostaglandinas vasodilatadoras (PG I₂) y disminución de la síntesis de tromboxanos vasoconstrictores (TxA₂) y de leukotrienos. También se ha descrito una inhibición de la síntesis de citocinas, interleucina 1 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α). Por otro lado, se ve aumento en la fluidez de membranas celulares, mejorando la viscosidad sanguínea y la flexibilidad leucocitaria y disminuyendo la agregación plaquetaria. El perfil lipídico también es afectado con la suplementación de ácidos grasos Omega-3 con una baja de triglicéridos, de colesterol de LDL y aumento en colesterol de HDL. Los ácidos Omega-3 se han usado con efectos benéficos en la presión arterial en adultos hipertensos y después del trasplante renal previniendo toxicidad a la ciclosporina. Otros estudios han demostrado efectos favorables en niños con síndrome nefrótico refractario e hiperlipidemia, en adultos con nefropatía de IgA y pacientes con Lupus Sistémico Diseminado.

Es importante considerar que se necesitan estudios a largo plazo, en un gran número de sujetos, y bien controlados, para llegar a establecer el rol benéfico de estos suplementos en diversas enfermedades renales. Siempre que se usan estos ácidos grasos es importante agregar Vitamina E como anti-oxidante y ajustar la dosis evitando efectos colaterales como la prolongación del tiempo de sangría.

Durante esta presentación se analizarán los estudios publicados, indicaciones para su uso en las enfermedades renales y posibles efectos indeseables.

Referencias Bibliográficas.

1. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 54:438-463,1991
2. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord DP, et al. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 331:1194-1198,1994.
3. Homan Van Der Heide J, Bilo HJG, Donker JM, et al. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine treated recipient of renal transplants. *N Engl J Med* 329:769-773, 1993.
4. Zilleruelo G, Cavagnaro F, Sánchez I, et al. Dietary fish oil (FO) ameliorates nephrotic syndrome (NS) in rats without evidence of lipid peroxidation. *Pediatr Res* 35:377 A, 1994.
5. Nordoy A Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs* 42:331-342, 1991.

Evaluación y manejo de la hipertensión arterial

*Gastón Zilleruelo**

En los últimos años han ocurrido grandes avances en la tecnología para evaluar la hipertensión arterial y desarrollo de nuevas drogas en el manejo de estos pacientes. El nivel de presión arterial que constituye hipertensión en el niño depende de la edad, constitución, **desarrollo** sexual, raza y factores ambientales como la dieta y el stress. El clínico que evalúa un niño por presión elevada debe considerar todos estos factores propios de la edad pediátrica. La HA debe ser definida de acuerdo a datos normativos establecidos para edad y sexo. De estos estudios la definición de HA corresponde a valores de presión sistólica y/o diastólica $>95\%$ para edad y sexo medido por lo menos en 3 oportunidades. La presión arterial es influida no sólo por el tamaño del niño, sexo, actividad, estado emocional, sino también por la técnica de medición de presión arterial. Es muy importante el tamaño del manguito usado. El uso de métodos oscilométricos (Dinamap) y el uso de monitoreo ambulatorio ha mejorado nuestra habilidad de detectar casos de HA intermitente o lábil en adolescentes y de HA en el lactante pequeño. La HA en el niño puede ser debida a factores conocidos o causas específicas (HA Secundaria) o bien a factores desconocidos (HA Primaria). La HA Secundaria se correlaciona inversamente con la edad y directamente con la severidad de la presión. Los síntomas más frecuentes en el niño son retraso del crecimiento ponderal, irritabilidad, distress respiratorio, insuficiencia cardíaca y convulsiones. La causa más frecuente de HA secundaria se relaciona con causas renales de las arterias renales (HA renovascular) o del parenquima renal. Otras causas son endocrinas, cardíacas, drogas y centrales. La evaluación diagnóstica debe incluir exámenes secuenciales incluyendo

examen de orina, ultrasonido renal con Doppler, creatinina, electrolitos, scintigrafía renal con o sin inhibición de la convertasa angiotensina, VIRA, renina plasmática y catecolaminas urinarias. El test definitivo para la HA renovascular es la Angiografía renal selectiva. Es muy importante además definir daño de otros órganos (fondo de ojo, ECG).

El tratamiento incluye manejo médico con drogas, cirugía vascular, angioplastia, auto trasplante renal, etc.. Existe una gran selección de drogas incluyendo antagonistas adrenérgicos. Beta bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio intracelular, inhibidores de la convertasa de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de Angiotensina II. La terapia de las crisis hipertensivas requiere el uso de drogas potentes como el Nitroprusiato, Labetalol IV, Fenoldepina, Nicardipina o Enalaprilat.

Referencias Bibliográficas.

1. Update on the 1987 Task Forcé Report on high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 98:649-658, 1996.
2. Sinaiko AR. Hypeitension in children. New EnglJMed 335:1968-1973, 1996.
3. Bartosh SM, Aronson A3. Chiidhood hypertension. Ped Clin NA 46:235-252,1999.
4. Wells TG, Belsha CW. Pediatric reno vascular hypertension. Current Opinión in Pediatrics 8:128-134, 1996.
5. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. Pediatric Nephrol 11:366-372, 1997.

Pielonefritis aguda en el niño: mitos y realidades

*Gastón Zúñiga**

La infección urinaria (IU) puede ser definida por la invasión y multiplicación activa de bacterias en el tracto urinario. A pesar de los avances en nuestro conocimiento de la patogénesis de la IU, todavía sigue siendo una causa frecuente de morbilidad, particularmente en el lactante. La IU se asocia frecuentemente a anomalías congénitas del tracto urinario (displasia, obstrucción, reflujo vé-sico-ureteral). Además, puede dejar secuela de cicatrices renales y en algunos casos, contribuir a la progresión a la insuficiencia renal crónica. Existen muchos aspectos todavía **controversiales en la evaluación** y manejo de la IU del niño. **Varios** factores juegan un rol en la patogénesis de la pielonefritis aguda. La IU más frecuente es ascendente en origen y se asocia a reflujo vé sico-ureteral o bacterias P-fimbriadas. La presentación clínica es variable, depende de la edad del niño. En el niño pequeño no hay síntomas específicos y el clínico debe sospechar la IU en todo lactante febril de causa no precisada, vómitos, diarrea, falta de progreso ponderal, cólicos abdominales, etc.. El diagnóstico de la IU siempre debe basarse en el examen bacteriológico de una muestra de orina adecuada a la edad del niño. En el infante sintomático se requiere de una orina obtenida por punción suprapúbica o cateterismo vesical antes de comenzar el tratamiento. El criterio de diagnóstico se basará en el cultivo monomicrobiano y el número de colonias significativo de acuerdo al tipo de muestra. En todo niño con IU documentada debe hacerse una evaluación radiológica cuyos objetivos son: 1) Detectar una uropatía obstructiva, 2) Detectar reflujo vesico-ureteral. 3) Detectar vejiga neurogénica o disfuncional, 4) Detectar cicatrices renales, 5) Detectar áreas o focos de pielonefritis. El uso de ultrasonido renal es el método de evaluación más difundido. El cistograma tiene

indicaciones muy precisas en el niño menor de 6 años ante la primera infección o en todo varón con IU.

El uso de la sintigrafía renal (DMSA o MAG 3) ha permitido mejorar la sensibilidad de la evaluación y detectar grupo de alto riesgo de cicatriz renal. Los principios generales del manejo incluyen un tratamiento con antibióticos precoz y agresivo acompañado de una buena hidratación, seguimiento de la respuesta febril proteína C reactiva, cultivo. Existe una amplia gama de antibióticos que se pueden usar por 10-14 días por vía oral o intravenosa. El rol de la circuncisión y otros factores predisponentes como la constipación y el hábito miccional de retención urinaria deben ser evaluados en los niños con IU recurrente.

Referencias Bibliográficas.

1. Jacobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. Arch Dis Child 70:111-115, 1994.
2. Benador D, Benador N, Slosman DO et al. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. J Pediatr 124:17-20, 1994.
3. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. BrMedJ 308:1193-1196, 1994.
4. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children.
5. Practice parameters: The diagnosis, treatment, and evaluation of the urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 103:843-853, 1999.