

# Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. Enfermedad renal progresiva

Cristina Aparicio López<sup>(1)</sup>, Carlota Fernández Cambor<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

<sup>(2)</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Aparicio López C, Fernández Cambor C. Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. Enfermedad renal progresiva. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:423-35.



## RESUMEN

La nefropatía cicatricial, así como todas aquellas situaciones que suponen una pérdida de parénquima renal, bien sean adquiridas, como nefrectomías por tumores o traumatismos o congénitas, como agenesia renal o displasias renales, van a estar sometidas a un aumento de la presión intraglomerular en las nefronas restantes. Ello condiciona un proceso de hiperfiltración y proteinuria, que puede asociarse a una hipertrofia glomerular y provocar fibrosis tubulointersticial y glomeruloesclerosis, con empeoramiento del daño renal crónico, lo que puede progresar a enfermedad renal terminal.

Existen diversos factores que van a condicionar la progresión de la enfermedad renal. Unos son factores no modificables, como la enfermedad de base, la dotación nefronal, el bajo peso al nacimiento, la raza, el sexo, y otros, modificables, como la hipertensión arterial, la ingesta proteica, la hiperlipemia, la diabetes, la obesidad, la administración de fármacos nefrotóxicos, la anemia y el nivel sociosanitario y estilo de vida.

Por ello, todos los pacientes que padecen algún tipo de enfermedad que condiciona pérdida de parénquima renal deben ser diagnosticados y evaluados de forma periódica, con el fin de evitar, o tratar, aquellos factores que puedan provocar una progresión más rápida a enfermedad renal terminal.

## Follow-up of the child with loss renal parenchyma and cicatricial nephropathy. Progressive kidney disease

### ABSTRACT

Cicatricial nephropathy as well as all those situations that involve a loss of renal parenchyma, whether acquired as nephrectomies due to tumors or trauma or congenital such as renal agenesis or renal dysplasia, will be subject to an increase in intraglomerular pressure in the remaining nephrons. It conditions a process of hyperfiltration and proteinuria, which can be associated with glomerular hypertrophy and cause tubulointerstitial fibrosis and glomerulosclerosis with worsening chronic kidney damage that can progress to end-stage kidney disease.

There are several factors that will condition the progression of kidney disease: Some are non-modifiable factors such as the underlying disease, nephron endowment, low birth weight, race, sex, and others are modifiable such as hypertension blood pressure, protein intake, hyperlipidemia, diabetes, obesity, administration of nephrotoxic drugs, anemia, and social and health status and lifestyle.

For this reason, all patients suffering from some type of disease that causes loss of renal parenchyma must be diagnosed and evaluated periodically in order to avoid or treat those factors that may cause a more rapid progression to end-stage renal disease.

## 1. INTRODUCCIÓN

La nefropatía cicatricial (NC) define la presencia de cicatrices renales, focales o difusas, secundarias a un daño irreversible del parénquima renal, lo que se corresponde con zonas de hipocaptación en la gammagrafía con Tc99 (en caso de pielonefritis cuando se haya superado la fase aguda del episodio).

El término nefropatía cicatricial engloba distintas entidades clínicas: las cicatrices posnatales secundarias a infección urinaria asociada o no a reflujo vesicoureteral (RVU) y las cicatrices prenatales en ausencia de infección que representan un grado variable de hipoplasia-displasia renal.

La NC y otras patologías renales estructurales, tanto congénitas como adquiridas, condicionan una situación de pérdida de masa renal. Según

la hipótesis de Brenner, una reducción crítica en la masa renal funcionante, independientemente de la enfermedad renal de base que la cause, se traduce en un aumento de la presión intraglomerular en la nefronas restantes, lo que conduce a un proceso de hiperfiltración y proteinuria, que puede asociarse a un aumento del tamaño (hipertrofia) glomerular y, a través de mecanismos inflamatorios, provocar fibrosis tubulointerstitial y glomerulosclerosis, con empeoramiento del daño renal crónico que puede progresar hasta una situación de enfermedad renal terminal.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

En España, la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) no terminal (estadios 2-5 sin tratamiento sustitutivo), según los datos del registro español pediátrico (REPIR II), es de 7,27 por mi-

llón de población pediátrica (pmpp), con una prevalencia de 128 pmpp. La incidencia en distintos registros europeos es similar (entre 7 y 10 pmpp).

La causa más frecuente de ERC en la edad pediátrica son las malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT, por sus siglas en inglés), que a su vez constituyen aproximadamente el 20-30% del total de las anomalías congénitas identificadas en el periodo neonatal.

La nefropatía cicatricial se desarrolla después de una pielonefritis aguda en un 25-57% de los casos y es la causa de entrada en tratamiento sustitutivo del 2-20% de los niños según registros europeos y norteamericanos.

### 3. ETIOPATOGENIA

#### 3.1. Nefropatía cicatricial

##### 3.1.1. Nefropatía cicatricial congénita

Se debe a anomalías del desarrollo embrionario renal, que dan lugar tanto a alteración de la morfología ureterovesical (obstrucción o reflujo) como del parénquima renal (displasia, hipoplasia, agenesia renal, displasias quísticas), en muchos casos asociado a reflujo vesicoureteral de alto grado.

La patogenia de estas alteraciones es multifactorial (factores ambientales y genéticos). Se han implicado varios factores en la patogenia de las malformaciones renales, asociadas en muchas ocasiones a otras malformaciones congénitas no renales y síndromes polimalformativos. Es más frecuente en varones y los factores ambientales incluyen la exposición a agentes teratogénicos y nutricionales.

##### 3.1.2. Nefropatía cicatricial adquirida

Entre los factores implicados en la formación de cicatrices en la etapa posnatal destacan:

- **Reflujo vesicoureteral (RVU):** las cicatrices renales están asociadas al RVU. Diferentes estudios indican que el 30-60% de los pacientes ya tienen cicatrices renales al diagnóstico del RVU. Factores predisponentes:
  - Grado del reflujo vesicoureteral (RVU): aunque la ausencia de reflujo no excluye la existencia de cicatrices, sí que parece existir una relación entre el grado de RVU y la presencia de cicatrices. Aproximadamente la mitad de los niños que padecen una ITU y tiene RVU de grado igual o superior a III desarrollan cicatrices, frente <20% en niños con RVU inferior o igual a grado II.
  - Reflujo intrarrenal (reflujo a sistemas colectores).
- **Infecciones urinarias (ITU):** el riesgo de cicatriz depende, entre otros factores, de las características del germen (capacidad de adherencia, resistencia al efecto bactericida del suero, antígeno H, antígeno K...) y del número de pielonefritis. Existen evidencias, pero con datos contradictorios, en relación con la edad del paciente y al retraso del inicio del tratamiento como factores de riesgo de NC.
- **Factores dependientes del huésped:** (genotipo para el gen *ECA*, grado de respuesta inmune, nivel de expresión de la óxido nítrico sintetasa y niveles de óxido nítrico a nivel glomerular y tubular, nivel de citoquinas,

grado de expresión de COX-2 a nivel tubulointersticial...).

la sobreestimulación de los receptores mineralocorticoides se traduce en un aumento de la remodelación vascular y la fibrosis.

### 3.2. Progresión del daño renal secundario a pérdida de masa renal

Sea cual sea la patología que ocasione una pérdida significativa de masa renal (NC, nefrectomía...) se activan una serie de factores que contribuyen a la progresión del daño renal, entre los que destacan:

- **Daño directo del endotelio glomerular** por aumento de la presión.
- **Inflamación tubulointersticial y fibrogénesis:** mediada por liberación de citoquinas, sustancias proinflamatorias, factores de crecimiento y fibroblastos con infiltración de macrófagos y linfocitos T en el túbulo e intersticio, lo que conduce a un aumento de síntesis de matriz y fibrosis tubulointersticial.
- **Pérdida de podocitos y alteración en su estructura y función,** con el consiguiente aumento de proteinuria.
- **Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** la angiotensina II se une a sus receptores tipo 1 y genera factores profibróticos y distintos factores de crecimiento. Así mismo, la angiotensina II, a través de la estimulación de receptores de factor de crecimiento epidérmico presentes en las nefronas, promueve la producción de colágeno y la proliferación celular. La angiotensina II también contribuye a la liberación de citoquinas y al reclutamiento de células inflamatorias a nivel tubulointersticial. Por otro lado, existe evidencia de que el exceso de aldosterona y

- **Prostaglandinas:** aumentadas a nivel glomerular, como mecanismo adaptativo (ya que por su efecto dilatador contribuyen a mantener el filtrado glomerular), provocan un aumento en la secreción de renina y aumentan la producción de matriz extracelular.
- **Óxido nítrico:** es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa, una de cuyas tres isoformas (iNOS) tiene aumentada su expresión a nivel glomerular y tubular. En los pacientes con NC, el óxido nítrico favorece la apoptosis, activa los macrófagos y aumenta la producción de matriz extracelular.
- **Acúmulo de amonio:** el aumento de este puede activar directamente el complemento y contribuir al daño tubulointersticial.

## 4. FACTORES QUE CONDICIONAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

### 4.1. Factores no modificables

- **Enfermedad de base:** es uno de los factores que más influyen en la progresión espontánea de la lesión renal, lo que sugiere mecanismos patogénicos específicos de cada enfermedad. Las nefropatías glomerulares y la nefropatía diabética presentan más rápida progresión de la enfermedad renal.
- **Dotación nefronal:** como ya hemos comentado y según la teoría de la hiperfiltración de Brenner, la reducción de la masa nefronal condiciona gran sobrecarga funcional de las

nefronas restantes, que se verán sometidas a un estado de permanente hiperfiltración en un intento de mantener la función renal. Estos cambios inicialmente beneficiosos pueden condicionar a la larga un deterioro de la función renal. Los niños y adultos con riñón único funcional y sin otros factores de riesgo añadidos pueden mantener función renal normal sin proteinuria ni HTA, aunque a largo plazo el desarrollo de ERC, así como de HTA y microalbuminuria, está aumentado, lo que sugiere la existencia de un nivel umbral de reducción de la masa renal para el empeoramiento progresivo de la función renal.

- **Bajo peso al nacimiento:** el bajo peso al nacimiento determina una menor masa nefronal, y por ello una menor superficie de filtración; la hipertensión glomerular compensadora y el incremento de la presión arterial, para mantener la natriuria y volemia estable, ocasionan mayor daño renal.
- **Filtrado glomerular inicial:** a menor FG inicial mayor progresión de la ERC.
- **Raza:** en niños afroamericanos es más frecuente que en la población caucásica la presencia del genotipo de riesgo *APLO1*, que se asocia de forma particular con un riesgo incrementado de desarrollo de patología glomerular: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- **Sexo:** algunos estudios sugieren que los pacientes varones tienen un deterioro más rápido de la función renal.
- **Edad:** en niños con patología glomerular, a mayor edad, mayor velocidad de progresión.

## 4.2. Factores modificables

- **Fármacos nefrotóxicos:** los enfermos con ERC son más susceptibles a la nefrotoxicidad de fármacos y medios de contraste intravenosos. Los aminoglucósidos pueden causar deterioro de función renal y su riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuanto más prolongado sea el tratamiento, mayor la dosis total, más frecuentes los intervalos y cuando existe hipovolemia o disfunción hepática asociada. Los AINE empeoran la función renal por fracaso renal agudo vasomotor, sobre todo si existe tratamiento diurético asociado, disminución de volumen, insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico.
- **Hipertensión arterial (HTA):** la HTA, fundamentalmente la elevación de la presión arterial sistólica se asocia a un deterioro más rápido de la función renal. La pérdida del ritmo circadiano y la mayor variabilidad intrínseca de la PA, evaluadas mediante monitorización de PA ambulatoria, se han relacionado con el daño en órganos diana.
- **Proteinuria:** es, junto a la HTA, un factor de riesgo independiente para la progresión del daño renal; incluso con FG normal, la proteinuria persistente y masiva constituye un factor de riesgo para la progresión del daño renal.
- **Ingesta proteica:** las dietas hiperproteicas mantienen un estado continuo de hiperfiltración glomerular que favorece el deterioro de la función renal. Tras la ingesta de proteínas hay un aumento del flujo plasmático y del filtrado glomerular secundario al descenso de las resistencias vasculares renales.

- **Hiperlipemia:** los niveles sanguíneos elevados de lípidos aceleran el desarrollo de aterosclerosis y promueven la progresión del daño renal, aumentando la proteinuria y el daño tubulointerstial, a través de distintos mecanismos, incluyendo la inducción del estrés oxidativo. En adultos se ha objetivado una correlación entre niveles altos de colesterol y triglicéridos y pérdida acelerada de FG.
- **Diabetes:** la hiperfiltración glomerular ya presente en el primer estadio de la nefropatía diabética condiciona la aparición de albuminuria. El inadecuado control metabólico de la diabetes incrementa la progresión de la lesión renal.
- **Obesidad:** constituye un factor de riesgo tanto de daño renal como de progresión de este. Su mecanismo patogénico es multifactorial y, como sabemos, se asocia frecuentemente con HTA, resistencia a la insulina e hiperglucemia.
- **Anemia:** la hipoxia tisular incrementa la producción de sustancias profibróticas y matriz extracelular.
- **Nivel socio sanitario y estilo de vida:** los pacientes de bajo nivel socio sanitario tienen una evolución más rápida de la pérdida de función. Por otro lado, el actual estilo de vida de los países más desarrollados (sedentarismo, dietas hiperproteicas y ricas en grasas, obesidad...) condiciona un incremento de los factores de riesgo cardiovascular, que influyen negativamente en la progresión de la enfermedad renal.
- **Otros:** tabaquismo, hipoalbuminemia, alteración en el metabolismo fosfocálcico

(hiperfosforemia, déficit de 25-OH vitamina D, aumento de FGF-23), hiperuricemia y acidosis metabólica.

## 5. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes con pérdida de parénquima renal, independientemente de la causa, congénita o adquirida, y especialmente los que tiene afectación bilateral tienen un riesgo aumentado de desarrollar ERC. Todo niño que presente NC asociada o no a reflujo vesicoureteral, así como todos aquellos pacientes con pérdida de masa nefronal, deben seguir revisiones rutinarias que incluyan la evaluación de la función renal, parámetros de crecimiento y control de la presión arterial (PA).

Estos controles incluirán:

- Exploración clínica: peso, talla y control de la PA.
- Estudios de laboratorio:
  - Detección y tratamiento de infección urinaria precoz (sedimento urinario, urocultivo si clínica de infección urinaria).
  - Creatinina sérica y estimación del FG con fórmulas basadas en la creatinina sérica. En circunstancias en que la estimación del FG por creatinina sea poco valorable (por ejemplo, disminución de masa muscular), se recomienda realizar su determinación con fórmulas basadas en cistatina C.
  - Proteinuria/albuminuria: dado que la proteinuria es un indicador importan-

te de daño renal, se debe monitorizar y cuantificar. Los valores que definen proteinuria y microalbuminuria en niños dependen no solo de la edad, sino también de la guía consultada. En general, en el niño se utiliza el índice proteína/creatinina (mg/mg) en orina de una micción (preferiblemente la primera orina de la mañana), excepto en niños con diabetes de inicio pospuberal y de más de 5 años de evolución, en los que se aconseja (como en adultos) la detección de microalbuminuria/creatinina (mg/g). Los valores de referencia de proteinuria en niños se recogen en la **Tabla 1**. Se considerará significativa y expresión de lesión renal la presencia de concentraciones superiores a estos valores de referencia en dos o más ocasiones durante un periodo igual o superior a 3 meses, excluyendo la proteinuria ortostática.

– Otros marcadores precoces de disfunción renal incluyen:

- Cociente NAG/creatinina en orina: la NAG (enzima característica de las células tubulares proximales renales) aparece en situaciones normales en pequeñas cantidades en orina, y cuando existe agresión tubular sus niveles urinarios se incrementan. Los valores normales del cociente NAG/creatinina se recogen en la **Tabla 2**.
- Manejo renal del agua, estudiado mediante la prueba de concentración renal y la cuantificación del volumen urinario corregido por 100 ml de FG. Estos parámetros son los primeros que se afectan y los últimos que se recuperan.

**Tabla 1.** Valores de referencia para la definición de proteinuria en niños según distintas sociedades científicas

	Cociente concentración proteína/creatinina en orina de micción
<b>PARADE</b>	6 meses-2 años: >0,5 mg/mg >2 años: >0,2 mg/mg
<b>KDOQI</b>	>200 mg/g Cr
<b>CARI</b>	<2 años: >50 mg/mmol >2 años: >20-25 mg/mmol

Cr: creatinina.

**Tabla 2.** Valores normales del cociente NAG: creatinina en orina a partir del primer año de vida

Edad	Límite superior de la normalidad
1-2 años	11 U/g
2-6 años	9,8 U/g
>6 años	6,6 U/g

- Recientemente se ha empezado a considerar que el receptor soluble de la uroquinasa (suPAR), marcador de activación inmune involucrado en la patogénesis de la glomeruloesclerosis, puede ser un marcador precoz de riesgo de deterioro de la función renal.
- Pruebas de imagen:
  - La ecografía renal, aunque no detecta todas las cicatrices renales y no cuantifica la función renal, es el método de imagen inicial preferido por su disponibilidad, bajo coste y la ausencia de radiación. Tiene menos sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de NC, pero es muy útil para el diagnóstico y seguimiento de patologías estructurales y seguimiento del crecimiento renal. La gammagrafía renal realizada con ácido dimercaptosuccínico

marcado con Tc99m (DMSA) es el método de elección, ya que es superior a la ecografía en detectar anomalías corticales y además se puede calcular la función renal diferencial entre ambos riñones. Es más cara y no hay disponibilidad universal.

La **periodicidad** con que se deben realizar los estudios reseñados dependerá de distintos factores:

- Edad: la pérdida de función renal no es lineal, sino que se deteriora más rápidamente al final de la infancia y pubertad.
- Proteinuria y FG: a mayor proteinuria y menor FG, la velocidad de progresión de la ERC será mayor y estos pacientes requerirán también monitorización más frecuente.
- Enfermedad de base: mayor rapidez de deterioro en enfermedades glomerulares.
- Presencia de otros factores de comorbilidad: HTA, sobrepeso o malnutrición, diabetes, anemia o alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, entre otros.

## 6. TRATAMIENTO: MEDIDAS PARA PREVENIR O ENLENTECER LA PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL

Las estrategias para frenar o enlenteceer el deterioro de la función renal requieren un abordaje múltiple, dirigido hacia la causa que generó la enfermedad, al control de los mecanismos desencadenados como consecuencia del evento inicial, y que persisten una vez que la causa ha desaparecido, y hacia los mecanismos ex-

trarrenales que modifican la evolución de la lesión renal. Las estrategias para enlenteceer la progresión renal tienen impacto en la duración y la calidad de vida.

### 6.1. Tratamiento etiológico de la enfermedad de base

En el caso de la NC, la corrección de la uropatía obstructiva o el reflujo vesicoureteral de alto grado. Las indicaciones para realizar cistografía tras infecciones urinarias o en dilataciones de la vía urinaria se discuten en el capítulo correspondiente.

### 6.2. Medidas de protección de daño renal agudo

- Ajuste y monitorización de niveles de fármacos según el FG (en pacientes malnutridos o con pérdida de masa muscular ajustar la dosis de fármacos en base a FG estimado por creatinina C).
- Limitar el uso de fármacos nefrotóxicos.
- Infecciones de orina: prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones urinarias febriles, tal como se indica en el capítulo correspondiente.
- En situaciones de riesgo de deshidratación o hipovolemia, suspender temporalmente el tratamiento con IECA, ARA-II y diuréticos.
- Aplicar medidas de renoprotección cuando se realicen pruebas diagnósticas con contrastes yodados en niños con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .
- Evitar el uso de gadolinio en niños  $< 1-2 \text{ años}$  o si  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .



### 6.3. Medidas específicas para enlentecer la progresión del daño renal

#### 6.3.1. Tratamiento de la HTA

En adultos, numerosos estudios han confirmado que la HTA es un factor de riesgo independiente para la progresión del daño renal crónico y que el tratamiento de esta enlentece la progresión de la enfermedad renal, por lo que el tratamiento antihipertensivo es más eficaz en los pacientes con mayor proteinuria.

En niños, el estudio ESCAPE (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE inhibition on the Progresión of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients) comparó dos grupos de pacientes pediátricos en tratamiento con IECA (6 mg/m<sup>2</sup>/día), posteriormente aleatorizados en dos grupos, uno de ellos con intensificación del control de la PA (por debajo de p50 en MAPA) con la asociación de otro fármaco antihipertensivo. En un periodo de 5 años de seguimiento y para pacientes con hipoplasia-displasia y glomerulopatía, el control más estricto de la PA logró una reducción en el riesgo de progresión de un 35%. El efecto de renoprotección con la intensificación del control de la PA fue mayor en niños con HTA, proteinuria significativa y FG inicial <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Con estos datos, la Sociedad Europea de Hipertensión y las guía K/DOQI aconsejan mantener la PA por debajo del p50 para la edad, el sexo y la talla en niños con nefropatía crónica y proteinuria, y por debajo de p75 en niños con ERC y ausencia de proteinuria (a menos que alcanzar estos rangos se limite por síntomas o signos de hipotensión). El fármaco de primera elección será un bloqueante del sistema renina-angio-

ensina (IECA o ARA-II), independientemente de que exista o no proteinuria. Conviene recordar que estos fármacos están contraindicados si existe estenosis de la arteria renal bilateral o en riñón único y en coartación de aorta, así como en el embarazo.

Cuando se administran estos fármacos, se aconseja realizar controles periódicos de creatinina y potasio, no utilizar concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos y suspender su uso temporalmente ante procesos intercurrentes agudos que cursen con riesgo de deshidratación o hipovolemia.

En el caso de que fuera necesario combinar otro fármaco para lograr el adecuado control de la PA, los bloqueantes de los canales del calcio o los diuréticos constituyen las opciones más adecuadas.

Además del tratamiento farmacológico, en el tratamiento de la HTA es fundamental cumplir las medidas generales como dieta saludable, cambios en el estilo de vida y ejercicio físico moderado.

#### 6.3.2. Tratamiento de la proteinuria

En estudios en adultos (MDR Study Group) la proteinuria se mostró como un importante factor de riesgo independiente en la progresión del daño renal. En pacientes pediátricos, el Chronic Kidney Disease Study (CKiD) confirmó que la proteinuria es un factor de riesgo independiente de progresión de ERC de etiología glomerular y no glomerular.

En adultos, distintos estudios en patología diabética y no diabética muestran que la reduc-

ción de la proteinuria se correlaciona con un enlentecimiento de la pérdida de FG. Aunque el control de la PA tiene por sí mismo efecto antiproteinúrico, como se ha comprobado en distintos ensayos en adultos, los fármacos que inhiben el eje renina-angiotensina tienen un efecto antiproteinúrico un 30-40% superior (en patología renal diabética y no diabética) y además disminuyen la presión intraglomerular y la liberación local de citoquinas y activación inflamatoria; son, por tanto, los fármacos de elección para el control de la proteinuria.

En modelos animales, el bloqueo de la aldosterona con su antagonista, la espironolactona, disminuye la progresión de la fibrosis renal, y en estudios clínicos, los antagonistas de la aldosterona disminuyen la proteinuria cuando se asocian a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

## 6.4. Otras medidas

### 6.4.1. Intervenciones dietéticas

- **Restricción proteica:** no son recomendables dietas con restricción proteica, ya que en niños pueden interferir con el crecimiento. La ingesta de proteínas debe ser la apropiada para su edad, evitando las dietas hiperproteicas, frecuentes en nuestro medio.
- **Control de la hiperlipemia:** en adultos con ERC, la terapia con estatinas reduce la morbimortalidad cardiovascular y en algún estudio muestran un efecto renoprotector, con disminución de la proteinuria. No se ha evaluado su eficacia renoprotectora en niños.

### 6.4.2. Otras intervenciones no dietéticas:

Estudios en adultos demuestran que el inicio precoz de tratamiento con eritropoyetina en pacientes con ERC y anemia leve o moderada enlentece la progresión. Así mismo, distintos estudios demuestran efecto antiproteinúrico de la vitamina D y sus análogos o que la corrección de la hiperuricemia con alopurinol en pacientes con ERC mejora su evolución.

Sin embargo, en la población pediátrica no hay datos que avalen que la corrección de ninguno de estos factores enlentezca la progresión, aunque su corrección forma parte del tratamiento de la ERC y deben aplicarse.

## 7. COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CICATRICAL

La nefropatía cicatricial se puede asociar a medio y largo plazo con complicaciones: HTA, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal y problemas durante el embarazo.

### 7.1. Hipertensión arterial

Existe una estrecha relación entre la nefropatía cicatricial y la HTA, especialmente en niños con nefropatía grave o bilateral, aunque no se puede excluir en cicatrices pequeñas leves o unilaterales. Se estima que la presencia de HTA en niños con nefropatía cicatricial es del 10% (entre el 0 y el 38%). El rango de edad más susceptible de desarrollar HTA es entre los 5 y los 30 años.

El hallazgo frecuente de niveles elevados de actividad de renina plasmática, así como la ausencia del descenso de estos niveles con la edad, como ocurre con los sujetos normales, ha

llevado a implicar al eje renina-angiotensina en la génesis de la HTA y a utilizar la determinación de ARP como posible marcador pronóstico, aunque no está bien establecida esta relación y en la práctica no se dispone de ningún marcador que discrimine con seguridad qué niños van a desarrollar HTA. Se recomienda realizar controles periódicos de TA cada 6 meses en los pacientes con nefropatía grave o bilateral y cada año en la leve o unilateral.

La HTA de la NC puede ser de fácil control o cursar como una HTA maligna. Los pacientes con afectación bilateral, bien atrófica o hipoplasia renal segmentaria (Ask-Upmark), tienen más riesgo de desarrollar HTA y de que esta sea más grave.

Para algunos autores, la gravedad de la HTA y su repercusión en la función renal es incluso mayor si la HTA se presenta de forma silente. La nefrectomía de un riñón atrófico no garantiza la resolución de la HTA.

## 7.2. Proteinuria y deterioro del filtrado glomerular

El deterioro de la función renal se suele relacionar con la extensión de las cicatrices parenquimatosas y, por tanto, es mayor en la NC bilateral y grave. La pérdida progresiva de la función renal está casi siempre asociada a proteinuria progresiva y, en el 90-100% de los casos, a lesiones glomerulares en las áreas no cicatriciales del parénquima renal del tipo hipertrofia glomerular o esclerosis segmentaria y focal, con o sin hialinosis. La presencia de HTA aumenta el riesgo de progresión de la ERC.

Los estudios de registros nacionales de ERC de diferentes países ponen de manifiesto que la

política activa de tratamiento de la ITU y del RVU no se acompaña de una reducción importante de la incidencia de IRT atribuida a NC. La progresión del daño renal depende de la gravedad de las lesiones al diagnóstico y parece ser independiente de la precocidad de este y del tratamiento instaurado.

El tratamiento durante el embarazo con IECA y ARA-II está asociado con hiperplasia yuxtarglomerular, alteración de la diferenciación de los túbulos contorneados proximales y aumento de fibrosis cortical y medular renal en el feto, por lo que se debe suspender en el embarazo.

La mujer con NC debe planificar su embarazo y realizar seguimiento conjunto por obstetra y nefrólogo.

Actualmente, es difícil predecir la evolución de la función renal, pero algunos estudios en lactantes <1 año indican que valores de creatinina >0,6 mg/dl al diagnóstico de la NC son el factor pronóstico más significativo de evolución a IRC establecida. El aclaramiento de creatinina <40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el cociente proteinuria/creatinina urinaria >0,8 se consideran factores de riesgo para progresión a IRT.

## 7.3. Nefropatía cicatricial y complicaciones durante el embarazo

El embarazo en mujeres con NC se ha relacionado con mayor frecuencia que en la población general a complicaciones maternas y fetales.

Entre las primeras se encuentran la PNA, la HTA, la preeclampsia y el deterioro de la función renal, complicaciones más frecuentes en mujeres con NC bilateral y deterioro de la función renal.

Entre las segundas, están el aborto, la muerte fetal, la prematuridad, el bajo peso al nacer y el *exitus* durante el periodo perinatal.

La infección de orina es responsable de una significativa morbilidad en mujeres embarazadas con NC, sobre todo en las que tienen antecedentes de infección de orina recurrente.

## NOTA

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antón Gamero M. Progresión del fallo renal En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Nefrología Pediátrica, 2.ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. p. 671-682.
2. Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccó V, Paglialonga F, Leoni A, *et al.* No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy. Report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2525-2530.
3. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert I, Levey AS, Parving HH, *et al.* Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):617-622.
4. García Nieto VM, Afonso Coderch M, García Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández González MJ, Luis Yanes MI. Índices de calidad y eficiencia diagnóstica de varios marcadores de función renal para detectar la pérdida de parénquima en la edad pediátrica. *Nefrología.* 2012; 32(4):486-493.
5. Kim S, Chang Y, Rae Lee Y, Jung HS, Youl Hyun Y, Lee K, *et al.* Solitary kidney and risk of chronic kidney disease. *Eur J Epidemiol.* 2019: 34:879-888.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, *et al.* Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:1719-1742.
7. McArdle Z, Schreuder MF, Moritz KM, Denton KM, Singh R. Physiology and pathophysiology of compensatory adaptations of a solitary functioning kidney. *Front Physiol.* 2020;11:725.
8. Medeiros M, Patiño M, Herrera Arellano EA, Sosa García JJ, Vargas A, Valverde Rosas S, *et al.* Uso de antagonistas de aldosterona para detener la progresión de la enfermedad renal: de las bases fisiológicas a la aplicación clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014;71(3):137-141.
9. Montañés Bermúdez R, Gracia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during de diagnosis and follow up of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2011;31(3):331-345.
10. Navarro Torres M, Fernández Cambor C. Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo. En: Hernando Avendaño I. *Nefrología Clínica.* 3.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 618-624.
11. Navarro M, Espinosa I, Fernández C. Nefropatía cicatricial. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología Pediátrica,* 2.ª

- edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. p. 535-543.
12. Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek S, Anarat A, *et al.* Association of serum soluble urokinase receptor levels with progression of kidney disease in children. *JAMA Pediatr.* 2017;171 (11):el72914.
13. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:595-604
14. Shaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1579-1588.
15. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, *et al.* Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2172-2179.
16. Valenciano B, Espinosa I. Nefropatía cicatricial. En: Antón M, Rodríguez ML. *Nefrología pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 227-231.
17. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, *et al.* Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int.* 2012;82(7):919-926.
18. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, *et al.* Strict blood pressure control and renal failure progression in children. The ESCAPE Trial Group. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1639-1650.

