

27

FARMACOTERAPIA RENAL

Aurora Fernández Polo, Elena López Montero y Álvaro Madrid Aris

Introducción	551	Hipertensión arterial en niños y adolescentes	562
Valoración de la función renal: función depuradora	552	Causas de hipertensión arterial	562
Valoración de la función renal mediante valores de urea	553	Tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida)	562
Valoración de la función renal mediante valores de creatinina C	553	Tratamiento farmacológico	562
Trastornos del tracto urinario	554	Enfermedad renal crónica	565
Infección	554	Etiología en la edad pediátrica	565
Reflujo vesicoureteral	556	Naturaleza progresiva	565
Nefropatía por reflujo	558	Nutrición	567
Síndrome nefrótico en la edad pediátrica	559	Enfermedad mineral ósea	567
Conceptos de evolución y clasificación clínica	559	Crecimiento	567
Tratamiento del SNI	559	Anemia	568
Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR)	560	Enfermedad cardiovascular	569
SN congénito	561	Uso de fármacos en niños con patología renal	569
Tratamiento general y de las complicaciones del SN	561	Farmacocinética en el paciente pediátrico con IR	570
		Ajuste de dosis en el paciente pediátrico con IR	570
		Monitorización de los niveles de fármacos	573
		Ajuste de dosis en pacientes en diálisis	573
		Fármacos nefrotóxicos	573
		Atención farmacéutica	574
		Bibliografía	575

INTRODUCCIÓN

Los riñones son órganos vitales, que no sólo eliminan líquidos y sustancias de desecho, sino que tienen otras funciones que mantienen un equilibrio en el organismo.

El riñón es un órgano que presenta diferentes funciones en el organismo:

1. Función excretora, depuradora (función principal):

- Mantener la homeostasis del medio interno (equilibrio hidroelectrolítico).
- Depurar la sangre de productos metabólicos endógenos (producto del metabolismo celular) y exógenos (de la dieta):
 - Metabolismo del agua.
 - Balance ácido-base.
 - Sustancias tóxicas (toxinas urémicas).

2. Función endocrina: el riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal:

- Control de la eritropoyesis: la eritropoyetina (EPO) se sintetiza en un 90% en el riñón, probablemente en células endoteliales de los capilares periglomerulares.
- Metabolismo de la vitamina D: en el epitelio tubular proximal se activa la vitamina D a 1-25 di(OH) vitamina D (calcitriol). La producción de calcitriol es estimulada por la hipocalcemia, hipofosforemia y parathormona. La hipercalcemia, en cambio, inhibe su síntesis. El calcitriol, por su parte, actúa sobre el riñón aumentando la reabsorción de calcio y fósforo, sobre el intestino favoreciendo la reabsorción de calcio y sobre el hueso permitiendo su formación.

- Sistema renina-angiotensina: secreta renina (en las células del aparato yuxtaglomerular), que transforma el angiotensinógeno en angiotensina I. En pulmón, riñón y lechos vasculares ésta es convertida en angiotensina II, forma activa, que actúa a diferentes niveles, estimulando la sed en el SNC, provocando vasoconstricción del sistema arteriolar y aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo renal al estimular la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal.
- Eicosanoides: grupo de compuestos derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen las prostaglandinas E2 y F2, prostaciclina y tromboxano. Se sintetizan en diferentes estructuras renales. Actúan en el control del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular (FG) (vasodilatación), ejercen un efecto natriurético, inhiben la reabsorción tubular de cloruro sódico, aumentan la excreción de agua, interfieren en la acción de la ADH y estimulan la secreción de renina.

3. Otras funciones:

- Regulación del volumen circulante efectivo y de la presión arterial (PA).
- Gluconeogénesis.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL: FUNCIÓN DEPURADORA

El FG es el mejor índice de función renal en personas sanas y enfermas y depende del número de nefronas funcionales. Puede medirse de manera indirecta; en la práctica clínica se estima habitualmente por el aclaramiento de creatinina (Clcr). La creatinina se filtra por el glomérulo, pero un pequeño porcentaje se secreta por el túbulo proximal. El FG y la creatinina tienen una curva parabólica (1) (varían en diferentes rangos, función renal baja, media o alta):

- Baja sensibilidad para detectar cambios en etapas iniciales: hay que reducir un 50% la función renal para que los valores de creati-

nina superen los límites considerados normales.

- Muchos pacientes con creatinina normal tienen insuficiencia renal crónica (IRC).
- Variaciones interindividuales: producción proporcional a la masa muscular.
- Se modifica por otros factores que no son el FG (tabla 1).

AUMENTAN	DISMINUYEN
Raza negra	Edad
Mayor masa muscular (culturistas)	Sexo femenino
Dieta hiperproteica	Amputación
	Malnutrición
	Dieta vegetariana
	Enfermedad neuromuscular

Tabla 1. Factores que afectan a los niveles séricos de creatinina (Ccr)

La nefrogénesis se desarrolla durante el período fetal hasta las 36 semanas de gestación. En el recién nacido a término (40 semanas) el FG fisiológico está disminuido y es de unos 12 ml/min/1,73 m² y aún inferior en el prematuro, que puede ser de 5 ml/min/1,73 m² (2). Durante los 2 primeros años de vida se produce la maduración de las nefronas y se consigue un FG similar al de los adultos, 100-120 ml/min/1,73 m². En la tabla 2 se detallan los valores normales de FG en pediatría para cada franja de edad.

La fórmula de Schwartz (3) es la más utilizada para el cálculo del FG en pediatría en función de los niveles séricos de creatinina (Crs) y la talla (m²) y ponderado por una constante en función de si se trata de un neonato, un lactante, un niño o un adolescente (fig. 1). Permite estimar el FG sin la necesidad de recoger la orina de 24 horas (medida difícil, especialmente en niños más pequeños).

Si los valores de Crs se determinan según el nuevo método enzimático, al ser una técnica

EDAD	FILTRADO GLOMERULAR	CREATININA PLASMÁTICA
Nacimiento		1,1 (creatinina materna)
A los 21 días	30	0,3
3 meses	58	0,4
6 meses	77	0,45
12 meses	103	0,5
2-10 años	120	0,5-0,7
> 10 años: varones/mujeres	132/119	0,95/0,85

Tabla 2. *Valores de FG³*

$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = [talla \times K]/Crs \text{ (mg/dl)}$

La constante sérica (k) se cambia dependiendo de la edad del paciente:

Prematuro (0,33); primer año (0,45); 1-12 años (0,55); adolescente varón (0,7); adolescente mujer (0,57)

Figura 1. *Fórmula de Schwartz (3)*

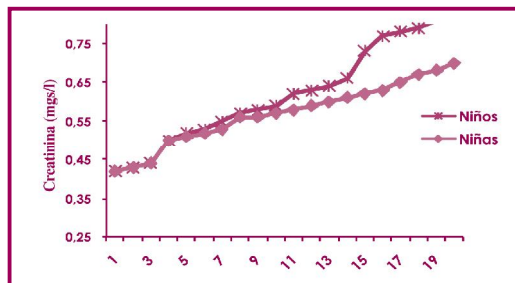


Figura 2. *Concentraciones de creatinina sérica según edad y sexo (3)*

más específica que la clásica por colorimetría (método Jaffe), el valor del FG está sobreestimado un 20% con los valores de la k de la fórmula de Schwartz. El valor de la k para los niños de 2-12 años es de $k = 0,413$ en lugar de $k = 0,55$ (3).

La creatinina plasmática en los niños aumenta de forma proporcional a medida que se incrementa su masa muscular y es igual para los ni-

ños y las niñas hasta la adolescencia, cuando ambas curvas se separan por un aumento importante de la masa muscular en el niño adolescente (fig. 2) (3).

Valoración de la función renal mediante valores de urea (3)

No es un marcador confiable de función renal porque sus niveles se modifican significativamente por situaciones diferentes de la IR (tabla 3).

AUMENTAN LA UREA	DISMINUYEN LA UREA
Dieta hiperproteica	Insuficiencia hepática
Hemorragia digestiva	Dieta hipoproteica
Tratamiento con corticoides	
Rabdomiólisis	

Tabla 3. *Situaciones que modifican los niveles de urea*

Valoración de la función renal mediante valores de cistatina C

La cistatina C (Cys C) es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular de carga positiva a pH fisiológico producida por todas las células. Se filtra libremente y se reabsorbe casi totalmente de los túbulos proximales, donde es catabolizada.

CARACTERÍSTICAS DE LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL POR Cys C

Son:

- Buena aceptación para el cálculo de la función renal en niños.
- Mayor sensibilidad para la detección de reducciones leves del FG.
- Mayor sensibilidad que la creatinina en situación de masa muscular reducida (desnutrición, atrofia muscular y diabetes).
- En personas de 1-20 años su producción endógena no está influenciada por edad, sexo, peso o masa corporal.

- No aporta ventajas sobre la creatinina en estadios avanzados de IR.
- Técnica de detección de alto coste.

TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO

Infección

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños. Su prevalencia global en la población pediátrica es del 5% y resulta más frecuente en varones en los primeros 6 meses de vida, con un incremento progresivo con predominio en niñas a partir del año de vida. El porcentaje de recurrencias de la ITU es hasta del 30-40% (4).

La edad menor de 2 años, el retraso del tratamiento, la ITU recurrente, el reflujo vesicoureteral (RVU) superior a grado III y la uropatía obstructiva son los factores de mayor riesgo para el desarrollo de lesión renal permanente (cicatriz). El 10-20% de pacientes con cicatriz renal pueden desarrollar hipertensión arterial (HTA), así como proteinuria persistente e IRC.

El microorganismo que más frecuentemente invade la vía urinaria es *Escherichia coli* (90% de las ITU no complicadas). Ocasionalmente son responsables *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y excepcionalmente *Salmonella* y *Shigella*. El estafilococo coagulasa negativo puede originar ITU en recién nacidos y *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres jóvenes y adolescentes (< 5% de las ITU sintomáticas).

En los lactantes y niños menores de 2 años con fiebre (> 38 °C rectal) y sin foco hay que investigar la existencia de ITU, ya que no hay síntomas o signos específicos de ITU. Por el contrario, en niños de más de 2 años aparecen síntomas y signos característicos de pielonefritis aguda (PNA) y cistitis que hacen sospechar ITU (4, 5).

El cultivo de orina es el referente estándar para el diagnóstico de ITU, pero se obtienen los re-

sultados como mínimo al cabo de 18 horas. Para el diagnóstico inicial se utilizan métodos más rápidos, como el uroanálisis con tiras reactivas (esterasa leucocitaria, nitritos, sangre, proteínas, pH y densidad) y el examen microscópico en fresco para la identificación de células, bacterias y otros elementos formes y tinción de Gram.

TRATAMIENTO

En lactantes y niños pequeños con ITU febril y en escolares con manifestaciones clínicas de PNA se inicia el tratamiento antibiótico de forma empírica atendiendo a la etiología más probable, la supuesta sensibilidad antibacteriana y el patrón de resistencia local:

- PNA/ITU febril: en niños que se hospitalizan se recomienda tratar la PNA inicialmente con antibioterapia intravenosa: ampicilina + aminoglucósido, aminoglucósido solo o cefalosporina de tercera generación durante 3-5 días o al menos 72 horas tras la desaparición de la fiebre, seguido de tratamiento vía oral según el resultado del antibiograma, con cefixima, amoxicilina-clavulánico o trimetoprim-sulfametoxazol durante 7-14 días (tabla 4) (6, 7).

En niños mayores de 3 meses con ITU febril, estado general conservado y buena tolerancia oral se aconseja tratamiento vía oral durante 10 días.

- Afebril/cistitis: el tratamiento con un antibiótico oral durante 3-5 días es tan efectivo como la terapia estándar de 7-14 días (8).

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA

La profilaxis antibiótica es práctica habitual en niños con ITU en caso de:

- a) PNA: hasta finalizar los estudios de imagen.
- b) Lactantes con ITU febril y lesión renal aguda: durante el primer año.
- c) Pacientes con RVU: mientras persiste.

CLÍNICA	ANTIBIÓTICOS	VÍA	DOSIS DIARIA (mg/kg)	FRACCIONES	DURACIÓN
ITU febril Pielonefritis aguda	Ampicilina	i.v., i.m.	100	4	7-14 días (i.v. 3-5 días o 2-3 días sin fiebre v.o.)
	Gentamicina ^a	i.v., i.m.	7 (2,5 mg/kg c/8 horas)	1	
	Tobramicina ^a	i.v., i.m.	7 (2,5 mg/kg c/8 horas)	1	
	Amikacina ^a	i.v., i.m.	15 (7,5 mg/kg c/12 horas)	1	
	Amox-clav ^b	i.v.	100	3	
		v.o.	50	3	
	Cefotaxima	i.v., i.m.	75-100	3	
	Ceftazidima	i.v., i.m.	75-100	3	
	Ceftriaxona	i.v., i.m.	50-75	1-2	
Cefixima	v.o.	8	1-2		
ITU afebril Cistitis aguda	Amox-clav	v.o.	50	3	4-7 días
	Cefalexina	v.o.	25-50	4	
	Cefaclor	v.o.	20-40	2-3	
	Cefadroxilo	v.o.	30	2	
	Fosfomicina	v.o.	100	4	
	TMP-SMX ^c	v.o.	8-12 TMP	2	

^a A partir de la tercera dosis, medir la concentración plasmática.

^b Amoxicilina-clavulánico, como amoxicilina.

^c TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. En caso de susceptibilidad demostrada en el antibiograma.
i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.

Tabla 4. *Opciones de tratamiento antibiótico en niños con ITU*

d) Bacteriuria asintomática recurrente: (≥ 3 episodios en el último año).

porinas de primera generación o cefixima (tabla 5) (6, 9).

e) Niños con anomalías urológicas y riesgo de PNA: hasta la cirugía.

No existen estudios de suficiente calidad para establecer unas indicaciones precisas sobre la elección del antibiótico. La tasa de infecciones interrecurrentes durante la profilaxis es similar para los diferentes fármacos utilizados; aparecen únicamente diferencias en cuanto al agente etiológico.

La profilaxis antibiótica consiste en la administración continua o discontinua de dosis reducidas de antibiótico con la finalidad de conseguir niveles urinarios suficientes para evitar la multiplicación bacteriana y el consiguiente ascenso de microorganismos hacia las porciones altas del tracto urinario. El principio del tratamiento profiláctico no es erradicar las posibles bacterias causantes de la ITU, sino disminuir su uropatogenicidad (9).

El antibiótico seleccionado para la profilaxis debe cumplir una serie de requisitos: sensibilidad frente a los uropatógenos más frecuentes, buena tolerancia, no determinación de resistencias bacterianas en la medida de lo posible y producción del menor impacto posible sobre la flora bacteriana local. El antibiótico elegido no debe estar condicionado por el antibiograma del microorganismo responsable de la última ITU ni emplearse para su tratamiento.

Los antibióticos empleados preferentemente son cotrimoxazol, trimetoprim o nitrofurantoina y con menor frecuencia otros de mayor espectro, como amoxicilina-clavulánico, cefalos-

ANTIBIÓTICOS	DOSIS DIARIA (mg/kg)	VÍA	OBSERVACIONES
TMP-SMX	2 TMP	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Trimetoprim	2	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Amoxicilina	15	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Cefadroxilo	10	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse
Nitrofurantoína	1-2	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 12 semanas de edad

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla 5. *Profilaxis con antibiótico en niños con ITU*

La rotación de antibióticos en profilaxis prolongadas es una opción para evitar la aparición de resistencias. Asimismo, la utilización conjunta de dos antibióticos, se recomienda en niñas que sufren infecciones intercurrentes a pesar de la profilaxis con un solo antibiótico (9).

En los últimos años se ha cuestionado el empleo de profilaxis para disminuir el riesgo de recurrencia, incluso en el caso de RVU, por la ausencia de datos sobre su eficacia real y el riesgo de incrementar las resistencias bacterianas (10). La evidencia para apoyar el tratamiento quirúrgico, antibiótico o ambos para la prevención de recurrencias de ITU y daño renal en niños con RVU sugiere que existe poco beneficio y que se limita a reducir las infecciones febriles pero sin efecto beneficioso sobre las tasas de ITU o de daño renal. Tampoco están claramente definidos la dosis baja óptima del antibiótico, la frecuencia de su administración o el período de tiempo que debe administrarse.

Reflujo vesicoureteral

Es el flujo retrógrado no fisiológico de la orina de la vejiga a los riñones y su aparición en el niño se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. Está implicado en la lesión renal antes del nacimiento, así como en el desarrollo posnatal de infección urinaria y daño renal adicional. Se trata de

la anomalía de la vía urinaria más frecuente en niños, con una prevalencia aproximada del 1%.

El diagnóstico se realiza generalmente en el estudio de una ITU, tras diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria o en un estudio familiar de afectos de RVU (11).

Las clasificaciones del RVU se estratifican según la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. La clasificación más aceptada es la establecida por el *International Reflux Study Committee* en el niño (tabla 6) (12). En general, se acepta que los RVU de grados I y II son leves, el grado III moderado y los grados IV y V graves.

El RVU incrementa el riesgo de padecer infecciones urinarias y, si son febriles, puede producir daño renal permanente secundario. A mayor grado de RVU, mayor riesgo de aparición de daño renal y mayor extensión del mismo. El daño renal bilateral está asociado con riesgo importante de secuelas a largo plazo, como HTA y disminución de la función renal, que puede desembocar en IR terminal. A su vez, es conocida la evolución natural del RVU hacia la corrección espontánea, dependiendo del grado de reflujo, y que el RVU no suele dañar el riñón en ausencia de pielonefritis asociada (13).

GRADOS DE REFLUJO	
I.	El reflujo sólo alcanza el uréter, sin dilatarlo
II.	El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos
III.	El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix
IV.	Moderada dilatación ureteropielocalicilar con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares
V.	Gran dilatación ureteropielocalicilar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicilar normal y de la visualización de las impresiones papilares

Tabla 6. *Clasificación del RVU primario según el International Reflux Study Committee*

TRATAMIENTO

El abordaje tradicional del RVU se basa en dos opciones fundamentales (13):

1. Tratamiento conservador: medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica en espera de la resolución espontánea del problema.

2. Corrección funcional-anatómica del reflujo: cirugía.

El tratamiento observacional/conservador es el modelo terapéutico de elección inicial, ya que

el tratamiento quirúrgico no ofrece beneficios adicionales destacables (14). Se recomienda seguir unas medidas generales para evitar la proliferación de gérmenes en la orina: micciones completas y frecuentes (al menos cada 3 horas), ingesta de abundante líquido para estimular el vaciado frecuente de la vejiga y conseguir una orina hipotónica en la que los gérmenes sean más vulnerables y evitar el estreñimiento.

- RVU primario de grados I-III: no se recomienda de forma generalizada la profilaxis antibiótica; en ITU recurrentes y según la evolución, se puede considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.

- RVU primario de grados IV-V: se aconseja la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de 1 año o hasta el primer control cistográfico. Si se presentan ITU recurrentes, hay que considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.

Los antimicrobianos utilizados se revisan periódicamente y se cambian de manera rotativa en función de las sensibilidades de los urocultivos. La dosis en general es de aproximadamente una cuarta o quinta parte de la empleada para el tratamiento habitual de una ITU (tabla 7) (6). La dosis única se administra por

ANTIBIÓTICOS	DOSIS DIARIA (mg/kg)	VÍA	OBSERVACIONES
Nitrofurantoína	1-2	v.o.	A partir de los 3 meses. Molestias gástricas
Amoxicilina o amoxicilina-clavulánico	10	v.o.	Sólo en menores de 2 meses
Trimetoprim	2	v.o.	A partir de 2 meses. No administrar si ya recibió en los últimos 3 meses
Fosfomicina	50	v.o.	
Cefadroxilo	15	v.o.	
Cefaclor	10	v.o.	
Cefixima	2	v.o.	

Tabla 7. *Profilaxis del RVU*

la noche. Si aparece una ITU estando con profilaxis, al terminar el tratamiento, si se reinicia la profilaxis, hay que considerar el cambio de medicamento.

El antibiótico que se ha de utilizar en orden de preferencia es:

- Niños que pueden tomar comprimidos: furantoína.
- Lactantes mayores de 2 meses si no hay resistencias significativas en la sensibilidad local de los urocultivos: trimetoprim.
- Menores de 2 meses: amoxicilina asociada o no a clavulánico, aunque en el segundo caso tiene un amplio espectro y puede crear resistencias.
- Si no se pueden administrar los anteriores: fosfomicina o cefalosporina de primera, segunda o tercera generación como alternativa.

Nefropatía por reflujo

La nefropatía por reflujo (NR) es la presencia de cicatrices renales de distribución focal o difusa secundarias a un daño de carácter irreversible en el parénquima renal (15). Con el término de NR se denominan, al menos, dos tipos de lesiones cicatriciales:

1) Cicatrices primarias o congénitas: aparecen predominantemente en varones de corta edad y ponen de manifiesto áreas de displasia en el parénquima renal.

2) Cicatrices renales secundarias o adquiridas: las produce la coexistencia de ITU y RVU, con mayor incidencia en niñas escolares y adolescentes.

En la vida posnatal aproximadamente el 30% de los pacientes con RVU desarrolla NR, aunque el mecanismo patogénico no se conoce con certeza. La cicatriz renal es una consecuencia de la respuesta inflamatoria e inmu-

nológica reactiva a la propia infección (16). Distintos factores clínicos contribuyen al desarrollo de la cicatriz: edad al diagnóstico de la primera ITU y prontitud en el inicio del tratamiento, número de episodios de PNA, grado del RVU y existencia de reflujo intrarrenal, entre otros.

Durante la vida intrauterina la presencia de RVU de alto grado durante el desarrollo fetal del parénquima renal, por su posible componente de obstrucción funcional, puede alterar su desarrollo y producir displasia.

La NR se asocia a medio y largo plazo con complicaciones como: HTA, deterioro progresivo de la función renal y problemas durante el embarazo (15).

Para detectar precozmente las complicaciones con el fin de evitar o enlentecer la progresión del daño renal se realiza un seguimiento a todos los pacientes con NR, tanto en la edad pediátrica como a lo largo de su vida adulta (16).

MEDIDAS GENERALES

Son:

- Control periódico de la PA.
- Determinación urinaria de microalbuminuria (marcador más utilizado para la detección del daño renal) e índice urinario albúmina/creatinina c/6 meses.
- Control de los episodios de ITU y creatinina plasmática.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Se resumen en:

- Tratamiento de la IR y de la HTA.
- Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para el control de la proteinuria.
- Control del embarazo.

SÍNDROME NEFRÓTICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El síndrome nefrótico (SN) se define por proteinuria $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ y albuminemia $< 2,5 \text{ mg/l}$.

La manifestación clínico-analítica es única y la definen la hipoalbuminemia, la proteinuria y los edemas junto a las consecuencias que esta situación provoca de forma secundaria:

- Situaciones de hipovolemia.
- Mayor susceptibilidad a las infecciones.
- Dislipemia.
- Hipercoagulabilidad-fenómenos tromboembólicos.

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es responsable de más del 80% de los SN en la infancia y del 20-25% en los adultos. Se trata de una enfermedad típicamente pediátrica cuya mayor frecuencia de aparición se sitúa entre los 2 y los 6 años, con mayor incidencia en varones. El sustrato histológico del SNI del niño lo constituyen las lesiones mínimas ($> 70\%$ de los casos), seguido de la glomerulonefritis segmentaria y focal y de la membranosa (17, 18).

Conceptos de evolución y clasificación clínica (6)

Son los siguientes:

- Remisión: desaparición de la proteinuria ($< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ o índice proteína/creatinina $< 0,2$) o tira reactiva (labstix) negativo/indicios durante 3 días consecutivos.
- Recaída: aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 3 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.
- Resistencia: persistencia de proteinuria a pesar del tratamiento con corticoides.

La clasificación del SN se basa en la respuesta al tratamiento con corticoides diferenciando los siguientes tipos:

1. Corticosensibles: el tratamiento inicial con corticoides determina la remisión completa del síndrome clínico y bioquímico. Según su evolución se diferencian cuatro categorías:

1a. Brote único: tras la remisión no se presentan recaídas posteriores.

1b. Recaídas infrecuentes: recaídas 1 vez/año o cada 2 años. Es la evolución más frecuente.

1c. Recaídas o brotes frecuentes: pacientes con ≥ 2 recaídas en 6 meses o > 3 recaídas en 1 año tras la manifestación inicial.

1d. Corticodependientes: pacientes con dos recaídas consecutivas al rebajar la prednisona o durante las 2 semanas siguientes a su supresión.

2. Corticorresistentes: persistencia de SN tras la corticoterapia.

Tratamiento del SNI (18-20)

Los corticoides son el tratamiento de elección. El SNI se caracteriza por su buena respuesta a este tratamiento, alta tendencia a las recidivas y buen pronóstico final, sin deterioro de la función renal. El curso de la enfermedad habitualmente es prolongado, con mayor o menor número de recaídas, y la elección del esquema terapéutico con corticoides y/o inmunosupresores tiene como objetivos básicos:

1) Inducción lo más rápidamente posible de la remisión.

2) Prevención de las recaídas.

3) Evitar la iatrogenia farmacológica inducida por la corticoterapia y la inmunosupresión.

El tratamiento inicial del SNI es con corticoides ($> 90\%$ remisión) y dura al menos 3 meses para evitar o disminuir el número de recaídas posteriores:

Se usa prednisona o metilprednisolona ($60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $2,5 \text{ mg/kg/día}$) durante 4 se-

manas, seguido de prednisona o metilprednisona (40 mg/m² c/48 horas o 2 mg/kg c/48 horas) durante 8 semanas, con supresión progresiva en 6 semanas. El tratamiento de la recaída es exactamente el mismo que el del brote inicial.

Tras el tratamiento inicial, menos del 20% de niños presenta nuevos episodios. Un 7-15% evoluciona como corticorresistente y el resto sufre recaídas múltiples.

El tratamiento del SNI corticodependiente, corticorresistente, brotes frecuentes o si aparecen efectos indeseables con los corticoides, es el inmunosupresor, con:

- Agentes alquilantes:
 - Ciclofosfamida (CFM): el tratamiento de elección (2-3 mg/kg/día durante 8 semanas). A esta dosis y con este tiempo no se supera la dosis tóxica gonadal, establecida en 170 mg/kg. Se aconseja controlar los leucocitos durante el tratamiento y reducir la dosis al 50% si aparece leucopenia y suspender si hay infecciones graves.
 - Clorambucilo (0,1-0,2 mg/kg/día durante 8 semanas): sin superar una dosis acumulativa de 8 mg/kg, presenta una eficacia similar, pero con mayores efectos secundarios. Si tras la administración persiste corticodependencia, resulta ineficaz repetir un nuevo ciclo y además se supera la dosis tóxica.
- Mifofenolato mofetilo (MMF) (dosis de 600 mg/m² 2 veces/día o 20-25 mg/kg/día, dividido en 2 dosis): no está establecido el tiempo recomendado de tratamiento; si no hay efectos secundarios importantes, se mantiene durante 12 meses y se retira con disminución progresiva de la dosis a los 3-6 meses. Se inicia el tratamiento asociado a corticoides a dosis alternas y se suspenden a los 2-3 meses. Hay que monitorizar los niveles valle para aumentar la seguridad y eficacia.

- Si persiste la corticodependencia al suspender el MMF o éste resulta ineficaz, la alternativa es la ciclosporina (CyA) a la dosis de 5-6 mg/kg/día o 150-200 mg/m²/día, repartido en dos dosis (niveles plasmáticos de 50-100 ng/ml). La mayor parte de los pacientes son ciclosporin-sensibles pero ciclosporin-dependientes. La limitación en su uso la determina la nefrotoxicidad; se recomienda control con biopsia renal si la duración del tratamiento supera los 18 meses debido a que la ausencia de datos analíticos de nefrotoxicidad no descarta su existencia.

- Una alternativa reciente desde 2005 es el uso de rituximab, que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B e induce la muerte celular vía apoptosis. Los linfocitos B tienen un papel central en la patogénesis del SN por cambios mínimos y rituximab tiene utilidad en los pacientes corticodependientes y con brotes frecuentes. Se utiliza con el fin de inducir la remisión con tratamiento inmunosupresor convencional. El tratamiento con rituximab se asocia con al menos uno de los otros tratamientos inmunosupresores, con infusiones de 375 mg/m²/semana durante 2 o 4 semanas. A partir de la última infusión de rituximab se inicia el descenso del tratamiento inmunosupresor (21).

Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) (19, 22)

La corticorresistencia implica mal pronóstico, con un alto porcentaje de pacientes, alrededor del 50%, que evoluciona a IR.

No existe un tratamiento universalmente aceptado ni hay estudios suficientes que permitan hacer recomendaciones con alto nivel de evidencia. Se utiliza la CyA si el estudio genético es negativo, el cariotipo normal y el diagnóstico histológico de lesiones mínimas, glomerulonefritis mesangial difusa o glomerulonefritis segmentaria y focal. Con estos tratamientos se han conseguido un 30-80% de resultados positivos.

La CyA se inicia a 5-7 mg/kg/día y puede aumentarse progresivamente la dosis, salvo que aparezcan signos de toxicidad, para mantener niveles de 100-150 ng/ml. No se ha establecido el tiempo de administración, pero su máxima eficacia se observa a los 3-4 meses, por lo que si no hay respuesta significativa se suspende y se valoran otras alternativas, como el tacrolimus (Tc). La experiencia del tratamiento del SNCR con Tc es mucho menor pero parece similar a la CyA y con menos efectos secundarios cosméticos. Se inicia a dosis de 0,15 mg/kg/día (dividido en dos dosis) para mantener niveles de 5-10 µg/l. Con el Tc también se aprecian signos de nefrotoxicidad.

En los casos de SNCR con estudio genético positivo no está aconsejado el tratamiento inmunosupresor.

Cuando finalmente se han agotado los protocolos terapéuticos señalados y el SN permanece activo, el tratamiento de mantenimiento es: ácido acetilsalicílico, estatinas con o sin ezetimiba y antiproteinúricos (IECA y enalapril 0,2-0,6 mg/kg/día; ARA II losartán 0,7-2 mg/kg/día) a la máxima dosis tolerada, además del tratamiento general ya señalado. En casos excepcionales, con SN inmanejable se recurre a la nefrectomía quirúrgica.

SN congénito

Aparece antes de los 3 primeros meses de vida. La causa más frecuente es el de tipo finlandés (SNF). Se trata de una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia elevada en Finlandia (1/8.200 nacidos vivos), aunque se han observado casos en todo el mundo. Actualmente se ha identificado el gen responsable, NPHS1 (22). El problema básico en el SNF es la grave pérdida proteica iniciada ya durante el período fetal. Los signos y síntomas de la enfermedad son secundarios a la deficiencia proteica derivada de la proteinuria. La mayor parte de los niños afectados son prematuros. En el 90% de los casos el SN está presente en la primera semana de vida y el 25% lo presenta ya al nacimiento. Analíticamente se observan proteinuria

masiva, microhematuria y leucocituria. La proteinuria masiva lleva a la hipoproteinemia con albúmina plasmática (< 10 g/dl). Junto a la albúmina existen otras pérdidas proteicas: IgG, transferrina, apoproteínas, antitrombina III y ceruloplasmina, así como proteínas de unión a la vitamina D y a la tiroxina, lo que ocasiona alteraciones metabólicas.

El diagnóstico prenatal se realiza por la cuantificación de la α -fetoproteína en el líquido amniótico y la sangre materna o el estudio genético (NPHS1) en sangre, líquido amniótico o la biopsia de placenta.

TRATAMIENTO (23)

La enfermedad es resistente a los esteroides e inmunosupresores. El tratamiento debe dirigirse a obtener buena nutrición, control del edema y prevención de trombosis y procesos infecciosos hasta que el niño adquiera el peso necesario para recibir con garantías un trasplante renal, que es actualmente la única opción curativa.

Tratamiento general y de las complicaciones del SN (22)

Abarca los siguientes aspectos:

- Estudio de los factores predisponentes a estas complicaciones en la fase de recaída y en la de remisión.
- Dieta: normocalórica y normoproteica adecuada a la edad.
- Tratamiento del edema: restricción moderada de sal, pero no de agua. No se recomienda la administración de albúmina salvo en situaciones de hipovolemia clínica, edema incapacitante o ascitis a tensión.
- Tratamiento de las complicaciones infecciosas: no se aconseja la profilaxis antibiótica. El reconocimiento precoz de estas situaciones, la antibioterapia enérgica y la administración de vacunas de pneumococo y gripe conforman la actitud que se ha de seguir.

- Complicaciones tromboembólicas: la situación de hipovolemia y hemoconcentración, unido a alteraciones en los factores de la coagulación (aumento del fibrinógeno y del factor VIII), aumento de plaquetas, de su activación y agregación, favorece los procesos trombóticos, siendo la corticoterapia un riesgo adicional. Según los factores de riesgo en cada paciente, se inicia profilaxis con antiagregantes plaquetarios.
- Calcio y vitamina D: en pacientes con SN activo y tratamiento esteroideo sirve para evitar o disminuir los efectos secundarios de los corticoides en la reabsorción de calcio y su posible repercusión en el crecimiento del niño.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La definición de los valores de PA normal en los niños y adolescentes se basa en el percentil de distribución de la PA, debido a que no existe una relación definida entre valores de PA y enfermedad cardiovascular (24).

La PA es normal cuando la PA sistólica y diastólica son inferiores al percentil 90 para edad, sexo y talla. Los valores de PA sistólica y/o diastólica \geq percentil 90 pero $<$ percentil 95 se consideran prehipertensión; los adolescentes con PA \geq 120/80 mmHg aún por debajo del percentil 90 deben considerarse prehipertensos.

Se define HTA cuando las PA sistólica y/o diastólica están por encima del percentil 95 específico para edad, sexo y talla en \geq 3 ocasiones. Hay hipertensión en estadio 1 del percentil 95 al 99 más 5 mmHg e hipertensión en estadio 2 cuando el percentil $>$ 99 más 5 mmHg.

Causas de hipertensión arterial

Son las siguientes:

- HTA primaria o esencial: se asocia frecuentemente con historia familiar de hipertensión o enfermedad cardiovascular. En muchas ocasiones el paciente posee sobrepeso, que,

junto con valores altos de PA, forma parte del síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico (25).

- HTA secundaria: es más posible cuanto más joven es el niño y más altos los valores de PA y las causas más comunes son de origen renal, parenquimatoso o vascular (26).
- HTA monogénica: en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha establecido la asociación familiar de herencia mendeliana, en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros de la familia (27).

Tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida)

En pacientes con prehipertensión se recomienda iniciar con cambios en el estilo de vida, al igual que en pacientes con HTA estadio 1, pero a veces en éstos es necesario prescribir tratamiento farmacológico. En pacientes con HTA estadio 2 se aconseja prescribir tratamiento farmacológico precoz, aunque los cambios en el estilo de vida constituyen una medida complementaria importante (28).

La pérdida de peso en adolescentes con sobrepeso se asocia con descensos en la PA y además disminuye otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la resistencia a la insulina. La actividad física regular, la restricción de las actividades sedentarias, los cambios en los hábitos alimenticios (incremento del consumo de frutas y hortalizas frescas y realizar comidas regulares, incluido un desayuno saludable) mejoran el control del peso y pueden prevenir un incremento excesivo en la PA con el tiempo (28).

Tratamiento farmacológico

Está limitado por la falta de datos disponibles de seguridad y eficacia y de formulaciones apropiadas de los medicamentos para la edad (29).

Las indicaciones del tratamiento farmacológico antihipertensivo en niños incluyen HTA sin-

GRUPO	FÁRMACO		DOSIS INICIAL (mg/kg/día)	DOSIS MÁXIMA (mg/kg/día)	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
IECA	Captopril	LT	0,15-0,3	6	c/6-8 horas
		N	0,3-0,5	6	c/6-12 horas
	Enalapril	LT	0,04-0,08	5 mg/día	c/12-24 horas
		N	0,08-0,58	40 mg/día	c/12-24 horas
	Fosinopril	N ≥ 6 años	0,1 (si > 50 kg: 5-10 mg/día)	0,6 (máx. de 40 mg/día)	c/24 horas
Lisinopril	N ≥ 6 años	0,07 (máx. de 5 mg/día)	0,6 (máx. de 40 mg/día)	c/24 horas	
	Quinapril	N	0,2 (5-10 mg/día)	20 mg/día	c/24 horas
ARA II	Irbesartán	N ≥ 6 años	75 mg	300 mg	c/24 horas
	Losartán	N ≥ 6 años	0,7	1,4 (max. de 100 mg/día)	c/24 horas
ACA	Amlodipino	N ≥ 6 años	0,05-0,1 (2,5-5 mg/día)	0,5 (5-10 mg/día)	c/24 horas
	Felodipino	N	0,1 (2,5 mg/día)	0,6 (10 mg/día)	c/24 horas
	Isradipino	N ≥ 6 años	0,15-0,2	0,8 (máx. de 20 mg/día)	c/6-8 horas
	Nifedipino retard	N ≥ 6 años	0,25-0,5	3 (máx. de 120 mg/día)	c/12-24 horas
	Verapamilo	N	3	8 (máx. de 320 mg/día)	c/6-8 horas
DIU	Amilorida	N	0,4-0,625	20 mg/día	c/24 horas
	Espirono-lactona	N	1	3,3 (100 mg/día)	c/6-12 horas
	Furosemida	LT, N	0,5-2	6	c/12-24 horas
	Hidrocloro-tiazida	LT, N	1	3 (max. de 50 mg/día)	c/12-24 horas
	Triamtereno	N	1-2	3-4 (máx. de 300 mg/día)	c/12-24 horas
VP	Hidralazina	LT	0,75	5	c/6 horas
		N	1 (máx. de 25 mg/dosis)	7,5 (máx. de 200 mg/día)	c/6 horas
	Minoxidilo	N ≥ 12 a	0,1-0,2 (5 mg/día) 5 mg/día	0,25-1 (50 mg/día) 100 mg/día	c/12 horas c/12-24 horas
ABB	Labetalol	N	1-3	10-20	c/12 horas
BB	Atenolol	N	0,5-1	2 (máx. de 100 mg/día)	c/12-24 horas
	Bisoprolol	N	2,5	10	c/24 horas
	Metoprolol	N	1-2	6 (máx. de 200 mg/día)	c/12 horas
	Propranolol	N	0,5-1	8	c/6-8 horas
AP	Doxazosina	N	1 mg/día	4 mg/día	c/24 horas
	Prazosina	N	0,05-0,1	0,4	c/8 horas
AC	Clonidina	N ≥ 12 a	0,2 mg/día	2,4 mg/día	c/12 horas

a: años; LT: lactantes; máx.: máximo; N: niños.

Tabla 8. *Recomendaciones de dosis para el tratamiento de la hipertensión en niños*

tomática, secundaria, daño orgánico por HTA, diabetes tipos 1 y 2 y respuesta insuficiente a cambios en el estilo de vida.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo en niños con HTA primaria no complicada y sin daño orgánico es reducir la PA por debajo del percentil 95; en niños con enfermedad renal crónica (ERC), diabetes o daño orgánico por HTA debe ser menor al percentil 90.

Los grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la HTA son: diuréticos (DIU), β -bloqueantes (BB), α - β -bloqueantes (ABB), antagonistas α -adrenérgicos periféricos (AP), agonistas α -adrenérgicos de acción central (AC), vasodilatador periférico (VP), IECA, bloqueo selectivo de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA II) y calcioantagonistas (ACA).

El tratamiento se inicia con la dosis más baja recomendada (tabla 8) (7, 24, 30) y se puede incrementar hasta alcanzar la PA objetivo. Una vez alcanzada la dosis más alta recomendada, si no hay suficiente control de la PA o si aparecen efectos adversos, se añade un segundo fármaco de diferente grupo (31). Cuando se utilizan las combinaciones es imprescindible que los fármacos tengan mecanismos complementarios para que puedan ser sinérgicos en su actividad antihipertensiva y no se superpongan sus espectros de efectos secundarios. Así, se puede combinar DIU, BB, VP (o los ACA, por su acción vasodilatadora) y un fármaco de acción central. Tras la instauración de un ACA, si no se consigue el control adecuado de PA, el fármaco más adecuado para su combinación es el BB o el IECA; del DIU no cabe esperar una acción sinérgica. Si se inicia con IECA, el último en añadir es un BB debido a que no cabe esperar una acción sinérgica (32).

CIRCUNSTANCIAS QUE ACONSEJAN INICIAR POR UN GRUPO DETERMINADO

Son las siguientes:

- DIU de asa: si existe disminución del FG y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

- IECA: en presencia de insuficiencia cardíaca, en el período neonatal, en la enfermedad poliquística y en la enfermedad vasculorrenal, si no es bilateral o en riñón único. En todas existe gran actividad del sistema renina-angiotensina.
- ACA: en la HTA del trasplante renal, son especialmente efectivos en la HTA inducida por la CyA. En estos casos la HTA está mediada por la vasoconstricción de la arteriola aferente, donde actúan los ACA.

CIRCUNSTANCIAS QUE CONTRAINDICAN UN GRUPO FARMACOLÓGICO EN CONCRETO

Son las siguientes:

- IECA: están contraindicados en la estenosis de arteria renal bilateral o en riñón único y coartación aórtica. En todas estas situaciones se puede desencadenar una IR funcional que en cualquier caso es reversible al suprimir el fármaco. No se han de utilizar en las situaciones de hiperkaliemia, dado que se puede agravar, así como en las colagenosis, pues su administración puede desencadenar fenómenos autoinmunes (neutropenia, proteinuria, etc.).
- ACA y BB: se han de evitar en casos de insuficiencia cardíaca congestiva porque pueden deprimir la función inotrópica del miocardio. En el asma bronquial no se debe emplear BB, aunque sean cardiosselectivos (32).

En algunos niños puede aparecer hipertensión grave, sintomática con PA muy por encima del percentil 99, por lo general en niños con enfermedad renal subyacente, que requiere tratamiento inmediato.

Las emergencias hipertensivas en niños normalmente van acompañadas de signos de encefalopatía hipertensiva y convulsiones. Se tratan con un antihipertensivo por vía intravenosa, que puede producir una reducción en la PA controlada, con el objetivo de disminuir la presión en un 25% o menos durante las

GRUPO	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	INICIO DE LA ACCIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	
ACA	Nicardipino	N	1-3 mcg/kg/min	Infusión i.v.	15 min	15-30 min
VP	Hidralazina	LT, N	0,2-0,6 mg/kg/dosis	i.v., i.m.	10-30 min	4-12 horas
	Nitroprusiato sódico	N	0,5-10 mcg/kg/min	Infusión i.v.	Segundos	Minuto
ABB	Labetalol	N	0,2-1 mg/kg/dosis (máx. de 20 mg/dosis) 0,5-3 mg/kg/hora	Bolus i.v. infusión i.v.	5-10 min	2-3 horas
	Esmolol	N	50-250 mcg/kg/min	Infusión i.v.	Segundos	10-20 min
AC	Clonidina	N	2-6 mcg/kg/dosis (máx. de 300 mcg)	i.v.	10 min	15-30 min
AD	Fenoldopam (ME)	N	0,2-0,8 mcg/kg/min	Infusión i.v.	15 min	15-30 min

AD: agonista receptores dopamina; LT: lactantes; máx.: máxima; ME: medicamento extranjero; N: niños.

Tabla 9. *Fármacos i.v. recomendados para el tratamiento de emergencias hipertensivas*

primeras 8 horas después del inicio; luego gradualmente provocan la normalización de la PA durante 26-48 horas (33).

Las urgencias hipertensivas se acompañan de síntomas menos graves, como dolor de cabeza intenso o vómito. Pueden tratarse con cualquiera de los antihipertensivos por vía intravenosa u oral, dependiendo de la sintomatología del niño. La tabla 9 contiene las recomendaciones de dosis para el tratamiento de la HTA grave en niños que requieren reducción inmediata de la PA (7, 24, 30).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno, causada por una lesión estructural renal irreversible (pérdida de nefronas).

Etiología en la edad pediátrica

Las causas de ERC en niños son distintas a las de los adultos (34) y son:

- Anomalías estructurales congénitas (40%): hipoplasia-displasia, obstrucción, uropatía obstructiva y vejiga neurogénica.

- Glomerulonefritis (25%): SNCR, GN focal y segmentaria.
- Enfermedades hereditarias (20%): nefronoposis, poliquistosis y síndrome de Alport.
- Enfermedades sistémicas (10%): lupus, nefropatías vasculares y síndrome hemolítico urémico.
- Miscelánea (5%).

Naturaleza progresiva

La ERC es siempre una enfermedad progresiva. El objetivo clínico es minimizar la velocidad de dicha progresión e identificar y, si es posible, corregir precozmente los factores de riesgo (tabla 10).

Resulta de especial importancia evitar los factores de riesgo reversibles: menor flujo sanguíneo (deshidratación y/o shock), infecciones, obesidad, medicaciones nefrotóxicas y control de la hipertensión.

Se define como ERC el daño renal de más de 3 meses de duración (alteraciones estructurales o funcionales confirmadas mediante biopsia,

Obesidad	Proteinuria	Hiperlipidemia	Enfermedad renal subyacente
Tabaquismo	Hipertensión arterial	Retención de fosfatos	Raza afroamericana
Alta ingesta proteica	Diabetes mellitus	Acidosis metabólica	Sexo masculino

Tabla 10. Factores de riesgo de progresión de las enfermedades renales

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG*	SÍNTOMAS
1	Daño renal con FG normal	≥ 90	Función "normal"
2	Daño renal con caída discreta de la FG (ERC-leve)	60-89	Asintomático, aumento de los niveles de PTH
3	Caída moderada de la FG (ERC-moderada)	30-59	Hipocalcemia e hiperfosfemia
4	Caída grave de la FG (ERG-grave)	15-29	Acidosis metabólica, enfermedad ósea, anemia e hipertensión
5 5T 5D	Enfermedad renal terminal (ERT) - Paciente trasplantado - Paciente en diálisis (HD/DP)	< 15 (o diálisis)	"Uremia", hiperkaliemia, Hiponatremia y cardiovasculares

* Expresado en ml/min/1,73 m².

Tabla 11. Estadios de la enfermedad renal crónica

prueba de imagen o analítica), sin alteración necesaria del FG o con un FG < 60 ml/min/1,73 m² con o sin signos de daño renal. En la tabla 11 se definen los estadios de la ERC descritos en las Guías de Práctica Clínica (GPC), *The National Kidney Foundation's Kidney Disease* (Guías K/DOQI), y los síntomas que aparecen en cada estadio (34).

A lo largo de su evolución la ERC presenta signos y síntomas diferentes a medida que se alteran las distintas funciones renales. Normalmente no se producen síntomas durante el período de disminución de la reserva funcional renal (el daño debe ser > 50% de pérdida de población nefronal), por lo que el diagnóstico de ERC en la fase inicial es casual a partir de una determinación rutinaria alterada de urea o creatinina o al estudiar otra enfermedad intercurrente.

Las manifestaciones clínicas de la ERC son el resultado del fallo en el balance de fluidos y electrolitos, la acumulación de metabolitos tóxicos, la pérdida de síntesis de hormonas (EPO

y calcitriol) y la alteración de la respuesta de la hormona del crecimiento. Inicialmente los síntomas son inespecíficos, como pérdida de peso, malestar general, debilidad, astenia y fatiga fácil. En los niños habitualmente el primer síntoma lo constituye el descenso de su velocidad de crecimiento hasta detenerse. Cuando la enfermedad está avanzada la mayoría de los síntomas corresponden a la fase de uremia (síndrome tóxico-urémico): anorexia, náuseas, decaimiento, vómitos y convulsiones. Los tratamientos deben ir enfocados a:

- Prevenir o tratar los síntomas y las consecuencias metabólicas de la ERC.
- Favorecer el crecimiento y el desarrollo normal.
- Retrasar la progresión de la enfermedad renal.
- Preparar el inicio del tratamiento renal sustitutivo: diálisis y/o trasplante.

Nutrición (35)

La malnutrición es una complicación frecuente de la ERC en el niño y causa de elevada morbi-mortalidad. Se manifiesta por retraso del crecimiento, especialmente en los períodos más críticos (lactante y adolescente). En casos graves puede producir retraso intelectual y psicomotor cuando aparece a edades precoces. Para evitar estas complicaciones se deben tomar las siguientes medidas, recomendadas por la guía KDOQI (35):

- Normalizar la cantidad de calorías y su distribución.
- Utilizar la vía oral siempre que sea posible; si no lo es, administrar alimentación enteral y usar suplementos dietéticos.
- Restringir el aporte de fósforo y potasio.
- Ajustar el sodio al balance corporal.
- Corregir la acidosis metabólica.
- Aportar oligoelementos y vitaminas.

Enfermedad mineral ósea (36)

La enfermedad mineral ósea en la ERC (EMO-ERC) se debe a la alteración del metabolismo calcio-fósforo. La disminución de la excreción renal de fósforo provoca un aumento de los niveles de fósforo en la sangre que produce una disminución de la calcemia y secundariamente un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) para elevar la excreción de fósforo. Debido a que la función renal está alterada, no se incrementa la excreción renal de fósforo y se produce un estado de hiperparatiroidismo persistente. Por otro lado, el metabolismo de la vitamina D, también alterado, reduce la hidroxilación en el túbulo proximal renal, por lo que está disminuido el calcitriol, metabolito activo de la vitamina D. El calcitriol favorece la homeostasis del calcio y aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado y la resorción ósea. En la población pediátrica la EMO-ERC provo-

ca alteraciones en la epífisis, con el consecuente retraso del crecimiento y la maduración ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son dolor óseo, deformidades, raquitismo y retraso del crecimiento.

TRATAMIENTO

Su objetivo es alcanzar una tasa normal de formación y modelado óseo, manteniendo niveles de PTH sérica que correspondan con la tasa normal de remodelado esquelético. Para ello en pacientes con ERC estadios 3-5 se mantienen los valores de fósforo y calcio sérico dentro de los rangos normales. En la actualidad se dispone de diferentes estrategias terapéuticas:

- Reducción en la ingestión de fósforo en la dieta.
- Sustancias ligadoras o quelantes del fósforo: reducen la absorción intestinal de fosfato. Si se administran con la comida el efecto es superior y el riesgo de hipercalcemia menor. Son sales cálcicas (carbonato y acetato), resinas de intercambio (Renagel®, Renvela®) y derivados de aluminio (Pepsamar®) y de lantano (Fosrenol®).
- Suplementos de calcio.
- Vitamina D nativa y derivados: colecalciferol (Vitamina D Kher®), alfacalcidol (Etalpa®), calcifediol (Hidroferol®), calcitriol (Rocatrol® y Calcijex®) y paricalcitol (Zemplar®).
- Tratamiento del hiperparatiroidismo con calcimiméticos: cinacalcet (Mimpara®).

Crecimiento

El hipocrecimiento es una manifestación característica de la ERC desarrollado en la infancia. El FG < 25 ml/min/1,73 m² para niños mayores de 1 año se asocia a una marcada disminución de la curva de crecimiento. El 50% de los niños en diálisis tiene retraso estatural. Los niños sometidos a diálisis peritoneal crónica cre-

	MEDIA VALORES DE Hgb (g/dl)	VALORES DE ANEMIA (PC5) (g/dl)
Edad	Niños/niñas	Niños/niñas
< 1 año	14,7/13,2	12,1/11,4
1-2 años	12/12	10,7/10,8
3-5 años	12,4/12,4	11,2/11,1
6-8 años	12,9/12,8	11,5/11,5
9-11 años	13,3/13,1	12/11,9
12-14 años	14,1/13,3	12,4/11,7
15-19 años	15,1/13,2	13,5/11,5

Tabla 12. Valores de Hgb (g/dl) media y percentil 5 en niños de 1 a 19 años (37)

cen mejor que los pacientes en hemodiálisis. La edad de comienzo de la enfermedad renal es determinante y la pérdida de altura resulta más significativa cuanto más precoz es el inicio. Los factores patogénicos responsables del hipocrecimiento en la ERC son las infecciones repetidas, EMO-ERC grave, anemia marcada, acidosis metabólica, déficit nutricionales y alteración en el metabolismo de la hormona del crecimiento.

Las anomalías en el metabolismo de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento *insulin-like 1* (IGF1) se deben a una baja amplitud de los picos secretores de GH, a bajos niveles circulantes de proteína transportadora de GH y a bajas concentraciones sanguíneas de IGF1 libre, a niveles altos circulantes de fragmentos insaturados de proteínas transportadoras IGF1 y a una resistencia intracelular a la acción del IGF1 con afectación de la transmisión de la señal y aumento del calcio citosólico.

TRATAMIENTO DEL HIPOCRECIMIENTO EN LA ERC

Incluye:

- Asegurar un estado nutricional adecuado.

- Tratar las complicaciones metabólicas y hematológicas susceptibles de interferir con el crecimiento normal.
- Tratar con hormona del crecimiento.

Anemia (37, 38)

Aparece desde las fases de ERC moderada (estadio 3) e incrementa su frecuencia y gravedad en los estadios más avanzados (estadios 4-5). Se define como la disminución de la concentración de hemoglobina (Hgb) por debajo de 2 DE respecto de la media para edad y sexo (percentil 5). En la tabla 12 se recogen los valores de referencia, basados en datos de las guías *K/DO-QI Anemia, 2006* (37).

La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocítica y normocroma debido principalmente a una falta de síntesis renal de EPO y probablemente a una disminución de la vida media de los hematíes debido a las toxinas urémicas. También contribuyen a la aparición de la anemia un déficit nutricional (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂), y la inflamación crónica. Por otra parte, los pacientes con ERC requieren tratamiento con bastantes fármacos, que puede contribuir a la aparición de la anemia.

En los niños la corrección de los niveles de Hgb mejora la calidad de vida, la función cognitiva, la capacidad para realizar ejercicio físico, la función cardiovascular, la progresión de la enfermedad renal y el crecimiento pondoestatural.

TRATAMIENTO: AGENTES INDUCTORES DE ERITROPOYESIS

Incluye:

1. EPO autorizadas en pediatría:

- rHuEPO (EPO recombinante humana): vida media de 48 horas. rHuEPO- α (Eprex[®] y Epopen[®])/rHuEPO- β (Neorecormon[®]).
- Nuevas EPO: vida media más larga, de 7 a 14 días. Darboepoetina- α (Aranesp[®]).

Hay grandes diferencias en cuanto a la dosificación de la rHuEPO en niños. Muchos factores contribuyen a la amplia variabilidad de las necesidades de rHuEPO y es necesario establecer la dosis para cada paciente.

Los factores que afectan a la dosis de rHuEPO por peso (kg) son los siguientes (37, 38):

- Estadio de ERC (mayor dosis en el estadio 5).
- Vía de administración (mayor dosis la intravenosa que la subcutánea).
- Modalidad del tratamiento dialítico (mayor dosis en la hemodiálisis por las pérdidas sanguíneas).
- Nivel inicial y deseado de Hgb.
- EPO endógena.
- Edad del paciente (mayor en pacientes pequeños).
- Frecuencia de administración.
- Presencia de otras causas de anemia (hiperparatiroidismo).

Hay que tener en cuenta que el objetivo del tratamiento con rHuEPO es mantener el nivel de Hgb del paciente en el rango deseado (tabla 12). Se deben evitar los aumentos demasiado rápidos por el riesgo de hipertensión. En los pacientes cuyo nivel de Hgb se encuentra disminuido se ha de incrementar la Hgb 1-2 g/dl/mes. El nivel de rHuEPO debe aumentarse en un 25% si el valor de Hgb no se eleva < 1 g/dl durante el mes anterior. Asimismo, la dosis de rHuEPO ha de disminuirse si el nivel de Hgb ha aumentado > 2 g/dl durante el mes anterior. La complicación más observada en niños que reciben altas dosis de rHuEPO es la HTA.

2. Hierro (v.o./i.v.): su déficit es la causa más común de falta de respuesta al tratamiento

con rHuEPO. La deficiencia de hierro en el paciente con ERC es multifactorial (35):

- Dieta con inadecuado aporte de hierro.
- Pérdida en el circuito extracorpóreo en los pacientes en hemodiálisis.
- Sangrado gastrointestinal.
- Extracciones de sangre para estudios de laboratorio.
- Inadecuada absorción intestinal de hierro.
- Aumento de los requerimientos debido al tratamiento con rHuEPO.

Enfermedad cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular en los niños con ERC son la arterioesclerosis precoz, las calcificaciones vasculares, la HTA, la afectación cardíaca (hipertrofia ventricular y miocardiopatía dilatada), la dislipemia, la homocisteína, el ácido úrico y la inflamación. Algunos están presentes desde estadios precoces de la ERC.

USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS CON PATOLOGÍA RENAL

A través del riñón se eliminan muchos de los fármacos o sus metabolitos. Entre los factores que modifican el comportamiento de un fármaco en el organismo destacan de manera importante en el paciente pediátrico con enfermedad renal: los factores fisiológicos característicos del niño, y de manera más importante en pacientes de < 6 años y < 30 kg de peso, el grado de función renal, las características del fármaco, la posible nefrotoxicidad de estos o bien por la necesidad de ajuste de dosis en los que se eliminan de manera importante por vía renal.

La farmacocinética en los niños resulta significativamente diferente a la de los adultos debido a las características fisiológicas propias. De la misma manera, la farmacodinámica también

es distinta y cambiante a lo largo del desarrollo del niño por el crecimiento, el desarrollo y la maduración sexual. En ocasiones la extrapolación de las dosis por peso (kg) o superficie (m²) puede que no sea correcta, puesto que los pacientes pediátricos presentan un volumen de distribución mayor, una superficie de absorción intestinal proporcionalmente mayor y la función hepática y renal fisiológicamente inferior. Estas diferencias respecto al comportamiento de los fármacos en el adulto son más significativas en los neonatos y lactantes. La farmacocinética y farmacodinamia en el niño de menos de 1 año es fisiológicamente distinta a las del niño y adolescente e influyen en el ajuste de la dosis de los fármacos. Presenta diferencias en la absorción debido a cierta aclorhidria gástrica (pH aumentado) y a su vaciado gástrico más lento. También presenta una inmadurez de la función renal que se considera como IR fisiológica (7, 39).

Farmacocinética en el paciente pediátrico con IR

El grado de función renal en el paciente pediátrico es evidentemente un factor fisiopatológico importante que hay que tener en cuenta en el ajuste de la dosis. La variación de la cinética de los fármacos en los pacientes con enfermedad renal no sólo se debe a la esperada disminución de la eliminación de los fármacos, sino también a los cambios que se producen a nivel de la absorción, distribución y biotransformación. De esta manera, los pacientes con IR presentan un aumento del pH gástrico y un tiempo de vaciamiento gástrico disminuido, lo que puede provocar una alteración en la biodisponibilidad de algún fármaco, como en el caso del propranolol, en el que la disminución del vaciado gástrico provoca un aumento de la biodisponibilidad por incremento de su absorción a nivel gástrico. Los pacientes con IR también tienen alterada la distribución de los fármacos por la variación en el volumen de distribución, causada por la variación de los líquidos corporales (aparición de edemas, alteración de la volemia, hipoalbuminuria y consecuentemente aumento de la fracción libre del fármaco en la sangre). De la misma ma-

nera, la uremia puede modificar la estructura de la albúmina y alterar el grado de unión a proteínas plasmáticas. Esta alteración a la unión a proteínas plasmáticas puede ser clínicamente significativa en fármacos que, como la fenitoína, se unen en > 90% a proteínas plasmáticas. Por otra parte, si los pacientes con IR acumulan toxinas urémicas, se inhibe el metabolismo enzimático hepático, alterándose así la biotransformación de fármacos tales como el imipenem. Además de las posibles alteraciones farmacocinéticas explicadas, la disminución en la excreción renal de fármacos es el proceso farmacocinético mayoritariamente alterado y resulta directamente proporcional al grado de IR (7, 39).

Ajuste de dosis en el paciente pediátrico con IR

La IR, aguda o crónica, en los niños es de etiología multifactorial y se traduce en una disminución del FG. El FG se utiliza generalmente como parámetro para ajustar la dosis de los fármacos pero hay que tener presente que no tiene siempre una correlación directa con la tasa de eliminación de un determinado fármaco, ya que en la eliminación del fármaco pueden intervenir otros procesos, como la secreción tubular, como en el caso de la digoxina, o la reabsorción tubular.

La fórmula de Schwartz (3) es la más utilizada para el cálculo del FG para el ajuste de las dosis de los fármacos en función de los Crs y la talla y ponderado por una constante en función de si se trata de un neonato, lactante, niño o adolescente, como se detalló anteriormente.

El ajuste de dosis en pacientes con IR depende de muchos factores. Se debe realizar a partir de las recomendaciones de ajuste de dosis por peso (kg) o superficie corporal (m²) y la reducción de dosis o aumento del intervalo según el FG, así como el comportamiento del fármaco si el paciente se halla en diálisis, siempre teniendo en cuenta otros factores, como las posibles interacciones con otros fármacos.

Hay múltiples fuentes de información donde se pueden encontrar las recomendaciones de ajust-

FÁRMACO	DOSIS (FG: 40 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS (FG: 10 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS ANÚRICO	DIÁLISIS
Analgésicos/antiinflamatorios				
AAS	75%	50% (I)	50% (I)	
Metamizol	N	75%	75% (I)	
Paracetamol	N	50% (I)	50% (I)	
Tramadol	N	50% (I)	50% (I)	
Antibióticos				
Amikacina (M)	40% (1 dosis)	20% (1 dosis)	10% (1 dosis)	33% post-HD
Gentamicina (M)	60% (2 dosis)	10% (1 dosis)	5% (1 dosis)	15% post-HD
Tobramicina (M)	60% (2 dosis)	10% (1 dosis)	5% (1 dosis)	15% post-HD
Amoxicilina	N	30% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Amoxicilina + clavulánico	N	25% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Imipenem	75% (3 dosis)	25% (2 dosis)	15% (1 dosis)	
Cefazolina	75% (3 dosis)	30% (2 dosis)	10% (1 dosis)	
Cefixima	N	50% (1 dosis)	50% (1 dosis)	
Cefotaxima	N	60% (2 dosis)	60% (2 dosis)	
Ceftazidima	50% (2 dosis)	15% (1 dosis)	10% (1 dosis)	30% post-HD
Ceftriaxona	N	80% (1 dosis)	50% (1 dosis)	
Cefuroxima	N	50% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Cefuroxima-axetil	N	33% (1 dosis)	25% (1 dosis)	50% post-HD
Ciprofloxacino	N	50% (1 dosis)	33% (1 dosis)	
Azitromicina	N	N	N	
Claritromicina	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Metronidazol	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Clindamicina	N	N	75%	
Metronidazol	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Nitrofurantoína	C	C	C	
Teicoplanina (M)	40% (1 dosis)	10% (1 dosis)	M	
Vancomicina (M)	30% (1 dosis)	5% (1 dosis)	M	
Antifúngicos				
Anfotericina B liposomal	N	N	N	
Fluconazol	50% (1 dosis)	100% (c/72 horas)	C	100% post-HD
Ketoconazol	N	N	N	
Antivíricos				
Aciclovir	60% (2 dosis)	20% (1 dosis)	15% (1 dosis)	¿
Foscarnet	40% (2 dosis)	20% (1 dosis)	13% (1 dosis)	
Ganciclovir	40% (2 dosis)	10% (1 dosis)	C	1,25 mg/kg post-HD
Zidovudina	N	N	50%	
Antihipertensivos				
Captopril	40% (1 dosis)	20% (1 dosis)	10% (1 dosis)	
Enalapril	N	25% (1 dosis)	15% (1 dosis)	
Atenolol	N	25% (1 dosis)	25% (1 dosis)	
Propranolol	N	80% (2-3 dosis)	80% (2-3 dosis)	

Tabla 13. Recomendaciones de ajuste de dosis en la IR (6, 7)

FÁRMACO	DOSIS (FG: 40 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS (FG: 10 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS ANÚRICO	DIÁLISIS
Antihipertensivos				
Amlodipino	N	N	N	
Nifedipino	N	N	N	
Clonidina	N	75%	50%	
Doxazosina	N	N	N	
Losartán	N	C	C	C
Espironolactona	50% (1 dosis)	25% (1 dosis)	C	
Hidroclortiazina	C	C	C	
Cardiotóxicos				
Digoxina	75%	25%	35% (1 dosis)	
Gastrointestinales				
Ondansetrón	N	75%	60%	
Metoclopramida	N	50% (2 dosis)	60% (2 dosis)	
Omeprazol	N	N	N	
Ranitidina	N (C)			
Inmunosupresores				
Ciclosporina (M)	N	N	N	
Micofenolato mofetilo (M)	N	N	N	
Rapamicina (M)	N	N	N	
Tacrolimus (M)	N	N	N	
Antineoplásicos				
Ciclofosfamida	N	50%	40%	20% pos-HD
Azatioprina	N	N	N	
Cisplatino	C	C	C	C

C: contraindicado; HD: hemodiálisis; I: aumentar el intervalo; M: monitorizar niveles; N: no precisa reducción de dosis.

Tabla 13 (cont.). *Recomendaciones de ajuste de dosis en la IR (6, 7)*

te de dosis. En la tabla 13 se recogen algunas en el paciente pediátrico con IR, publicadas en el artículo "Drug dosage in children with reduced renal function", de Daschner M, publicado en *Pediatr Nephrol.* 2005 (39), con las recomendaciones de dosis estratificadas en tres grupos: FG de 40 ml/min/1,73 m², FG de 10 ml/min/1,73 m² y en pacientes anúricos. También se recogen las dosis posdiálisis en caso necesario.

Aun así, si no se dispone de recomendaciones publicadas en el paciente pediátrico con disminución de la función renal, se puede calcular la dosis ajustada o el intervalo de administración ajustado aplicando un factor corrector

(Q) (6) a la dosis (Q x dosis normal = dosis ajustada) o en el ajuste del intervalo (intervalo normal ÷ Q = intervalo ajustado). El factor Q se calcula a partir de la fracción de eliminación del fármaco y de los valores de aclaramiento de creatinina del paciente (Ccr paciente) y los valores de aclaramiento de creatinina de referencia (Ccr normal) (fig. 3).

$$Q = 1 - [\text{fracción de eliminación renal del fármaco} \times (1 - (\text{Ccr paciente} \div \text{Ccr normal}))]$$

Figura 3. *Cálculo del factor Q corrector de la dosis en la insuficiencia renal (7)*

El ajuste de dosis se realiza ajustando la dosis o el intervalo de dosificación en función de la relación de las concentraciones séricas y la respuesta clínica o la aparición de efectos adversos. En los fármacos cuyo efecto está relacionado con los niveles pico hay que ajustar el intervalo de administración (fármacos concentración-dependientes), como en el caso de los aminoglucósidos; por el contrario, se debe ajustar la dosis si el efecto del fármaco está relacionado con concentraciones mantenidas (fármacos tiempo-dependientes), como las cefalosporinas o la vancomicina.

Monitorización de los niveles de fármacos

Los fármacos que monitorizan los niveles sanguíneos son los que guardan buena relación entre las concentraciones séricas y el efecto farmacológico o la aparición de toxicidad.

Habitualmente la extracción de las muestras de sangre para determinar los niveles se realizan cuando el fármaco ha llegado al estado de equilibrio estacionario (4-5 semividas de eliminación). El momento más adecuado para la realización de la extracción de la muestra, dentro del intervalo de dosificación, es aquel que se encuentra a una concentración mínima (C_{\min}).

Ajuste de dosis en pacientes en diálisis

La diálisis significa un riesgo de toxicidad farmacológica debido a la mayor alteración de la fase cinética final, la excreción del fármaco.

Es importante disponer de información específica sobre la eliminación de los fármacos a través de la técnica de depuración renal utilizada (hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal); esto implica una dificultad añadida, pues no siempre existe información específica sobre el comportamiento cinético en niños con diálisis (6). En general, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos en fármacos en los que se pueda realizar la determinación y se disponga de información de dosis, intervalo o cronología respecto a la diálisis.

Fármacos nefrotóxicos

La nefrotoxicidad por medicamentos es una causa común de IR aguda. Los mecanismos patogénicos de lesión renal son diferentes y dependen del fármaco. Habitualmente la toxicidad renal es reversible, por lo que resulta importante reconocer los fármacos nefrotóxicos y prevenir la aparición de IR aguda. Los mecanismos más comunes son (40):

- Los medicamentos con actividad antiprostaglandinas (AINE) o antiangiotensina II (ARA II) pueden interferir con la capacidad de los riñones para autorregular la presión glomerular y disminuir el GFR.
- La toxicidad celular tubular deteriora la función mitocondrial, interfiere con el transporte tubular e incrementa el estrés oxidativo y la formación de radicales libres (aminoglucósidos, anfotericina B, antirretrovirales, cisplatino, tinte de contraste, foscarnet y zoledronato).
- Cambios inflamatorios en el glomérulo, las células tubulares renales y el intersticio circundante derivan a fibrosis y cicatriz renal, lo que lleva a la glomerulonefritis y a la nefritis intersticial aguda o crónica.
- Nefropatía cristalina (antibióticos, antivirales, indinavir y metotrexato).
- Rabdomiólisis secundaria a un efecto tóxico sobre la función del miocito o directamente predisponiéndolo a lesión (estatinas).
- Lesión renal secundaria a microangiopatía trombótica inducida por medicamentos que incluyen una reacción inmune o una toxicidad endotelial (antiplaquetarios, CyA, mitomicina-C y quinina).

La nefrotoxicidad inducida por los fármacos se favorece en determinados pacientes y en situaciones clínicas específicas. Los factores de riesgo de aparición de nefrotoxicidad son: IR previa ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), depleción del volumen, diabetes, insuficiencia cardíaca y sep-

sis. Evidentemente, la medida preventiva más eficaz es utilizar, en la medida de lo posible, un fármaco alternativo no nefrotóxico (40).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Debe basarse en tres apartados fundamentales:

1. Detección de posibles problemas relacionados con la patología renal en pediatría: el farmacéutico ha de conocer los parámetros analíticos de referencia en función de la edad y las características del paciente pediátrico para valorar su estado clínico, detectar posibles défi-

cits y alteraciones y valorar la idoneidad de los tratamientos prescritos.

2. Conocimiento de la medicación utilizada en el tratamiento de las diferentes patologías renales en el paciente pediátrico, la monitorización farmacoterapéutica vela por que la terapia de un paciente sea más eficiente y segura:

- Posología: ajuste al inicio del tratamiento de la dosis y posología de los fármacos según peso o superficie corporal y función renal (Fg) y ajuste de la duración recomendada de los tratamientos.

FÁRMACOS	FACTORES DE RIESGO	ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN
Fármacos que alteran la hemodinámica intraglomerular		
IECA, ARA II Y AINE	IR, disminución de volumen intravascular y uso concomitante con ciclosporina/tacrolimus	(1) Alternativas analgésicas no nefrotóxicas (paracetamol); (2) corregir la depleción de volumen; (3) monitorizar la función renal
Ciclosporina y tacrolimus	IR, disminución de volumen intravascular Inhibidores del metabolismo de la ciclosporina o el tacrolimus	(1) Monitorizar los niveles séricos y la función renal; (2) utilizar la menor dosis efectiva
Fármacos asociados con toxicidad celular tubular		
Aminoglucósido	IR e hipoalbuminemia	(1) Dosis única diaria, administrada por la mañana. Mínima duración; (2) monitorización de los niveles séricos del fármaco y la función renal
Anfotericina B	IR, infusión rápida, dosis elevadas, nefrotoxicidad deoxicolato > lipídicas	(1) Hidratación salina antes y después de la administración; (2) infusión continua de 24 horas; (3) formulación liposomal; (4) limitar la duración del tratamiento
Medio de contraste	IR, diabetes, IC, disminución de volumen y exposiciones repetidas	(1) Contraste de baja osmolaridad; (2) evitar repetir dosis en 24-48 horas; (3) administrar antes y después solución salina o bicarbonato de sodio; (4) retirar AINE y diuréticos 24 horas antes y después del procedimiento; (5) premedicar con acetilcisteína
Fármacos asociados con nefropatía intersticial crónica		
Fármacos asociados con nefropatía cristalina		
Aciclovir y metotrexato	disminución de volumen, IR, dosis elevadas y vía i.v.	(1) Reducir la dosis; (2) asegurar una alta diuresis; (3) v.o.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas renina-angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: enzima convertidora de angiotensina; IR: insuficiencia renal.

Tabla 14. Factores de riesgo y prevención de la nefrotoxicidad (4)

- Elaboración de fórmulas magistrales y adecuación de las especialidades farmacéuticas a las dosis pediátricas prescritas.
- Interacciones: evaluación de la medicación concomitante, fármacos inhibidores o inductores enzimáticos que alteren los niveles de fármacos.
- Problemas relacionados con la medicación: efectos adversos de la medicación utilizada en pacientes pediátricos con patología renal.
- Atención farmacéutica al alta hospitalaria: asesoramiento del circuito de obtención de medicación ambulatoria (ajuste a especialidades, elaboración de fórmulas, medicación de uso hospitalario y medicación de diagnóstico hospitalario). Elaboración de material de educación sanitaria sobre la correcta administración de los medicamentos y educación sobre modificaciones en el estilo de vida.

3. Valoración de la función renal, ajuste de dosis de los fármacos en la IR y prevención de problemas relacionados con la medicación debido a la función renal alterada: en la atención farmacéutica para el ajuste de dosis de los fármacos en el paciente pediátrico con alteración de la función renal hay que considerar los siguientes puntos:

- Estimar la función renal del paciente.
- Revisar la lista de fármacos y las dosis prescritas al paciente, incluyendo los productos naturales.
- Determinar qué fármacos presentan principios activos o metabolitos que se excretan mayoritariamente por el riñón.
- Valorar el porcentaje de eliminación renal del fármaco (si es superior al 25% puede necesitar ajuste de dosis por alteración de la función renal).
- Ajustar la dosis en función de las recomendaciones de la ficha técnica y bibliográficas o del factor de ajuste de dosis (Q) (7).
- Si el paciente está en diálisis, valorar la necesidad de suplementar la dosis posdiálisis.
- Monitorizar la respuesta terapéutica y los posibles efectos adversos.
- Monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos para los que se disponga de la técnica y los valores de referencia.

El farmacéutico debe conocer bien los fármacos nefrotóxicos, su mecanismo patogénico, los factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de nefrotoxicidad y las posibles medidas para la prevención de la aparición del daño renal (tabla 14) (41).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.
2. **Aperia A, Broberger OR.** Development of renal control of salt and fluid homeostasis during the first year of life. *Acta Paediatr Scand.* 1975; 64: 393-8.
3. **Schwartz GJ, Work DF.** Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1832-43.
4. **García-Fuentes M, González-Lamuño D.** Infecciones del tracto urinario. En: Cruz Hernández M. *Tratado de Pediatría.* 9.ª ed. Ergón: Madrid; 2006.
5. **Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llorca A.** Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Barcelona, 2004.
6. **Protocolos de Nefrología.** 2.ª ed. Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Nefrología Pediátrica. 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-nefrologia>.
7. **Geary D, Schaefer F.** *Comprehensive Pediatric Nephrology.* Mosby Elsevier: Filadelfia; 2008.

8. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Tratamiento antibiótico de corta duración versus estándar para la infección urinaria aguda en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, n.º 3, 2007. Update Software: Oxford. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. John Wiley & Sons: Chichester, UK). Disponible en: <http://www.update-software.com>.
9. Soler P, Figueras C. Profilaxis antibiótica de la infección urinaria. Revisión de la literatura. *ActPediatr Esp*. 2002; 60: 244-9.
10. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007; 298: 179-86.
11. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int*. 1975. Suppl 4: S65-72.
12. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol*. 1985; 15: 105-9.
13. Grupo de GPC para RVU. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica. Manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Diciembre de 2008.
14. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 785-92.
15. Navarro M, Espinosa L, Fernández C. Nefropatía cicatricial. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Grupo Aula Médica: Madrid; 2006. p. 535-43.
16. Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 1993; 42: S80-5.
17. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*. 1978; 13: 159-65.
18. Ulinski T, Aoun B. Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 847-53.
19. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernández C, Meseguer C, Espinosa L, et al. Steroid-resistant nephritic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1875-80.
20. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011; 13.
21. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1109-15.
22. Alcázar R, López Gómez JM, Rivera F. Manejo general del síndrome nefrótico. *Nefrología*. 2007 (supl. 2): 15-32.
23. Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, Matejas V, Held S, Vega-Warner V, et al; Paediatric Nephrology (GPN) Study Group. Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2970-6.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-76.
25. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2399-403.
26. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics*. 1987; 79: 1-25.
27. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 8545-51.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-72.
29. Flynn JT. Pediatric use of antihypertensive medications much more to learn. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001; 62: 314-28.
30. Taketomo CK, Hodding J, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 16.ª ed. Hudson LexiComp: 2009.
31. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-87.
32. Blowey DL. Antihypertensive agents: mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Curr Ther Res*. 2001; 62: 298-313.

- 33. Vaughan CJ, Delanty N.** Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000; 356: 411-7.
- 34. Warady BA, Chadha V.** Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric Nephrol.* 2007; 22: 1999-2009.
- 35. National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children in with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (suppl. 2): S11-104.
- 36. National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46 (suppl. 1).
- 37. National Kidney Foundation.** K/DOQI Clinical Practices Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: S182.
- 38. Koshiy S.** Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 209-19.
- 39. Daschner M.** Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1675-86.
- 40. Naughton CA.** Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008; 78: 743-50.
- 41. Cynthia A.** Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008; 78: 743-50.