

## ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: PROGRESION, ESTRATEGIAS DE PREVENCION Y RENOPROTECCION

Dres. L. Briones, L. C. López, M. Adragna

### INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición de injuria renal irreversible que comúnmente progresa a la ERC terminal (ERCT), etapa que requiere tratamiento sustitutivo de la función renal (FR) una vez que este deterioro es crítico.

Se define por la presencia de daño renal (anormalidades estructurales ó funcionales con alteraciones en el laboratorio ó en las imágenes), por un tiempo  $\geq 3$  meses, ó un filtrado glomerular (FG)  $\leq 60 \text{ ml} / 1.73 \text{ m}^2$  por  $\geq 3$  meses. Según las KDOQI se identifican 5 estadios de ERC basados en los niveles de FG<sup>1</sup>. En los niños los métodos actuales de estimar el FG están en revisión modificándose sobre todo en estadios iniciales de la injuria renal<sup>2</sup>. La clasificación de KDOQI no se aplica en menores de 2 años dado que el FG corregido alcanza los valores de los adultos a esa edad. Además se considera que niños que nacen con anormalidades estructurales severas presentan ERC antes de esperar los 3 meses propuestos para ese diagnóstico.

Ocurre en cualquier grupo etario y en la edad pediátrica el tiempo de progresión es variable, muchas veces de curso solapado y lento habiendo factores modificables y otros no, como la etiología de la enfermedad renal, el estadio de ERC, las comorbilidades, la etnia y la carga genética familiar. Niños con anomalías congénitas de los riñones y vías urinarias (ACRVU) y patologías hereditarias progresan más lentamente que aquellos que tienen glomerulopatías adquiridas, más frecuentes en niños mayores y que incluso pueden llegar a la ERCT en

meses. La declinación del FG es no lineal y el grado de progresión es más rápido durante la pubertad<sup>3</sup>.

Además, la ERC tiene el riesgo no solo de la pérdida progresiva de la FR sino de presentar enfermedad cardiovascular (ECV). El comienzo en la niñez se asocia con un alto grado de morbilidad comparado con controles sanos del mismo grupo etario y más del 50% de probabilidad de morir por ECV al llegar a ser jóvenes adultos<sup>4</sup>. Al final del siglo 20 surge el concepto de renoprotección a partir de estrategias basadas en la restricción proteica de la dieta, el control estricto de la tensión arterial (TA), el control de la proteinuria con el bloqueo del sistema renina –angiotensina-aldosterona (SRAA) por los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los bloqueantes de receptor angiotensina (BRA).

Comparado con la población adulta con ERC, la incidencia de niños con ERC es relativamente baja. En Argentina, la incidencia anual de ERC, calculada sobre datos de población del censo 2001 del INDEC, fue de 6,5 por millón de niños menores de 18 años y la prevalencia en este grupo, de 15,4 casos por millón<sup>5</sup>. En la última década se han efectuado estudios multicéntricos pediátricos tanto en USA como en Europa para entender los factores de riesgo y elaborar estrategias de renoprotección. El grupo norteamericano estudio de CKiD comenzó en el año 2006, proveyendo datos epidemiológicos y ha continuado elaborando estudios de 43 centros pediátricos de USA y Canadá permitiendo entender y mejorar el conocimiento para identificar y cuantificar conocidos y nuevos factores de riesgo para la progresión, caracterizar los efectos de la ERC sobre el neurodesarrollo habilidades cognitivas y conductas, describir la prevalencia de ECV y los

Servicio de Nefrología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

riesgos asociados y determinar los efectos de la ERC sobre el crecimiento<sup>6,7</sup>. El grupo Europeo, conjunción de 33 centros comenzó anteriormente con estudios randomizados y prospectivos<sup>8</sup>.

El propósito de esta artículo es actualizar los factores que influyen la progresión de la ERC, las estrategias para enlentecerla y retardar la llegada a la ERCT, remarcando el rol del pediatra en el diagnóstico temprano y la importancia del nefrólogo pediatra en la prevención y en implementar medidas de renoprotección que impactarán en la expectativa y calidad de vida de estos pacientes.

### Mecanismos de progresión en ER

#### Factores hemodinámicos y no hemodinámicos

La progresión de la enfermedad renal describe todo el proceso desde la injuria renal mínima (estadio 1 ERC) hasta la etapa terminal (ERCT ó estadio 5) con la necesidad de tratamiento sustitutivo (diálisis y/o trasplante).

Independientemente de la enfermedad renal subyacente, existen 3 causas principales que favorecen la progresión. (Figura 1). La primera es la pérdida de la masa nefronal (congénita ó adquirida). El modelo del riñón remanente (nefrectomía 5/6) ha sido estudiado extensamente para investigar la ERC, resultando en hiperperfusión progresiva, hiperfiltración, hipertrofia y glomeruloesclerosis<sup>9,10</sup>. De acuerdo a la hipótesis de Brenner, una reducción crítica de la masa nefronal congénita o adquirida, resulta en hiperfiltración de los glomerulos remanentes. La hiperfiltración y la hipertensión glomerular llevan a la glomeruloesclerosis. Los cambios adaptativos de los nefrones restantes después de la injuria inicial, terminan siendo maladaptativos causando mayores cicatrices y pérdidas de nefronas, perpetuando así

el círculo vicioso que lleva a una vía final común de injuria progresiva expresada por glomeruloesclerosis, esclerosis vascular y fibrosis túbulo intersticial<sup>11</sup>.

La segunda causa es la hipertensión arterial (HTA), fuerte predictor independiente tanto en adultos como en niños<sup>12,13</sup>. La HTA sistémica, a menudo presente en la enfermedad renal, es a la vez causa y consecuencia de progresión a la ERC. Es fundamental su control para enlentecer la progresión. El glomérulo tiene una estructura única, con una arteriola aferente y otra eferente, las que permiten la modulación de la presión y la perfusión glomerular aún sin cambios en la HTA sistémica. La HTA lleva a hipertensión intraglomerular, hiperfiltración y mayor excreción de proteínas.

La tercera causa es la proteinuria (prot), como surgió de diferentes estudios clínicos basados en la restricción proteica como estrategias renoprotectivas<sup>14</sup>.

La prot "per se" en el filtrado glomerular sobrepasa la capacidad reabsortiva de las células epiteliales tubulares proximales, induce la liberación de citoquinas con efectos locales proinflamatorios y la inducción de mediadores profibróticos como el TGF beta, que llevan a hipertrofia glomerular y esclerosis. En paralelo se producen cambios tubulares y tubulointersticiales: hipertrofia, fibrosis y finalmente atrofia<sup>15-17</sup>. La prot no es un mero marcador de injuria renal glomerular sino que es aceptado que representa la vía final común de la ERC independiente de la patología específica de origen<sup>15-19</sup>.

En este círculo el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega otro rol crucial. El aumento local de la angiotensina II (AgII) aumenta la presión intraglomerular y la proteinuria, estimula la liberación de citoquinas, activa procesos infla-

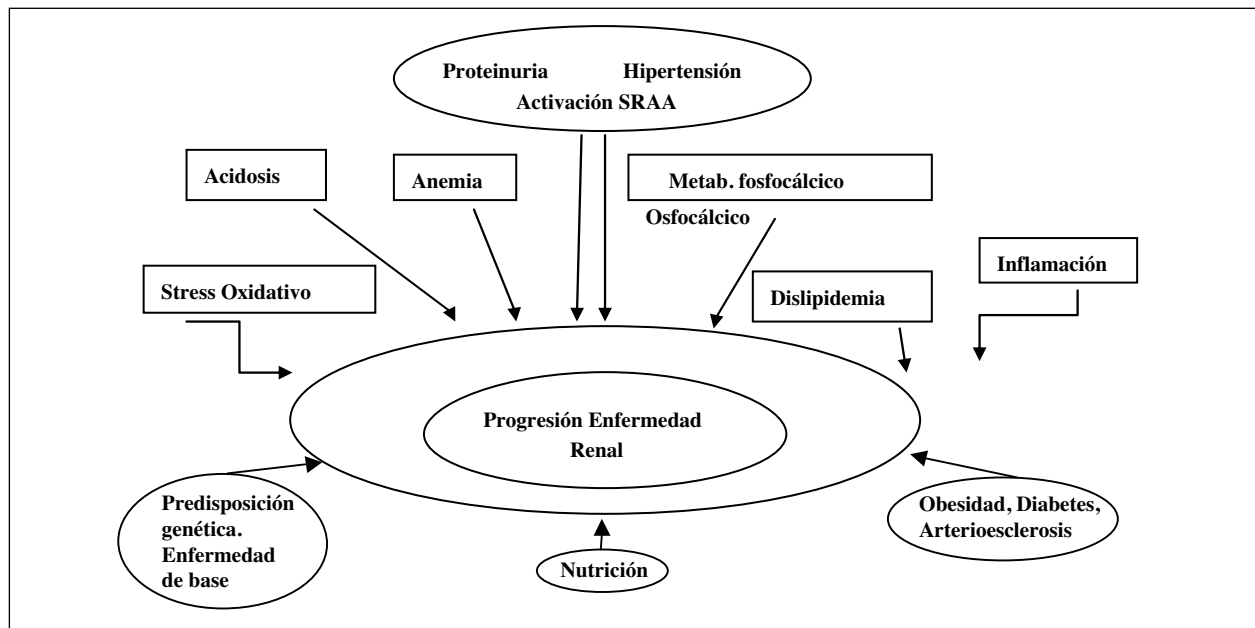


Figura 1: Factores de riesgo que modifican la progresión de las enfermedades renales.

matorios agravando la hipertrofia glomerular y la esclerosis, la inflamación tubulointersticial y fibrosis y además realzando el tono simpático por estimulación nerviosa aferente renal<sup>18</sup>.

### DISMINUCION DE MASA NEFRONAL

La nefrogénesis –riñón definitivo o metanefros– comienza en la novena semana de gestación, y se extiende hasta la semana 36. El 60% de las nefronas se forman en el tercer trimestre de gestación. La dotación o masa nefronal que se alcance en ese momento será aquélla con la que el individuo afrontará el resto de su vida. El riñón fetal en desarrollo es sensible a la masa corporal fetal, de tal forma que el tamaño renal al nacer y el peso están íntimamente relacionados.

Fue Barker con su teoría «Developmental origins of Health and Disease», que conceptúa que existe una relación entre el desarrollo fetal y la posibilidad de padecer ciertas enfermedades en la vida adulta. Relaciona el bajo peso al nacer como expresión de un ambiente intrauterino desfavorable con la tendencia a padecer enfermedades en la edad adulta: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo 2, accidentes cerebrovasculares e hipertensión arterial<sup>20,22</sup>.

Brenner, en 1988, postula a partir de observaciones clínicas que una masa nefronal disminuida puede producir HTA esencial en la adultez por limitación en la excreción de sal y describe la relación entre la masa nefronal global, la superficie de filtración y la susceptibilidad a padecer ERC. Introduce el concepto de oligonefropatía congénita<sup>23,27</sup>.

La dotación nefronal resulta de la interacción de la carga genética y factores medioambientales.

El medio ambiente puede alterar la nefrogénesis a través de caminos epigenéticos y la carga genética puede hacerla más ó menos sensible a los factores ambientales. Cuando la nefrogénesis está severamente alterada el riesgo de alteración temprana de la FR e HTA es elevado. Es el caso de RN con CAKUT, factor de alta vulnerabilidad.

Varios factores postnatales inducen la hiperfiltración glomerular por unidad nefronal e hipertensión glomerular, reduciendo la superficie de filtración y acelerando la progresión de la ERC. La nutrición tiene un rol fundamental. Una dieta con alto contenido proteico y rápido crecimiento postnatal induce a hipertrofia renal. Es fundamental la lactancia materna. Otros factores dietéticos toman importancia. La sobrecarga de sal induce a HTA en ERC, aún en adultos. Estos factores nutricionales pueden amplificar los efectos sistémicos y vasculares (SRAA) precursores de obesidad, diabetes tipo 2 e HTA y favorecer el desarrollo de ERC en la edad adulta<sup>28</sup>. (Figura 2).

La evolución de niños con agenesia unilateral ó con uninefrectomía, no es totalmente clara. Algunos estudios en niños monorrenos encuentran que la FR y la TA permanecen normales por más de 20 años aunque con proteinuria significativa en algunos pacientes. Otros estudios muestran riesgo aumentado de HTA, prot y caída de FG<sup>29,30</sup>.

### Prevención

Es labor del neonatólogo y del nefrólogo infantil proporcionar al RN las condiciones óptimas para la nefrogénesis, procurando una situación hemodinámica buena y evitando fármacos nefrotóxicos, entre

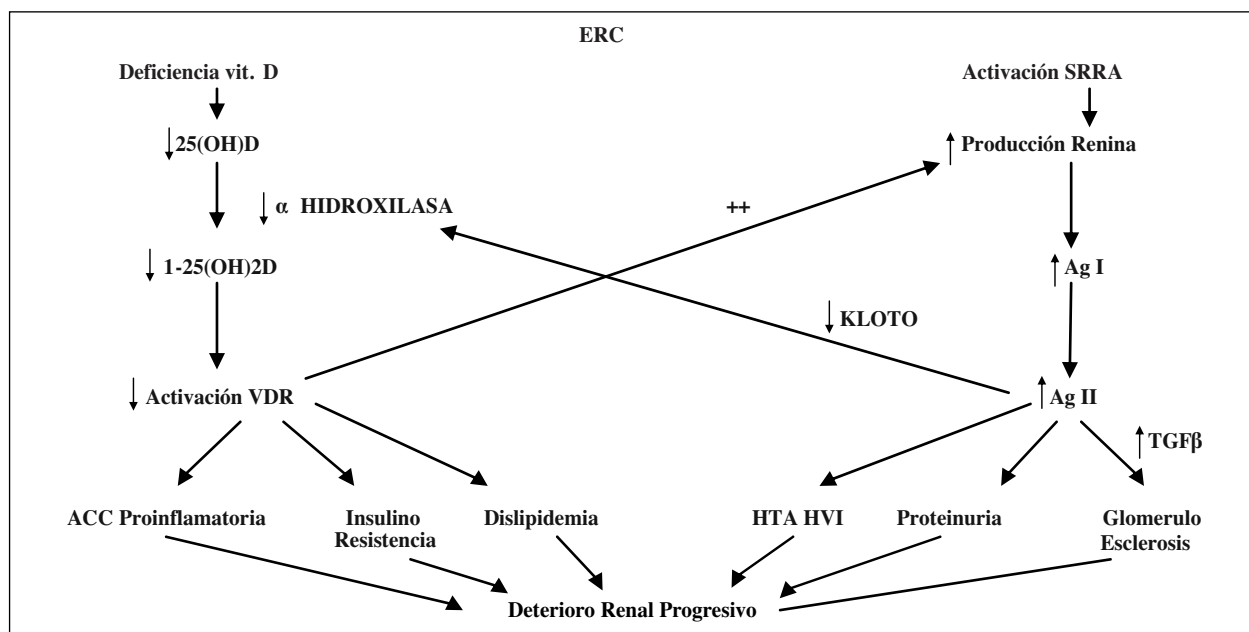


Figura 2: Interacciones de la vitamina D y el SRAA.

los cuales están los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como el ibuprofeno, la indometacina, y los aminoglucósidos.

Se debe actuar en el período gestacional para:

- Mejorar las condiciones nutricionales, intentar que los RN tengan un peso adecuado a la edad gestacional. Esto requiere disminuir la tasa de partos pretérmino y desarrollar políticas sociales y sanitarias que aseguren adecuados niveles socioeconómicos y de salud poblacional, ya que el modo de vida va muy ligado a la nutrición materna.

En el Período neonatal:

- Intentar que durante el período de nefrogénesis activa las condiciones extrauterinas sean óptimas. Perfeccionar la nutrición extrauterina. Evitar las situaciones favorecedoras de daño renal agudo. Evitar el uso de aminoglucósidos y AINES.

### Hipertensión Arterial en la progresión ERC

La prevalencia de HTA es alta en enfermedades glomerulares hereditarias, microangiopáticas o quísticas (síndrome nefrótico congénito, síndrome de Alport, SUH atípico, enfermedad poliquistica autosómica dominante ó recesiva.) También se ve siguiendo a injuria renal aguda (SUH diarrea(+), necrosis cortical) y en enfermedades glomerulares adquiridas primarias ó secundarias (GN extracapilar, lupus, hialinosis segmentaria y focal). La HTA es frecuente en niños con ERC y es un factor de riesgo modificable e independiente tanto para retardar la llegada al tratamiento sustitutivo de la función renal (TRS) como el riesgo de ECV<sup>8,31,32</sup>. Es además un factor de riesgo no solo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) sino de aumento de grosor de la intima-media de la carótida<sup>33,34</sup>. Hay evidencias de que con estricto control de la TA se modifica la progresión y también se pueden revertir los cambios estructurales cardíacos<sup>35-37</sup>.

Existen diferentes guías para el tratamiento de la HTA en pediatría<sup>38-41</sup>. (Tabla1).

Comparando pacientes con ERC normotensos e hipertensos, adultos y también niños, la HTA se asocia con una caída de la FG más rápida<sup>31</sup>. Inten-

sificando el control de la HTA se puede enlentecer la progresión. Los resultados del ensayo clínico europeo ESCAPE lo enfatizan como factor de riesgo y como objetivo de tratamiento para enlentecerla. Este estudio pediátrico y multicéntrico de 5 años de seguimiento demuestra que en los niños que reciben IECA (ramipril) e intensifican el control de la TA por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) <PC50 se retrasa la progresión comparados con niños con MAPA en niveles de TA entre PC50 90<sup>33</sup>. Además aconsejan disminuir los niveles de TA a ≤PC75 en niños sin proteinuria y a niveles ≤PC50 por MAPA en niños proteinúricos. El riesgo de progresión se reduce un 35%. Coincidentemente, Flynn y col. describen la prevalencia, el uso de hipotensores y las características clínicas y demográficas de 432 niños, mostrando que el 54% tenía TA Sistólica (TAS) y/o TA Diastólica (TAD) por encima del PC95. El 37% tenía la TA por encima del PC 90 al entrar en el estudio sin medicación. El 68% con elevada TAS (PC>90) y el 53% con elevada TAD (AC>C90) toma ban hipotensores. Se demuestra que la HTA está subtratada y que el uso de IECA /BRA es el más efectivo tratamiento<sup>32</sup>. La HTA es más frecuente en patologías glomerulares que no glomerulares<sup>42</sup>.

### Anormalidades cardíacas, Ecocardiografía y MAPA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se desarrolla tempranamente en la ERC leve y progresa con la caída del FG. Un estudio del CKiD de 366 participantes mostró que el 18% tenía HTA basado en el control de consultorio y en MAPA ( con cargas >25%). Pero el 38% tenía HTA oculta (por MAPA con TA normal de consultorio). El 29% no recibía medicación hipotensora. El 71% estaba medicado en forma subóptima. El 17% presentaba HVI y 9% remodelación VI concéntrica. El análisis multivariado demostró que la HTA, la HTA oculta, sexo femenino con menores niveles de Hb eran predictores independientes de HVI. Concluyen que el control de la TA en consultorio no informa la verdadera prevalencia en pacientes con ERC, por lo que recomiendan efectuar MAPA y ecocardiograma como parte

**TABLA 1: COMPARACION DE LAS DIFERENTES GUIAS Y RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA TA EN NIÑOS CON ERC.**

	4th Task force (2004)	K/DOQI (2004)	ESH (2009)	KDIGO (2012)
Método	Auscultatorio	Auscultatorio	M.A.P.A/24hs	Auscultatorio
Medición TA :				
Niveles TA para				≥PC 90
Medicación:				
Meta TA :	≤PC90	≤PC90 o <130/80	<PC75 o <PC50	≤PC50
			Con prou	
Referencia:	4to Task Force <sup>38</sup>	1996 Update <sup>40</sup>	Valores MAPA <sup>39</sup>	4to Task Force <sup>41</sup>
Medicación:	IECA ó BRA	IECA ó BRA	IECA ó BRA	BRA ó IECA

del cuidado de niños con ERC<sup>7,43,44</sup>. Además la HTA oculta se asocia con HVI. La hormona paratiroidea elevada puede contribuir a la HVI en niños con estadios 2-4. La HTA volumen dependiente se asocia a mayor HVI en niños con tratamiento sustitutivo. La morbilidad asociada a ECV es común y con manifestación temprana en niños y adolescentes con ERC. Su adecuado tratamiento es uno de los mayores desafíos tanto en el tratamiento conservador como en el tratamiento sustitutivo y en etapa postrasplante renal<sup>45</sup>.

### **Proteinuria en la progresión ERC**

La prot es un marcador de injuria renal, reflejando la pérdida de la permeabilidad selectiva normal que contribuye a la injuria inflamatoria renal progresiva. En estados proteinúricos, otros componentes filtrados como las proteínas oxidizadas injurian las células tubulares epiteliales y activan citoquinas y quimoquinas proinflamatorias y profibróticas. El complemento (C') y varias lipoproteínas, presentes en la orina, pueden activar especies reactivas de Oxígeno (ROS)<sup>46</sup>. Intervenciones que son efectivas en disminuir la prot, como la administración de IECA/BRA, también disminuyen la injuria renal. Varios estudios muestran que la albuminuria acelera el deterioro de la FR y es un factor independiente de progresión y de mortalidad en adultos. En pediatría, la prevalencia de progresión según la KDOQI es alta, 70% para HTA y 11.5% para la prot. En estadios ERC avanzados en niños (4 y 5) la prot aumenta al 40%. Esto fue ya descrito por el Italkid Project, en niños cuyas etiologías de ERC correspondían a hipodisplasias y anomalías congénitas de riñón y vías urinarias<sup>47,48</sup>.

Datos del grupo CKiD muestran que se encontró prot significativa (Up/C = 0.2-2) en el 62% de los pacientes y masiva o rango nefrótico (Up/C>2) en el 14% y además que la prot se asocia con menor FG. En los niños el 80% de las prot significativa son de etiología no-glomerular mientras que niños con desórdenes glomerulares tienen niveles de Up/c > a140% de los no-glomerulares<sup>7,49</sup>. Con reducciones del 10% del FG el Up/C aumenta un 14%, consistente con los estudios del Italkid Project, y de Escape. El estudio actual del CKiD, demuestra que prot en rango nefrótico y < FG al entrar al estudio son predictores de progresión tanto para glomerulares como no glomerulares<sup>50</sup>.

### **ESTRATEGIAS ACTUALES DE RENOPROTECCION: CONTROL DE HTA Y PROT POR BLOQUEO SRAA**

La inhibición del eje SRAA ha sido estudiada por sus efectos antihipertensivos y antiproteinúricos y es la actual estrategia tanto en diabéticos como en progresión a la ERC. El estudio Escape confirmó la importancia de control TA PC50 con ramipril con

una significativa reducción del riesgo relativo(35%) de perder FR ó progresar a la ERCT<sup>51</sup>. El primer estudio randomizado y doble

ciego en 300 niños con ERC y proteinuria fue hecho con losartan<sup>52</sup>. En la fase de prolongación del estudio los niños se dividieron en recibir losartan ó enalapril mostrando un 30% de disminución de la prot con losartan y 40% con enalapril. La reducción de prot fue sostenida por 3 años a diferencia de Escape<sup>53</sup>. Un estudio europeo en S. de Alport con prot mostró la postergación de la entrada a diálisis si comenzaba precozmente, especialmente antes del estadio 3 ó 4, con TECA.

### **La Proteinuria glomerular como “Blanco”**

#### ***Inhibición de Aldosterona***

La activación del receptor mineralocorticoideo produce injuria podocitaria y apoptosis, procesos deletéreos y remodelamiento, proliferación del músculo liso vascular, stress oxidativo y generación de ROS, aumenta la expresión de genes de colágeno y fibrosis. Su bloqueo, en modelos de enfermedad renal, disminuye la glomerulosclerosis y la proteinuria preservando la nefrina y podocina. La espirolactona disminuye la prot pero el triple bloqueo, asociado a IECA y BRA, genera HiperK<sup>7</sup>.

En pediatría un solo trabajo muestra en 5 niños con Alport y ERC, una reducción de la proteinuria mantenida por 18 meses por lo cual se necesitan estudios que confirmen los experimentales y sus supuestos efectos renoprotectores. El uso de espirolactona se limita por sus efectos colaterales endócrinos. El nuevo antagonista, el eplerenone, tiene mínima afinidad por la progesterona y receptores androgénicos, tiene pocos efectos colaterales salvo por la HiperK. Aumenta la sobrevida en la insuficiencia cardíaca congestiva en adultos; se limita en la ERC por la HiperK<sup>7</sup>.

#### ***Bloqueantes Calcicos***

Son buenos hipotensores pero no disminuyen la prot. Las dihidropiridinas se podrían usar en 1° línea en pacientes sin prot, ya que no enlentecen la prot, e incluso pueden aumentarla y agravar la progresión de la ERC<sup>54</sup>.

#### ***Beta bloqueantes***

Son efectivos en reducir la T.A por el bloqueo de receptores beta postsinápticos; disminuyen la liberación de renina renal. El Metoprolol tendría un efecto antiproteinúrico como el ramipril por su efecto simpaticoplégico. Los nuevos como el carvedilol tienen mejor efecto antiproteinúrico que el atenolol<sup>54</sup>.

Otros factores que contribuyen a la progresión de la ERC son la predisposición genética, la anemia de origen renal, la acidosis, los trastornos fosfocálcicos sobre el metabolismo mineral óseo, la nutrición y la hipoalbuminemia, la dislipidemia y la hiperuri-

cemia, la inflamación crónica y el estrés oxidativo así como factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes, incluso el tabaco. (Figura 1).

## ACIDOSIS

Los procesos metabólicos generan tanto ácidos volátiles como no volátiles. Los ácidos volátiles se expiran como CO<sub>2</sub>. Los no volátiles(H<sup>+</sup>) deben eliminarse por los riñones en forma de amonios y acidez titulable (producción de ácidos endógenos)<sup>54</sup>. Los ácidos endógenos se producen cuando los sulfuros orgánicos de los aminoácidos metionina y cisteína se oxidan asulfatos inorgánicos. La carga ácida adicional viene de la dieta neutra que se oxida a aniones inorgánicos que son excretados en la orina como citratos uratos y oxalatos. Existe además la carga ácida derivada de las proteínas la dieta de (carga ácida alta de la dieta que incluye quesos, carne huevos y granos mientras que las frutas y verduras proveen álcalis).Una dieta rica en frutas y verduras puede disminuir 1/3 la excreción neta de ácidos y ser comparable con la administración de 0.5mEqkg/día de Bicarbonato de Na<sup>55</sup>.

La carga ácida de la dieta está determinada por el balance de la carga ácida de los alimentos (carne, huevos, quesos y granos de cereales) y la carga básica de alimentos como frutas y vegetales.

La acidosis metabólica (AM) se asocia con progresión de la ERC y es frecuente, especialmente cuando el FG cae por debajo de 30ml/1.73 m<sup>2</sup> por excreción neta disminuida de ácidos. Pero una AM subclínica comienza tempranamente en ERC, escondida por buffers intracelulares y óseos.

Cada día un adulto con FR normal produce 1 mEq/Kg/día de ácidos endógenos dependiendo de la dieta. En lactantes y en niños es mayor entre 1-3mEq/Kg/día. En edad postpuberal, la carga neta ácida es semejante a los adultos. Para mantener el equilibrio ácido base los túbulos renales deben reabsorber la carga filtrada de HCO<sub>3</sub>, y además sintetizar suficiente HCO<sub>3</sub> para neutralizar la carga neta ácida y mantener la bicarbonatemia en un rango normal que es estrecho. La AM resulta entonces de un aumento de la producción neta de ácidos endógenos, ó de una disminución de la síntesis renal de HCO<sub>3</sub> manifestado como disminución del amonio urinario ó de acidez titulable. Como el hueso es un potente buffer, la enfermedad ósea, frecuente en la ERC, se asocia a una depleción de buffers óseos disminuyendo la capacidad amortiguadora total del organismo. Como la excreción neta de ácidos es fundamentalmente una función tubular, algunos pacientes con FG similares pueden manifestar mayor ó menor AM( por ejemplo más manifiesta en uropatías).El Anión restante(AR) en ERC puede estar aumentado (acidosis normoclorémica) ó normal(acidosis hiperclorémica). El AR aumenta al disminuir el FG.

Los mayores efectos adversos de la AM crónica<sup>56</sup> se muestran en la Tabla 2.

**TABLA 2: EFECTOS ADVERSOS DE LA ACIDOSIS METABOLICA CRONICA.**

Retardo de Crecimiento
Desarrollo o exacerbación de Enfermedad ósea
Pérdida muscular (sarcopenia)
Reducción síntesis Albúmina
Aceleración de progresión ERC
Alteración tolerancia a la glucosa
Anormalidad función tiroidea
Estimulación de Inflamación
Aumento producción de β microglobulina
Desarrollo enfermedad CV
Aumento morbi-mortalidad

### Desarrollo o exacerbación de la enfermedad ósea y retardo de crecimiento

Es debida a alteraciones en la hormona paratiroidea (PTH), bajos niveles de vitamina D, a veces toxinas como el aluminio(pacientes en hemodiálisis ó quelantes), y por cierto la AM. La secreción de PTH se estimula con AM crónica, que también atenúa la respuesta celular a la PTH. El receptor sensor de Ca<sup>++</sup> disminuye su actividad con la disminución del PH extracelular contribuyendo al aumento de los niveles de PTH. Puede producir osteoporosis, osteítis fibrosa quística y osteomalacia en pacientes con ERC.

Niños con acidosis tubular proximal sin caída de FG, presentan pobre formación y mineralización ósea que mejora al corregir la AM. En dietas cetogénicas empleadas en niños con epilepsia disminuye también la densidad mineral ósea<sup>57</sup>. La AM altera el crecimiento lineal. Esto se debe a que la AM inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH) ó su acción en tejidos periféricos.

### Pérdida de Masa Muscular

La masa muscular disminuye en la ERC, no sólo por privación nutricional ó por uremia sino también por la AM. Disminuir la AM dando álcalis disminuye la degradación proteica y la generación de urea, mejorando el balance proteico y la degradación muscular.

### Síntesis de albumina

Se reduce con AM y aumenta el catabolismo proteico pudiendo llegar a la hipoalbuminemia.

### Progresión de la ERC

La administración de bicarbonato de Na ó citrato

de Na en las ratas 5/6 nefrectomizadas atenúa la enfermedad túbulointersticial y la declinación del FG comparada con controles que reciben CLNa. En humanos, en un estudio de pacientes con niveles de  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$  aumentó 54% la de la ERC comparados con aquellos que mantenían niveles de  $\text{HCO}_3^-$  entre 25-26 meq/L. Se postulan 3 mecanismos que explican la aceleración de la progresión: 1) el aumento de la concentración de amonio medular activa la vía alterna del C' con aumento el de la injuria túbulointersticial; 2) nueva síntesis de bicarbonato por el riñón en respuesta a la AM alcaliniza el intersticio y estimula la precipitación de  $\text{Ca}^{2+}$  y 3) aumenta la producción de endotelina que agrava la injuria tubulointersticial con declinación del FG.

### Tratamiento de AM Crónica

Los niños con ERC no deben tener niveles de  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$  administrando bases como bicarbonato ó aniones orgánicos que se metabolizan a bicarbonato como el citrato (solución Scholl). Se postula que la AM depleciona las reservas de bases en el hueso y que es necesario reponerlas para que no haya depleción ósea. La NFK KDOQI recomienda niveles de  $\text{HCO}_3^- \geq 22 \text{ meq/l}$ <sup>56</sup>. Debe tenerse en cuenta que la terapia con bases puede producir sobrecarga de volumen y agravar la HTA. Esto se mejora con el agregado de diuréticos ó el uso de carbonato ó citrato de calcio, utilizando Na+ no como cloruro sino como bicarbonato; la retención hídrica es menos severa si la dieta hiposódica es estricta. Es importante mantener los niveles de P y  $\text{Ca}^{2+}$  en límites normales para evitar el riesgo de calcificaciones metastásicas.

### ANEMIA

Hay evidencia creciente de que la anemia está también relacionada con la progresión de la ERC. Cuando disminuye la masa nefronal, la hipoxia tisular favorece el consumo elevado de  $\text{O}_2$  por las células tubulares de los nefrones restantes, hay una disminución de los capilares intersticiales y una acumulación de matriz extracelular entre ellos, bloqueando la difusión de  $\text{O}_2$ . La hipoxia lleva a la producción de moléculas profibróticas en las células tubulares como el TGFbeta y la endotelina I y realza la producción de especies reactivas de  $\text{O}_2$  (ROS) que actúan en la progresión de la ERC<sup>59</sup>. Los efectos renoprotectores de la eritropoyetina (EPO) al mejorar la anemia, pueden ser parcialmente explicados por el aumento en el suplemento de  $\text{O}_2$ , con atenuación de la fibrosis intersticial y tubulopitelial al reducir el stress oxidativo. Ayuda además a la integridad del sistema capilar intersticial, estimula la producción de células progenitoras regenerativas y reduce la apoptosis celular<sup>59</sup>.

Los pacientes con ERC presentan anemia por menor producción de EPO. La anemia se acentúa

con la caída de la FG. Wong encontró que la anemia estaba presente en un 30% de niños en estadios 1-2, 66% en estadio 3 y 93% con estadio 4 y ERCT. Datos de CKiD muestran que por debajo de FG de  $40 \text{ ml/min/1.73m}^2$  cada  $5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  que cae el clearance la Hb disminuye  $0.3 \text{ gr/dl}$ <sup>60</sup>. La anemia aumenta la morbimortalidad en ERC. La corrección con EPO mejora la calidad de vida, el apetito, la tolerancia al ejercicio y el score de inteligencia. Las NFK-DOQI en el 2006 definió anemia como niveles de Hb menores al PC 5 para edad y sexo<sup>61</sup>. Además recomienda medir los marcadores de hierro que contribuyen a descartar al déficit de Fe. En los pacientes que usan EPO, niveles de ferritina  $\geq 100 \text{ ng/ml}$  y de la saturación de la transferrina (TSAT)  $\geq 20\%$ , deben ser mantenidos para asegurar un adecuado suplemento de Fe para la eritropoyesis. Pero los niveles de ferritina pueden estar elevados en la inflamación, la malnutrición, la infección y no necesariamente representar los depósitos de Fe. Los niveles de Fe sérico se asocian mejor con los niveles de Hb y son un marcador más específico que la ferritina y la TSAT. Bajos niveles séricos de Fe en un contexto de ferritina normal ó alta son un indicador de restricción de Fe para la eritropoyesis lo que inclina a utilizar terapéuticas específicas para mejorar la entrega y utilización de Fe<sup>62</sup>.

### Vitamina D

La deficiencia de la vitamina D (vit.D) es prevalente tanto en la población general como en pacientes con ERC. En la ERC se ve tanto la deficiencia de la vit D "nutricional" la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) como su forma "hormonal" la 1-25 dihidroxivitamina D (1-25 (HO)2D)<sup>63</sup>.

Tradicionalmente su deficiencia se asociaba al hiperparatiroidismo y la enfermedad ósea renal, pero también juega un importante rol en la prevención de la enfermedad cardiovascular, en alteraciones infecciosas e inmunológicas, en el control glucémico, en la prevención de algunos cánceres y también en la renoprotección<sup>64</sup>. La mayoría de los tejidos tiene un receptor de la vit.D (VDR) que se encuentra no sólo en los órganos blanco, riñón-hueso-intestino, sino además en diferentes células incluyendo los cardiomiocitos, células del musculo liso vascular y macrófagos. La 1-25(OH)2D es de 125-400 veces más potente que la 25(OH)D pero los niveles séricos de la 25(OH)D son de 1:500-1:1000 mayores. La implicancia biológica de los diferentes niveles de circulación, potencia y vida media significa que la 25(OH)D está más libre para su utilización en los tejidos donde ocurre su conversión en 1-25(OH)2D. La vit D tiene efectos pleiotrópicos tanto cardioprotectores como renoprotectores.

### Vit.D y supresión SRAA

La 1-25(OH)2D bloquea la formación de comple-

jos en la región promotora del gen de renina reduciendo su expresión. Actúa como un regulador endócrino negativo para el SRAA, independientemente del nivel de Ca<sup>+</sup> y de los mecanismos sensores de Na<sup>+</sup> y de volumen. En diversos estudios en ratones se ha demostrado que la deficiencia de 1-25(OH)2D sobreestimula el SRAA. La administración de paracalcitol y losartán bloquea la renina y Ag II intrarenal reduciendo la albuminuria y la glomeruloesclerosis, la proliferación de células mesangiales, la expresión de IL-6, el TGF β. (Figura 3).

### Efecto antihipertensivos

Estudios observacionales relacionando los niveles de vit D en verano-invierno sugieren que la 25(OH) D puede reducir la TA y el riesgo cardiovascular en población "sana" bloqueando el SRAA. El riesgo relativo de HTA fue 3 veces mayor en personas con niveles bajos de vit D que a los valores adecuados de 25(OH)D. Los niveles de vit D se correlacionaron negativamente con la TA en un grupo de niños con trasplante renal<sup>65</sup>.

### Efectos antiproteinúricos

Pacientes diabéticos que recibieron IECA disminuyeron más la albuminuria con mayores dosis de paricalcitol que menores ó placebo<sup>63</sup>.

### Efectos cardiovasculares no dependientes del SRAA

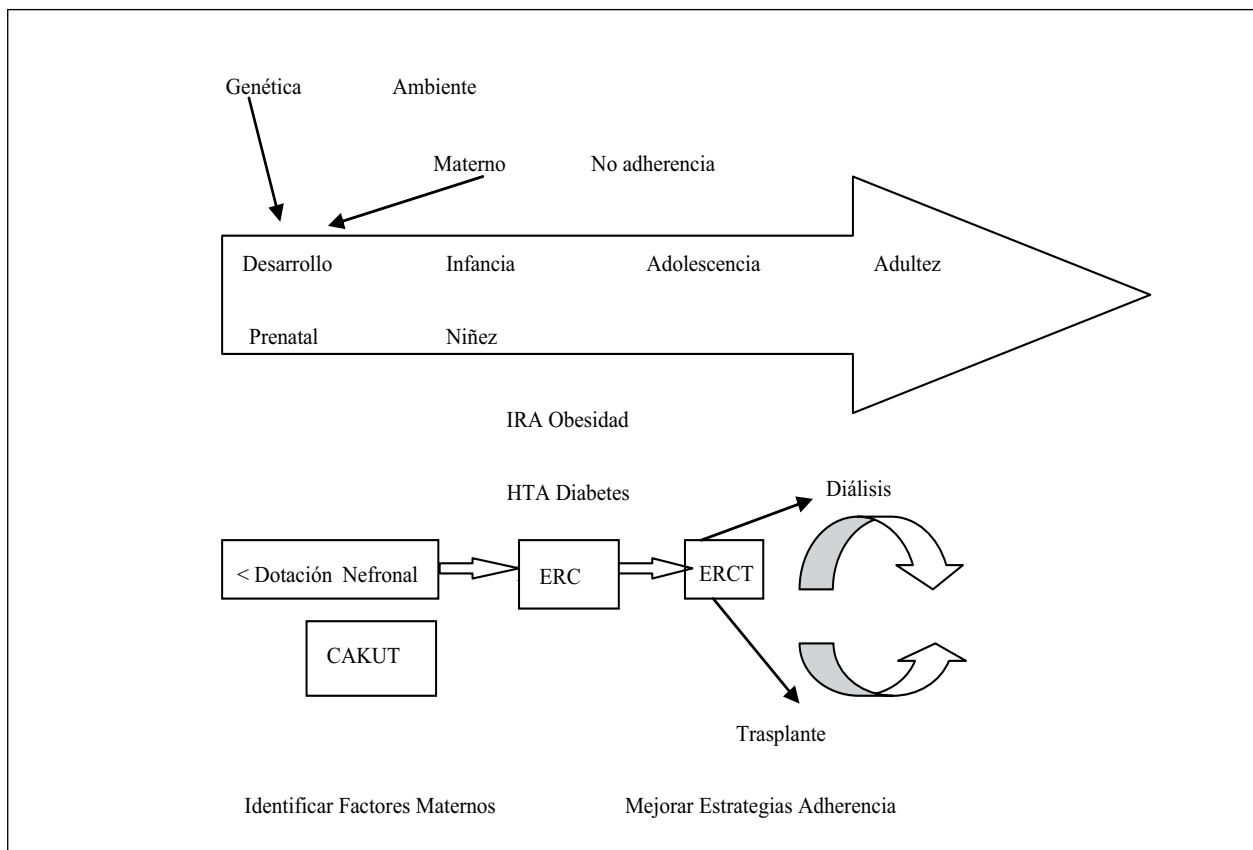
El déficit de vitD puede aumentar la rigidez vascular y las calcificaciones en niños en diálisis<sup>65</sup>. El Hiperparatiroidismo secundario asociado a déficit de vit.D promueve la rigidez vascular y la HVI.

### Insulino resistencia, obesidad, metabolismo lípido

La hiperinsulinemia asociada a la obesidad, más si ésta es mórbida, lleva a aumentos de Ag II y de la producción y depósito de colágeno. Los cambios histológicos son la glomeruloesclerosis secundaria. Niveles de vit D más bajos en niños obesos generan más resistencia a la insulina y mayor riesgo de producir alteraciones del metabolismo glúcido independientes de la adiposidad del cuerpo. También hay una correlación entre el déficit de vit D y el aumento de LDL lipoproteínas en niños obesos. Los niveles de 25(OH)D deben mantenerse en valores normales ≥30ng/ml. Se considera deficiencia de vit D valores < 20ng/ml e insuficiencia vit D valores entre 20-30ng/ml<sup>64</sup>.

### Anormalidades Fosfocálcicas

La ERC presenta una marcada prevalencia de calcificación arterial aún en niños. La detección de



**Figura 3:** Desarrollo de la ERC de comienzo en la niñez. Progresión de la enfermedad renal desde el mal desarrollo prenatal, injurias desde la niñez hasta la vida adulta. Objetivos necesarios de investigación para mejorar la evolución.



Ca<sup>+</sup> arterial por Ecografía carotídea y cardíaca se vincula a ECV. El aumento del producto fosfocálcico se asocia a engrosamiento intimo-media carotídeo. El aumento de P y PTH predice aumento de la rigidez arterial y todas estas alteraciones aparecen incluso en estadios tempranos de la ERC<sup>35,36</sup>.

### **Consecuencias de la ERC en el metabolismo óseo y Crecimiento**

Son complicaciones frecuentes en los niños con ERC el retardo de crecimiento, la disminución de talla final y la osteodistrofia renal. Resultan de una combinación de factores como resistencia a la GH, modificaciones del axis IGF1, deficiencia de vit D, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, malnutrición y toxicidad por drogas (corticoides, inhibidores de la calcineurina)<sup>66</sup>.

El crecimiento lineal es único en la infancia. Los condrocitos y la GH juegan un rol preferencial. Un tercio del crecimiento ocurre en los 2 primeros años de vida y es dependiente de la nutrición. Luego se mantiene constante la velocidad de crecimiento (5-7cm/año) en la infancia. En el comienzo de la pubertad los estrógenos y testosterona inducen un segundo aumento en la velocidad de crecimiento. Durante el crecimiento el cartílago epifisiario va madurando progresivamente y se produce fusión ósea terminando así el crecimiento lineal. La GH ó somatotrofina tiene efectos anabólicos en distintos tejidos y es el factor endócrino esencial para el crecimiento postnatal. La GH se libera de una forma pulsátil, tiene una vida media corta (20 minutos) y es estimulada por el factor de liberación hipotalámico. Su acción en los tejidos es mediada por sustancias intermediarias hepáticas (somatomedinas) incluyendo la somatomedina C (IGF1) también hormona anabólica. En condiciones normales la formación ósea en el niño ocurre por 2 mecanismos. Uno semejante a los adultos, remodelación ósea por osteoblastos y osteoclastos. El otro específico de la niñez, modelamiento óseo por acumulación esquelética y crecimiento longitudinal desde el cartílago de crecimiento, por los condrocitos<sup>67</sup>.

### **Cambios minerales en ERC**

Dado que el hueso está compuesto por calcio (Ca<sup>+</sup>) y fósforo(P) como hidroxapatita, no sorprende que las alteraciones del metabolismo mineral en ERC progresivamente lleven a la enfermedad ósea. La primera alteración es el aumento de factor circulante de crecimiento fibroblástico (FGF23) que en conjunción con su co-receptor actúan induciendo la pérdida urinaria de P y suprimiendo la actividad de la 1 $\alpha$  hidroxilasa<sup>67</sup>. El FGF23 también actúa en el tejido paratiroideo inhibiendo los niveles de la PTH. El FGF23 es estimulado por el P y por la 1-25(OH)2D y aumenta sus niveles a medida que

cae el FG. El FGF23 es el primer marcador bioquímico que aumenta en estadios precoces de ERC<sup>68</sup>. La disminución de la 1-25(OH)2D en estadios moderados de ERC 3-4, lleva a menor absorción de Ca<sup>+</sup> intestinal y aumento de niveles de PTH, perdiendo su secreción pulsátil. El aumento de PTH mantiene la calcemia aumentando su liberación del hueso. La resorción ósea libera P que debe ser excretado por los nefrones disminuídos. Cuando la FR está severamente alterada los niveles de P aumentan, suprimen la 1 $\alpha$  hidroxilasa y estimulan la secreción de PTH.

En estadio 4 avanzado se produce la hipoCa<sup>+</sup> e hiperP en respuesta a disminución de la absorción de Ca<sup>+</sup> intestinal por niveles muy bajos de calcitriol y disminución de la excreción de P (por disminución de masa nefronal). La deficiencia de 25(OH)D también contribuye al hiperparatiroidismo secundario. Hay déficit globalizado de 25(OH)D por baja exposición al sol, dietas, falta de suplementación. Es así que niños con ERC tiene entre un 44-77% de deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D.

El hiperparatiroidismo secundario estimula la actividad osteoblástica y el recambio óseo con crecimiento lineal pobre, deformidades óseas y fracturas además de dolor óseo crónico<sup>67-69</sup>.

### **Osteodistrofia Renal**

Caracterizada por alteraciones del recambio óseo, la mineralización y el volumen que deben ser caracterizados en forma independiente como sugieren las guías K-Digo<sup>70</sup>. El alto recambio óseo (hiperparatiroidismo 2°, osteitis fibrosa cística) es la lesión más frecuente por el aumento de PTH y deficiencia 1-25 (OH)2D. Por el contrario el hueso de bajo recambio, adinámico, se produce por tratamientos excesivos con vitamina D y sales de Ca<sup>+</sup> está caracterizado por bajos niveles de PTH y Fosfatasa Alcalina(FA) y altos niveles de Ca<sup>+</sup> que se asocia a mayores calcificaciones vasculares, fracturas y más severo retardo de crecimiento<sup>71</sup>.

### **DISLIPIDEMIA**

Los lípidos son componentes esenciales de las membranas, mielina, hormonas esteroideas, etc y son categorizados de acuerdo a su densidad y otras características físicas. Como el colestero © y los triglicéricos (TG) insolubles en agua, se requieren las lipoproteínas para su transporte, para ser usados inmediatamente, ó para su depósito. Específicamente, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan la mayoría del colesterol (LDL-C) mientras que las de muy baja densidad(VLDL) transportan triglicéridos. Las categorías de las lipoproteínas son los quilomicrones, VLDL, LDL, lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se fabrican en el hígado y en el intestino. Los niños con ERC y ERCT presentan dislipidemias con una alta prevalencia (39-65%) dependiendo

de la causa de origen de la ERC (mayor en glomerulopatías y proteinurias) y de su estadio. Existe una relación inversa entre FG y TG y colesterol total(TC) y una relación directa entre FG y HDL-C. Las dislipidemias influyen la morbimortalidad CV en la vida adulta. El tratamiento inicial de las dislipidemias en pediatría debe: cambios en el estilo de vida, en la dieta evitando excesivos ingresos de grasas<sup>72</sup>. El CKiD estudió a 391 participantes de los cuales 45% presentaban dislipidemia única ó combinada. La hiperTG fue hallada en el 32%. Niños con sobrepeso y obesos tuvieron niveles de TG un 30% mayor que aquellos con IMC normal. El 61% de niños con proteinuria en rango nefrótico tenían hiper TG. Otras anomalías fueron 16% con altos LDL y 21% con altos VLDL. A menor FG tenían 9 veces mayor riesgo de dislipidemia combinada<sup>62,73</sup>. Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que progresan a ERC tienen hiperlipidemia hiperTC con ó sin aumento de TG, y con elevados niveles de LDL, (no es habitual en ERC pero sí en SNe y diálisis peritoneal). Estas dislipidemias tiene impacto en la morbi-mortalidad CV en la vida adulta<sup>7</sup>.

El tratamiento inicial de las dislipidemias en pediatría debe consistir en cambios en el estilo de vida, en la dieta, evitando excesivos ingresos de grasa, aumento de la actividad física y evitar el sedentarismo. Los cambios nutricionales evitando el exceso de ingesta de grasas son muy difíciles en niños sanos pero muy difíciles en niños con ERC que además tienen otras limitaciones dietéticas, y requieren buenos aportes calórico-proteicos. El tratamiento farmacológico con estatinas es discutible. Mientras que las guías KDIGO 2013 no recomiendan su uso en menores de 10 años pero indican que se podría considerar en algún caso particular, mayores de 10 años varones o niñas post-menárquicas con severos aumentos de LDL. Tampoco recomiendan su uso en hiperTG dada la falta de evidencia en su beneficio<sup>74</sup>.

## CONCLUSION

Es rol del pediatra efectuar diagnóstico precoz de la enfermedad renal especialmente de las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias, que continúan siendo la primera causa de Trasplante renal en pediatría. También controlar la TA en el consultorio desde la niñez, inducir a cambios en el estilo de vida, prevenir la obesidad, indicar cambios dietéticos, evitar el sedentarismo, preconizar la actividad física. El monorreno congénito ó adquirido, debe tener control por el nefrólogo y seguimiento a largo plazo.

Es fundamental el seguimiento conjunto por el pediatra y el nefrólogo pediatra de los niños con ERC a fin de implementar en cada etapa las mejores estrategias de renoprotección que permitan

no sólo enlentecer la progresión de la enfermedad renal sino fundamentalmente obtener en cada uno de ellos la mejor calidad de vida posible.

## REFERENCIAS

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis, February 2002, Suppl 1 • Volume 39 • Number 2.
2. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009; 20:629-37.
3. Harambat J, van Stralen K J, Kum J.J, Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-373.
4. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Ba M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106:100-105.
5. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am.J Pathol* (1975) 79:95-106.
6. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 2(1981) 41:F85-F93.
7. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
8. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med*.1996;334:13-18.
9. Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Study Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*.2009;361(17):1639-1650.
10. Ihle B.U, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1773-1777.
11. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* (2012) 23:1917-1928.
12. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* (2006) 17:2974-2984.
13. Baines RJ, Brunskill N.J Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol*2011; 7:177-180.
14. Noone D, Licht C. Chronic Kidney Disease: a new look of pathogenesis mechanisms and treatment options. *Pediatr. Nephrol*. 2014;29:771-784.
15. Fattalah-Shaykh S. A. Flynn J, Pierce C.B, Abraham A.G, Blydt-Hansen T. D, Massengill S.F, Moxey-Mims M.M, Warady B.A, Furth S. L, Wong C.S. Progression of CKD of nonglomerular origin in the CKiD. *Clin. J Am Soc. Nephrol*. 2015; 4:571-577.
16. Dra. Irene A. Grimaldi, Dra. Liliana M. Briones, Dr. Jorge R. Ferraris, Dra. Laila Rodríguez Rilo, Dr. Ernesto Sojo, Dra. Amalia Turconi, Dra. Elena Wainberg, Dr. Javier Zalba, Lic. Estad. Adrián Sepiarsky y Comité Nacional de Nefrología. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. Chronic renal failure, dialysis and transplant. Multicentric study: 1996- 2003 *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(6):552-559.
17. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:1006-1015.
18. Wong C.J, Moxey-Mims M, Jerry-Fluxer J, Warady B, Furth S. CKiD(CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):1002-1011.
19. Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O, for the European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Randomized multicentre study of low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997;349:1117-1123.
20. Mitsnefes M, Ho P, Mc Enery P. Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2618-2622
21. Flynn J, Mitsnefes M, Pierce C, Cole S, Parekh R, Furth S, Warady B. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 2008;52:1-7
22. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Eng J Med* 2009;361:1639-1650.

23. Kupferman J, Friedman A, Cox C, Flynn J, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:167-174.
24. Brady T, Schneider MS, Saland J, White C, Flynn J, Cox C, Samuels J, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1930-1937.
25. Dras Laura Garcia Chervo, Marta Adragna. Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. *Medicina Infantil* 2010;315-321.
26. Dionne J.M. Evidence-based guidelines for the management of hypertension in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015 online march 2015
27. 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;114:555-576.
28. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, Dillon M, 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.
29. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-S290.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
31. Czarniak P, Zurowska A. Treatment Strategies to Prevent Renal Damage in Hypertensive Children. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:423-431.
32. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:137-144.
33. Mitsnefes M.M. Cardiovascular Disease in children with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:578-585.
34. Copelovitch L, Warady B, Furth S. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2047-2053.
35. Fogo A. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2011-2022.
36. Kogon AJ, Pierce CB, Cox C, Brady TM, Mitsnefes M, Warady BA, Furth SL, Flynn JT. Nephrotic range proteinuria is strongly associated with poor blood pressure control in pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85:938-944.
37. Ardissimo G, Testa S, Dacco V, Viganò S et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:172-177.
38. Wong C, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth S, Schwartz GJ. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:812-819.
39. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:878-888.
40. Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group: Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;66:768-776.
41. Webb NJ, Lam C, Loeys T, Shahinfar S, et al. Randomized double blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:417-424.
42. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* 2012;82:819-826.
43. Schaefer B, Wühl E. Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 2012;171:1579-1588.
44. Scialla JJ, Anderson Ch. Dietary acid load: A novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:141-149.
45. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:19-28.
46. De Brito Ashurt I, O'Lone E, Kaushik T, McCafferty K, Yaqoob MM. Acidosis: progression of chronic kidney disease and quality of life. *Pediatr Nephrol* 2014.
47. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S1-S140.
48. Chandra M, McVicar M, Clemons K. Pathogenesis of the anemia of chronic renal failure: the role of erythropoietin. *Adv Pediatr* 1988;35:361-389.
49. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* 2006;70:585-590.
50. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:471-530.
51. Atkinson MA, Pierce CB, Fadrowski JJ, Benador NM et al. Association between common iron stores markers and hemoglobin in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2275-2283
52. Shroff R, Rees L. Slow down the progression of chronic renal failure? *Pediatr Nephrol* 2012;27:2167-2173.
53. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D--but how much is it's too much? *Pediatr Nephrol* 2010;25:1607-1620.
54. Shroff R, Knott C, Gullet A, Wells D, Marks S, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and hypertension in pediatric renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2011;26:2227-2233.
55. Bachetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky I, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3063-3071
56. Kramer H, Berns J, Choi M, Martin K, Rocco M. 25--Hydroxyvitamin D Testing and Supplementation in CKD: An NKF--KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:499-509.
57. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 569-576.
58. Mahesh S, Kaskel M. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:41-48.
59. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-1953.
60. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:195-207.
61. Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* march 2015
62. Saland JM, Pierce C, Mitsnefes MM, Flynn J, Goebel J, Kupferman JC, Warady BA. Dyslipidemia in Children with Chronic Kidney Disease: A Report of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Kidney Int*. 2010 December ; 78(11): 1154-1163
63. Kdigo clinical practice guideline for lipid management in CKD. *Kidney Int* 2013; suppl 3.
64. Siu YP, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-59.
65. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:107781.
66. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:151924.
67. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:4127.
68. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:33547.
69. Lafferty HM, Brenner BM. Are glomerular hypertension and «hypertrophy» independent risk factors for progression of renal disease? *Semin Nephrol* 1990;10:294304.
70. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:6915.
71. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;97:S6877.
72. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694705.
73. -Boubred F, Saint-Faust M, Buffat C, Ligi I, Grandvillain I, Simeoni U. Developmental Origins of Chronic Renal Disease: An integrative Hypothesis. *International J Nephrol* 2013 Article ID 346067.
74. Hedge S, Coulthard MG (2009) Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol* 24:439-446.