

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Retardo del crecimiento de origen renal

DRA. EDDA LAGOMARSINO FERRARI
 Profesor Adjunto de Pediatría
 Departamento de Pediatría

De las causas orgánicas de retardo del crecimiento, las de origen genitourinario constituyen el tercer grupo en importancia, precedidas por las gastrointestinales y las neurológicas. La forma más conocida de patología renal que afecta la talla es la insuficiencia renal. Menos conocidas, pero igualmente importantes, son las alteraciones de la función tubular, que puede comprometerse sin que exista cambio en la filtración glomerular y que se manifiestan por alteraciones en las funciones de reabsorción o secreción tubulares, con la consiguiente modificación del medio interno.

CLASIFICACION ETIOLOGICA

En la Tabla 1 se enumeran las condiciones patológicas con retardo del crecimiento de origen renal. A continuación analizaremos brevemente cada una de ellas.

TABLA 1

CLASIFICACION ETIOLOGICA DEL RETARDO DE CRECIMIENTO DE ORIGEN RENAL

Tubular

- Pérdida de la capacidad de concentrar orina
- Trastornos del equilibrio ácido-base
- Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo
- Trastornos del metabolismo del sodio
- Trastornos del metabolismo del potasio

Glomerular

- Insuficiencia renal crónica

Pérdida de la capacidad de concentrar orina: diabetes insípida nefrogénica

Es la condición caracterizada por una falta de respuesta de los túbulos distal y colector a la acción de la hormona antidiurética. Como con-

secuencia de este estado refractario de los túbulos renales, el riñón es incapaz de concentrar orina. Existen diversos tipos:

- a) congénita o familiar, ligada a un gen en el cromosoma X con grado variable de manifestaciones clínicas;
- b) asociada a enfermedades sistémicas: la diabetes insípida nefrogénica puede ser una de las manifestaciones de la sarcoidosis, síndrome de Sjögren y amiloidosis,
- c) inducida por drogas: litio, fenacetina y dimetilclortetraciclina.

La poliuria es el síntoma central de la enfermedad, como consecuencia de la cual los pacientes presentan polidipsia. En los lactantes, esta permanente ingesta de agua lleva a un retardo del crecimiento por disminución en la ingesta calórica, acompañada frecuentemente de deshidratación hipertónica y fiebre. Como tratamiento se han usado con éxito las tiazidas y los inhibidores de las prostaglandinas, aspirina e indometacina. Cualquiera que sea la terapia, nunca el volumen urinario alcanza el nivel normal, por lo que es fundamental el aporte acuoso para evitar la deshidratación.

Trastornos del equilibrio ácido-base: acidosis tubular renal.

Es la insuficiencia del túbulo renal para reabsorber bicarbonato, excretar iones hidrógeno o ambas. Las acidosis tubulares renales (ATR) se clasifican en cuatro tipos:

- 1) **Tipo I, clásica o distal:** tiene el pH urinario siempre elevado, usualmente sobre 6,2, incluso durante acidosis metabólicas intensas, debido a una incapacidad del túbulo distal de excretar hidrogeniones.
- 2) **Tipo II o proximal:** el pH de orina es siempre ácido, se observa en lactantes pequeños, generalmente varones. El defecto tubular proximal es transitorio y se recupera antes de los cinco años de edad. Si se trata precozmente, se evita el daño en el crecimiento.
- 3) **Tipo III o híbrida:** se caracteriza por un pH urinario elevado, mayor de 6,9, a pesar de una acidosis metabólica acentuada; es producida por un defecto en el túbulo distal, que se traduce en una bicarbonaturia masiva a cualquier nivel de bicarbonato plasmático. La bicarbonaturia persiste después de la adolescencia, a diferencia de la ATR I, cuya bicarbonaturia mejora con el desarrollo. Muchos califican el tipo III como una variante de la ATR I.

4) **Tipo IV o hiperkalémica:** tiene acidosis hiperclorémica, hiperkalémia y orinas ácidas. Se distinguen 5 subtipos, de los cuales el subtipo V se presenta en la primera infancia. Se debe a una resistencia del túbulo distal a dos de las tres funciones dependientes de la acción de

la aldosterona: la secreción de potasio e hidrógeno están reducidas, pero el sodio se reabsorbe normalmente.

En la Tabla 2 se analiza el diagnóstico diferencial de las acidosis tubulares renales que producen retardo del crecimiento en pediatría.

TABLA 2

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ACIDOSIS TUBULARES

	TIPO I (clásica o distal)	TIPO II (proximal)	TIPO III (híbrida)	TIPO IV Sub tipo V
Sexo	Ambos sexos	Predominio varones	Ambos sexos	Ambos sexos
Edad aparición	Después de los dos años, generalmente en adultos	Primeros meses de vida	Generalmente después de los dos años	Primera infancia
Cuadro clínico	Retardo crecimiento Deshidratación Acidosis	Retardo crecimiento Acidosis	Retardo crecimiento Acidosis	Retardo crecimiento Vomitadores crónicos Acidosis
Dolores musculares	++	+	+	+
Radiografías óseas	Raquitismo Osteomalacia	Normales	Algún grado de raquitismo	Normales
Pielografía	Nefrocalcinosis Urolitiasis	Normal	Raramente anormal	Normal
pH sangre	Acido	Acido	Acido	Acido
HCO ³ sangre	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cl sangre	Levemente elevado	Elevado	Levemente elevado	Elevado
K sangre	Bajo	Bajo	Bajo	Elevado
Ca sangre	Elevado	Normal	Levemente elevado	Elevado
Fosfatasas alcalinas	Elevadas	Normales	Levemente elevadas	Elevadas
pH orina	Alcalina	Acida	Alcalina	Acida
Acidez titulable	Baja	Normal	Baja	Baja
Umbral de bicarbonato	Normal	Bajo	Bajo	Normal
Glucosuria aminoaciduria	Presente	No	Variable	No
Excreción de citrato	Baja	Normal	Normal	Normal
% excreción fraccional del bicarbonato	< 5	> 15	5 - 15	1 - 15
Tratamiento bicarbonato (mEq/kg/día)	2 - 4	6 - 15	2 - 15	4 - 15
Pronóstico	Tratamiento de por vida	Curación	Tratamiento de por vida	Curación

Trastornos del metabolismo calcio y fósforo: raquitismo renal

El raquitismo es una falla de la mineralización del tejido osteoide por falta de depósito de calcio y fósforo, como consecuencia del defecto de la actividad de la 1,25 dihidroxicalciferol. Bajo la denominación de raquitismo renal se agrupan diversas enfermedades, algunas sistémicas con compromiso renal y otras primariamente renales, que tienen como manifestación clínica predominante alguna forma de osteodistrofia o enanismo renal. El raquitismo renal puede ser clasificado en primario y secundario (Tabla 3). Los raquitismos primarios son hereditarios, se manifiestan después de los 12 meses de edad con deformidad progresiva, iniciándose en las extremidades inferiores y provocando talla reducida. Pueden existir antecedentes familiares de convulsión, hipotonía y dentadura defectuosa en el tipo dependiente de vitamina D.

La hipofosfatemia familiar requiere ser tratada con solución de fosfato sódico y vitamina D, 20 a 50 mil U diarias. El raquitismo vit D dependiente se trata con 1,25 (OH)₂D₃, que por su elevado costo puede sustituirse con vit D 40 a 200 mil U/diarias, controlando calciuria y calcemia. El desarrollo suele normalizarse si ambas enfermedades son tratadas precozmente. El tratamiento debe mantenerse bajo estricto control, como mínimo hasta el término del desarrollo. Las grandes deformidades presentes al iniciar el tratamiento no se corrigen siempre con el tratamiento médico, por lo que los pacientes deben recibir apoyo ortopédico y quirúrgico.

Trastornos del metabolismo del sodio: síndromes perdedores de sodio

El sodio es un elemento básico en el crecimiento, como lo demuestra la observación de que la retención de sodio es 5 a 6 veces mayor en el lactante que en el escolar. En el periodo de recién nacido, después de la segunda semana hay un balance positivo a través de la elevación de los niveles de aldosterona, por el estímulo que significa la retención de sodio por el hueso y la consiguiente contracción del extracelular. El prematuro sigue emitiendo una orina igual a la fetal, que contiene bastante sodio, porque hay una menor reabsorción a nivel del túbulo proximal. Por ello, frente a aportes bajos de sodio no es capaz de responder adecuadamente a los niveles normales de aldosterona circulante, lo que se traduce en un escaso ritmo del crecimiento, hiponatremia y acidosis.

La pérdida de sodio no es de origen glomerular, ya que cualquier exceso de filtración de sodio puede ser reabsorbido si el túbulo está intacto; de ahí que las pérdidas de sodio de origen renal sean tubulares, ya sea por alteración funcional o por lesión directa de la célula tubular (Tabla 4).

La hiponatremia puede deberse a baja efectiva de sodio o a un aumento del contenido total de agua (CTA), como puede deducirse de la relación entre la natremia y el sodio intercambiable (Na i) del organismo, el potasio intercambiable (K i) y el CTA, como lo vemos en la fórmula de Edelmann:

$$\text{Na plasma} = \frac{\text{Na i} + \text{K i}}{\text{CTA}}$$

TABLA 3

TIPOS DE RAQUITISMO RENAL

Primario

- Raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D
- Raquitismo hipocalcémico dependiente de vitamina D

Secundario

- Insuficiencia renal crónica
- Otras tubulopatías renales:
 - * Acidosis tubular renal
 - * Hipercalciuria idiopática
 - * Síndrome de Fanconi

TABLA 4

ENFERMEDADES RENALES CON SINDROME DE PERDIDA DE SODIO

- Uropatía malformativa
- Tubulopatía proximal
- Oligomeganefronia
- Enfermedad poliquistica hereditaria
- Seudohipoaldosteronismo
- Nefritis intersticial
- Insuficiencia renal crónica
- Diuréticos
- Síndrome de supresión de obstáculos
- Prematuridad

Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de las pérdidas excesivas de Na deben incluirse trastornos en que el CTA está aumentado.

El diagnóstico de pérdida excesiva de sodio en un niño es clínico: peso estacionario, hipotrofia, deshidratación extracelular, junto a hiponatremia, hipocloremia, hiperazotemia o creatininemia elevada y hematócrito alto en los exámenes de laboratorio.

Todas las pérdidas de sodio renales se manejan exclusivamente aumentando el aporte de sal en la dieta y mejoran espontáneamente en el curso de los años, disminuyendo incluso la necesidad de suplementar sodio, a excepción de las enfermedades progresivas, como la insuficiencia renal crónica.

Trastornos en el metabolismo del potasio: síndrome de Barter

Descrito en 1960, se caracteriza por hipokalemia y acidosis metabólica; evidencias de hiperestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (aumento de la renina plasmática, hiperaldosteronismo e hiperplasia del aparato yuxtglomerular), ausencia de hipertensión arterial y resistencia vascular a la acción presora de la infusión de angiotensina II.

Los pacientes presentan retraso del crecimiento, retardo mental, hipotonía muscular con debilidad y calambres, íleo paralítico, anorexia, vómitos y constipación. La causa del retardo del crecimiento no se ha determinado. Aun cuando se ha atribuido a la deficiencia intracelular de potasio, el crecimiento se acelera con terapia o sin ella al llegar a la pubertad, por lo que los pacientes alcanzan tallas dentro de los límites normales. Es así como los adultos con síndrome de Barter no presentan este signo y su principal síntoma es la debilidad muscular. El objetivo del tratamiento es la normalización del potasio plasmático, lo que se consigue con su administración oral, con medidas destinadas a disminuir la producción de aldosterona (triamterena) y, consecuentemente, la excreción distal tubular del potasio, disminución de la producción de renina con la administración de propranolol y administración de medicamentos que inhiben la producción de prostaglandinas, como aspirina e indometacina.

Insuficiencia renal crónica

Es la causa renal más frecuente y conocida de retraso de talla en pediatría. La asociación de retardo del crecimiento y enfermedad renal crónica se conoce desde 1890. Aún hoy el retardo del crecimiento es una de las manifestaciones más prominentes de la enfermedad. Más

del 50% de los niños que llegan a insuficiencia renal crónica (IRC) tienen una talla dos desviaciones estándar (DE) o más bajo lo normal. La terapia es sólo parcialmente eficaz en resolver el problema del crecimiento, ya que más de un tercio de los niños con IRC en tratamiento médico permanece bajo el percentil 3 de la estatura promedio para su edad. Considerando que el niño normal desarrolla el 50% de su potencial de crecimiento lineal en sus primeros años de vida, no sorprende el hecho que la depresión de la talla comience precozmente y que sea más acentuada en nefropatías congénitas y hereditarias que en las adquiridas. Pareciera que el retardo del crecimiento se relaciona más con la duración de la enfermedad renal que con el diagnóstico primario o con el grado de función renal. La reducción de la velocidad de crecimiento suele ocurrir cuando la tasa de filtración glomerular baja de 25 a 30 ml/min/1,73 m². El crecimiento subóptimo durante la IRC se asocia con el retardo en la maduración esquelética, que se suele traducir en una edad ósea menor en dos años a la real, pero que puede llegar a tanto como seis años. Correlacionados con la edad ósea, también están retardados el comienzo de la pubertad y la maduración sexual.

La causa del retardo de crecimiento en la IRC es multifactorial: alteración en el metabolismo del agua y electrolitos; acidosis metabólica; desnutrición proteica y calórica por las restricciones alimentarias establecidas por la condición de los pacientes; osteodistrofia renal que deriva de la metabolización anormal de la vitamina D; alteraciones hormonales, incluyendo disminución de la somatomedina. Además, se agregan la acumulación de toxinas urémicas, anemia, hipertensión, infecciones crónicas, hipostenuria, así como trastornos psicosociales y el papel de la enfermedad primitiva. En la actualidad se ha acentuado la investigación en el efecto de la uremia como marcador de toxicidad del metabolismo nitrogenado, sobre la hormona del crecimiento y los factores de crecimiento semejantes a la insulina I (FCI).

La institución de la hemodiálisis no significó un gran impacto en la talla de los niños con IRC. Niños con hemodiálisis regulares durante más de cinco años perdieron, en promedio, 2,4 DE de estatura con respecto a sus pares sanos. Los niños tratados con varias formas de diálisis peritoneal continua (DPC) crecen mejor que los manejados con hemodiálisis. Esto se debe a que la DPC no necesita restricciones tan acentuadas de agua y sal y, por otra parte, a que la cavidad peritoneal absorbe glucosa, por lo que la ingesta calórica adicional beneficia el crecimiento. El hecho de que la DPC permite al niño tratarse en su casa y asistir a clases es una ventaja adicional en el bienestar general

del paciente. Otra ventaja es que puede indicarse en los dos primeros años de vida, lo que ciertamente tiene un efecto significativo en su crecimiento y en su potencial intelectual.

Debido a los avances médicos y técnicos en diálisis y trasplante, la tasa de mortalidad ahora se acerca a cero, por lo que el trastorno del crecimiento se ha constituido en el principal problema en el manejo clínico de los niños urémicos. El trasplante renal continúa como la mejor terapia para las IRC debido a las ventajas médicas y psicosociales de un trasplante exitoso. Hay que recordar que el éxito se mide no sólo por la sobrevida del paciente y del riñón, sino también por otros parámetros como el crecimiento y desarrollo y que la pérdida promedio de crecimiento post trasplante es de sólo 0,4 DE.

Según la experiencia de Richard Fine, el manejo ideal para alcanzar un crecimiento acelerado post trasplante en el niño con retardo del crecimiento es utilizar las estrategias para modular la respuesta inmune y alcanzar una función óptima del injerto, trasplantar al niño precozmente para retener el máximo potencial de crecimiento y utilizar dosis bajas de corticoides, ya que éstos inhiben la secreción de la hormona de crecimiento y reducen los niveles de los FCI.

En 1984 aparece el primer artículo sobre el crecimiento de niños trasplantados tratados con ciclosporina (CyA), escrito por Klare, de Munich, seguido posteriormente por Cowley (1985), de Houston, y McDonald (1986), de Halifax, todos muy alentadores, especialmente si se suspenden o discontinúan los corticoides precozmente en el periodo post trasplante. Idealmente, la monoterapia con CyA tendría los mejores efectos, pero esto sólo se puede realizar en contadísimos casos.

Actualmente se estudia, en diversos centros, el uso de la hormona de crecimiento tanto en el tratamiento médico de la IRC como después del trasplante, documentándose aumentos significativos de hasta 8 cm/año, después de un año con dosis de 4 U/m²/dl. Este aumento no se asoció a un aumento de la edad ósea más allá de la cronológica. Adicionalmente hubo una ganancia en el peso secundaria a un aumento de masa muscular y disminución de tejido adiposo, sin cambios significativos en la tolerancia oral a la glucosa ni del colesterol y triglicéridos plasmáticos, ni hubo mayor riesgo de infecciones. Se ha descrito recientemente una incidencia levemente mayor de leucemias. Por lo escaso del tiempo de observación, no es posible aún obtener conclusiones definitivas, pero es evidente que estos tratamientos abren expectativas halagüeñas sobre el futuro manejo de los trastornos del crecimiento en los insuficientes renales crónicos.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Fine RN, Nelson PA, Ettenger RB. Growth following renal transplantation in children. En: Strauss J. Growth, immunosuppression and renal disorders in neonates and children. University of Miami Press, 1989; 17-26.
2. Garin E. Agua: diabetes insípida nefrogénica, calcio y fósforo: raquitismo renal y potasio: síndrome de Bartter. En: Lagomarsino E. Nefrología. Editorial Andrés Bello, 1982; 111-157.
3. Godard C. Sal. síndromes perdedores de sal. En: Lagomarsino E. Nefrología. Editorial Andrés Bello, 1982; 142-151.
4. Isaksson O, Ohlsson C, Nilsson A. Regulation of cartilage growth by growth hormone and insulin-like growth factor I. *Pediatr Nephrol*, 1991; 5:451-453.
5. Kaiser BA, Baluarte HJ. Growth in children undergoing long-term dialysis. En: Strauss J. Growth immunosuppression and renal disorders in neonates and children. University of Miami Press, 1989; 11-16.
6. Lagomarsino E. Acidosis tubular renal. En: Saieh C, Izzo C, Puga F. Manual de nefrourología pediátrica. Editorial Mediterráneo, 1986; 60-67.
7. Offner G, Aschendorff C, Brodehl J. Growth after renal transplantation: an update. *Pediatr Nephrol*, 1991; 5:472-476.
8. Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U et al. Growth stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr*, 1990; 116:561-566.