



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

FEDERICO GOMEZ

GANANCIA DE TALLA A UN AÑO POS-TRASPLANTE EN
NIÑOS ALEATORIZADOS A RECIBIR O NO
ESTEROIDES COMO INMUNOSUPRESOR POST-
TRASPLANTE RENAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
MÉDICA

PRESENTA

DRA. MAYRA TEIXIDO GUZMÁN

DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO



Ciudad de México, Mayo 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

Asesor de Tesis

Investigador en Ciencias Médicas y Jefe de la Unidad
de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral y Óseo,
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DEDICATORIA

A DIOS...tu que eres mi luz, eterno es tu amor, a ti madre virgen sagrada María, te doy gracias, gloria a Dios.

A MIS PADRES: Luz María y Julio Alfredo, por tan inmenso amor, responsabilidad, apoyo y guía durante toda mi vida, gracias y que Dios los tenga en su gloria.

A MIS HERMANAS: Lucía, Elena, Brígida y Gloria Patricia (+)
Siempre con palabras de aliento y apoyo, aún en las épocas difíciles de esta vida,
Gracias.

A MIS HIJOS: Melissa, Elizabeth, Stephanie, Luis Javier. Tan amorosos y responsables, mi estímulo para lograr grandes planes en mi vida, todo mi amor a ellos, gracias.

A MI AMIGA Mara Medeiros Domingo. Mi increíble y valiosa asesora de Tesis, siempre guiando cada paso en la realización de este gran proyecto, gracias.

A MIS PACIENTES: Sin ellos no podríamos ser cada vez mejores pediatras, los amo mis niños, gracias

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
3. JUSTIFICACIÓN.....	23
4. OBJETIVO GENERAL.....	24
5. HIPÓTESIS.....	25
6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA.....	26
7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	27
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	31
9. CONSIDERACIONES ETICAS.....	32
10.RESULTADOS.....	33
11.DISCUSION.....	38
12.CONCLUSIONES.....	39
13.CRONOGRAMA.....	40
14.BIBLIOGRAFIA.....	41

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como el daño renal por un tiempo igual o mayor a 3 meses, con presencia de anomalías estructurales y/o funcionales del riñón, aunque inicialmente no se detecta una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG), sino hasta en etapas más tardías de la enfermedad renal, así como la presencia de una o más de las siguientes características:

- a. Alteraciones en la estructura fisicoquímica o en la composición de la orina o sangre
- b. Alteraciones en los estudios de imagen
- c. Alteraciones histopatológicas del parénquima renal obtenido por medio de la biopsia renal percutánea
- d. Reducción de la TFG $< 60\text{mL}/\text{min.}/1.73\text{ m}^2\text{ SC}$, sostenida durante un período ≥ 3 meses, con o sin la presencia de los otros signos descritos previamente. La TFG se puede determinar mediante la colección de orina de 24 horas, o en forma pragmática se puede estimar (TFG) por medio de la fórmula de Schwartz, que se describirá posteriormente.

A su vez, el grado de ERC se clasifica en cinco estadios, dependiendo de la TFG. Con el objeto de diagnosticar la presencia de ERC, se requiere la información del examen de orina, así como de la determinación de la TFG. (1)

CLASIFICACIÓN

En 2002 National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) publicaron una guía, la cual incluye un sistema de clasificación de la severidad de la ERC independientemente de la causa y aplicable a niños. Anterior a la introducción de esta clasificación varios valores fueron utilizados por ej. Italkid Project, un estudio prospectivo basada en población italiana sobre epidemiología de ERC y el North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) definieron ERC como la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) por debajo de $75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. (13-14)

Otros basaron sus definiciones sobre los niveles de creatinina sérica por sí mismos o otros umbrales de la filtración glomerular.

La clasificación (K/DOQI) Identifica 5 etapas de ERC basada sobre el nivel de tasa de filtración glomerular. La ERC es ahora definida por la presencia de daño renal (por ej. Alguna anomalía estructural o funcional) que involucre falla patológica en datos de laboratorio o imagen por más de 3 meses ó una TFG menor de $60 \text{ ml/min/ 1.73 m}^2$ por más de 3 meses. La nueva clasificación fue extensamente adoptada después de su introducción sin embargo estas limitaciones y posibles modificaciones han sido materia de extensa discusión. (17)

En niños, los métodos actualmente disponibles para estimar la TFG han evolucionado, pero una adecuada evaluación de la función renal por la estimación de la TFG permanece desafiante, particularmente en los estadíos tempranos de daño renal.(18) Por ej. La clasificación K/DOQI no aplica a niños menores de 2 años de edad. (19) como la TFG aumenta al nacimiento y llega a valores normales de adulto a los 2 años de edad. Además niños al nacer con anomalías mayores estructurales deber ser consideradas como ERC antes de esperar 3 meses, para hacer el diagnostico (5)

EPIDEMIOLOGIA

Los registros de enfermedad renal crónica en la infancia son usualmente limitados por ser restringidos a poblaciones pequeñas, a pesar de estas limitaciones la incidencia pediátrica de ERC en Europa es reportada en alrededor de 11 a 12 por millón de población relacionada con la edad, para etapas 3-5 mientras que la prevalencia es \approx 55 - 60 pmarp. Cantidades comparables son reportadas en población basada en registros de otras comunidades occidentales aunque no hay datos precisos de la incidencia y prevalencia de la Insuficiencia renal crónica pre terminal, son válidos para la mayoría de ellos

Algunas diferencias debieran emerger si los diferentes grupos de edad son analizados. La incidencia de ERC pediátrica aumentó lentamente durante los 1980s es decir ligeramente menor hasta la primera década del siglo 21.

La incidencia y prevalencia de ERC en niños es mayor en hombres que en mujeres por la alta frecuencia de anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario.

Finalmente la raza es otro factor que específicamente afecta la epidemiología de la ERC. En particular en Norte América la incidencia es de 2 a 3 veces mas alta en niños afroamericanos comparados con niños caucásicos independientemente del género, en Australia y Nueva Zelanda el riesgo de ERC en etapa terminal es mayor en Indígenas que el resto de población pediátrica. (2)

La Enfermedad Renal en etapa terminal (ERCT) es un desorden devastador y mortal si no se inicia terapia de reemplazo renal. Hay problemas específicos que ocurren en niños tales como detención de crecimiento y afección en el neurodesarrollo, todo esto impacta severamente la calidad de vida.

Un mejor conocimiento de la epidemiología de ERC en niños es esencial para hacer un diagnóstico temprano y preciso, identificamos causas prevenibles o reversibles de progresión, predicción del pronóstico y ayudar al asesoramiento de los niños y sus familias.

ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN NIÑOS

La etiología de la ERC es muy diversa en niños y adolescentes y difiere de la de los adultos. En los niños la etiología más frecuente son las malformaciones congénitas del tracto urinario y las alteraciones estructurales del parénquima renal, mientras que las glomerulopatías ocupan el segundo lugar. En los adultos, las principales causas son la nefropatía diabética y la hipertensión arterial crónica.

La reciente llegada de tecnología de secuenciación masiva ha provisto de las más interesantes y sustanciales pistas en desentrañar la etiología del inicio temprano de ERC, en particular estudios realizados durante los últimos años han demostrado que una proporción significativa de casos de ERC que se manifiestan antes de los 25 años de edad pueden ser definidos como monogénicas. En otras palabras un solo gen puede ser detectado como la causa de la enfermedad en aproximadamente 20% del inicio temprano en los pacientes. Actualmente más de 200 genes son claramente reconocidos como causales etiológicas de la ERC en niños. La tecnología de secuenciación presenta sorprendentes ventajas lo que nos permite estudiar simultáneamente un elevado número de genes en una sola secuenciación. Por lo tanto la selección de un panel apropiado de secuencia de genes sobre las bases del fenotipo clínico del paciente da un diagnóstico preciso y es posible si se dirige a posibles etiologías específicas en una quinta parte de los niños con inicio temprano de ERC. De hecho se reconocen genes que causan enfermedad el ejemplo mejor conocido está representado por *APOL1*, cuyas variantes confieren un riesgo considerable de desarrollar glomeruloesclerosis y progresión a ERC.

Estos datos tienen implicaciones sustanciales bien para el paciente o para consideraciones generalizadas.

Lo primero es que los pacientes con una causa genética reconocida de comienzo en edad pediátrica, pueden beneficiarse de terapias específicas y evitar terapias que amenacen la salud (ej. fármacos inmunosupresores).

Además el diagnóstico molecular permite pruebas prenatales en hermanos o individuos afectados y recibir asesoramiento genético a la familia y puede ser una gran ayuda en evaluar el pronóstico del paciente. Finalmente la categorización de las enfermedades por medio de pruebas genéticas es fundamental asegurar que el análisis de datos de investigación clínica y ensayos farmacológicos sean confiables.(2)

El registro de NAPRTCS ha colectado datos de las etapas tempranas de ERC en niños desde 1994. Recibe datos de centros pediátricos de Nefrología, sobre bases voluntarias e incluye más de 11,186 pacientes menores de 21 años con trasplante renal y reporta que las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario y del tracto urinario (CAKUT por sus siglas en inglés de *congenital abnormalities of kidney and urinary tract*) son la primera causa de ERC (30%), seguida por esclerosis segmentaria y focal (12%), y después hay causas diversas desde otras glomerulopatías, vasculitis y hereditarias.

<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>

La distribución de las causas varía con la edad considerando que CAKUT predomina en pacientes jóvenes, y la glomerulonefritis en niños mayores de 12 años de edad.

Las causas de ERC varía en las diferentes razas por ej. glomeruloesclerosis segmentaria es la principal causa de enfermedad glomerular, y es más frecuente en individuos de en raza negra que en raza blanca (19% vs. 6%) y especialmente en adolescentes afroamericanos. (20)

Una distribución bastante similar de causas de ERC ha sido reportada en Europa, por registros de Italia y Bélgica. (13)

La proporción de CAKUT (58-59%) y nefropatía hereditaria (15-19%) fueron ligeramente más altas mientras que la proporción de glomerulonefritis fue más baja (5-7%) que en la base de datos NAPRTCS posiblemente por la diferencia en la distribución racial.

En vista de una escasez de registros nacionales y estudios, estimar las causas de ERC en niños en países de bajo ingreso es difícil. En Turquía y otras comunidades del Medio Oriente, CAKUT es la causa principal de ERC (47-62%) con un claro predominio de uropatías por encima de hipoplasia, seguido por nefropatías hereditarias (17 a 30%). (21-23) La vejiga neurogénica permanece siendo una causa importante de ERC en Turquía (15%), mientras que representa cerca de 4% en Italia y Bélgica. Esto puede reflejar un retraso en el apropiado diagnóstico urológico y tratamiento.

En suma la alta proporción de enfermedades genéticas encontradas en Medio Oriente más que en Europa puede ser explicada por la alta prevalencia de matrimonios consanguíneos.

La glomerulonefritis crónica es la principal causa reportada de ERC en varios estudios de India, sureste de Asia, Latinoamérica, el Caribe y África sub sahariana, con una prevalencia que va del 30 a casi 60%. (24, 25) Proporciones tan altas de glomerulonefritis pueden ser relacionadas a la alta prevalencia de infecciones bacterianas, virales y parasitarias que comúnmente afectan a los riñones, en países en desarrollo, así como también una diferente distribución de edad en estos reportes donde los pacientes son referidas en las últimas etapas de ERC.

En los Estados Unidos CAKUT y las nefropatías hereditarias, fueron las etiologías más comunes en el grupo de jóvenes con ERCT mientras que la proporción de enfermedades adquiridas, incrementan progresivamente con la edad. (26) En general CAKUT es la causa más frecuente, contabilizando 34-43% de ERCT de casos pediátricos en Europa, Japón, Australia y Nueva Zelanda. (27,30)

En 2008 la proporción de ERCT causada por glomerulonefritis fue baja en Europa acorde al registro ESPN/ERA-EDTA (15%) comparada con un estudio Japonés (22%) y el registro de diálisis y trasplante de Australia y Nueva Zelanda (ANZDATA 29%). El registro ANZDATA mostró una disminución en la glomerulonefritis como una causa de ERCT, a través del tiempo. Sin embargo este cambio puede ser debido a la edad de la distribución de los pacientes, cada vez menos pacientes con ERCT han sido tratados en el tiempo, habría también una disminución en la proporción de ERCT causada por nefropatía por reflujo, mientras que la uropatía e hipoplasia aumentó. (29) Esta tendencia puede ser explicada por un cambio en reportar el diagnóstico primario ya que la proporción combinada de hipoplasia y nefropatía por reflujo se ha mantenido estable, por los últimos 30 años.

DETECCIÓN DE LA LESIÓN RENAL EN ETAPA TEMPRANA

Mientras que el tamizaje y vigilancia de ERC en adultos, dirigida a población en riesgo, llegan a ser parte importante las estrategias de prevención de ERC a nivel mundial, el beneficio de tales programas en niños es mucho más controversial.(30) Las pruebas utilizadas para detección de ERC en niños se limitan usualmente a examen urinario, en lugar de proteína urinaria, relación Albúmina/Creatinina basal o cálculo de TFG, como está recomendado en adultos, sin embargo hay una gran variación en los métodos utilizados y el planteamiento hecho en los diferentes países y las recomendaciones han mostrado pobre reproducibilidad.

Programas de tamizaje masivo para detectar ERC en niños han sido bien establecidos por muchos países de Asia, tales como Japón, Taiwán y Corea. (31,32) Al contrario, programas de cribado no han sido adoptados en Europa, pero exámenes de orina, hechos rutinariamente han sido utilizados en niños sanos por décadas en los Estados Unidos. En el 2000 la Academia Americana de Pediatría, indicó el examen de orina en 2 grupos: preescolares y adolescentes.(33) Esta política fue revisada en 2007 y ya no se recomienda debido al gran número de resultados falsos positivos.(34)

Aunque una disminución en la incidencia de ERCT ha sido observada en Japón y Taiwán solo hay evidencia limitada de que la detección temprana de daño renal en niños, puede conducir a intervención efectiva para disminuir la progresión de ERC y promover una reducción del riesgo de desarrollar ERCT. (30)

Por lo tanto, existe información limitada sobre la epidemiología de las etapas tempranas de ERC en la población pediátrica, que a menudo es asintomática y por lo tanto sub diagnosticada y no reportada. Existen pocos reportes sobre la epidemiología de ERC en etapas 2 a 5 en niños son válidas o disponibles, incluso menos se conoce acerca de datos en los países de bajos recursos. (5)

Aún cuando las categorías de edad y la definición de ERC difieren entre países, la incidencia en Europa es bastante consistente, siendo alrededor de 11 a 12 por millón de población relacionada con la edad (pmarp) para ERC etapa (3-5) y 8 pmarp para etapa 4-5 .Un aumento en la incidencia desde los 1970s, fue vista en Francia y esto no fue encontrado en Suecia. Se menciona una prevalencia de 55-60 pmarp en España e Italia dependiendo de la definición clínica de ERC que fue utilizada en cada estudio. Otros hallazgos consistentes fue la predominancia del genero masculino en una proporción (hombre/mujer) de 1.3 a 2.0) reflejando en particular la mayor incidencia de CAKUT en niños que en niñas. (35,36)

En cuanto a los reportes en Latinoamérica, en Chile, se estima la incidencia de ERC (TFG < 30 ml/min/1.73 m²) en niños menores de 18 años de 5.7 pmarp. (37)

Un estudio sobre la epidemiología de la ERC conducida en varios países de Latinoamérica (Argentina, Brazil, Chile, Colombia México, Uruguay y Venezuela) mostró una amplia variación en la incidencia con un rango de 2.8 a 15.8 nuevos casos pmarp.(38)

En Oriente Medio y Sudasia el Centro de Referencia para enfermedades renales pediátricas en Kuwait provee datos de niños 0-15 años con TFG < 50ml/min/1.73 m², (21) el promedio de incidencia fue establecido tan alto como 30 pmarp, mientras que la prevalencia incrementa de 188 en 1996 a un rango tan alto como 329 pmarp en 2003. La marcada diferencia en incidencia entre Kuwait y no residentes de Kuwait sugieren un rol de factores genéticos. (21) Una incidencia de 11 pmarp y una prevalencia de 51 pmarp ha sido reportada en niños de Jordania. (23) Dos reportes de Vietnam sugieren una incidencia anual de hospitalización para ERC de alrededor de 5 pmarp y muchos de los pacientes ya habían alcanzado ERCT. (39, 40)

Estudios de centros individuales de África sub sahariana han mostrado una muy baja incidencia de ERC, estimada en 3 pmarp, en Nigeria en los cuales no se ofrece terapia de reemplazo renal y 1-2 pmarp en Sudáfrica.(41,42)

DEMOGRAFIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ETAPA TERMINAL (ERCT)

Hay marcadas variaciones en la incidencia y prevalencia de ERCT en la población pediátrica en el mundo, aproximadamente 80% de los pacientes con terapia de reemplazo renal (TRR) viven en Europa, Japón y Norteamérica, donde los niños con ERCT tienen acceso a tratamientos de tercer nivel. En contraste, recursos limitados en el cuidado de la salud y ausencia de personal entrenado en comunidades en desarrollo resulta en racionamiento e incluso no ofrecen TRR. En el 2008 la incidencia media de TRR en niños menores de 20 años fue alrededor de 9 pmarp variando de menos de 4 (Rusia) a 18 pmarp (Nueva Zelanda); la incidencia de TRR fue de 9.5 pmarp entre países de Europa Occidental y en Australia comparado con 15.5 en los Estados Unidos de Norteamérica. (26, 27, 43) Esto contrasta con la incidencia de TRR en adultos, donde varía de alrededor de 100- 150 en Europa y Australia a 300- 350 en Japón y los Estados Unidos en 2008. (26) En todos los registros una alta incidencia fue encontrada en adolescentes. La TRR fue iniciada con una TFG media de 10.4 ml/min/1.73 m² en niños europeos considerando el promedio de TFG en un rango de 11.3 a 13.6 ml/min/1.73 m²

en los Estados Unidos.(44, 45) En Japón la incidencia de TRR pediátrico (4.3 pmarp) fue mucho más baja que en otros países de alto ingreso. La incidencia en Malasia fue comparable a Europa sugiriendo buen acceso a TRR en este país, el cual tiene un programa público de diálisis. (46)

También hay reportes países en desarrollo donde la TRR es inasequible y solo para los más ricos, la tasa de incidencia es extremadamente baja (< 1 pmarp Bangladesh y Nepal). (47, 48)

La prevalencia de niños con TRR en 2008 fue alrededor de 65 pmarp en Australia, Canadá, Malasia y Europa Occidental con la excepción de Finlandia donde hay una alta incidencia de ERCT en niños debido a Síndrome Nefrótico Congénito del tipo finlandés.

La prevalencia fue alta en los Estados Unidos (85 pmarp) mientras que en Japón tuvo una baja prevalencia (34 pmarp).

MODALIDAD DE TRATAMIENTO DE REEMPLAZO RENAL

En los países varía considerablemente en la distribución de la modalidad de tratamiento inicial. Algunos países como Japón y Turquía prefieren el uso de diálisis peritoneal.(27) pero en muchos registros casi la mitad de niños menores de 20 años de edad comenzaron con TRR con hemodiálisis.

El tratamiento inicial de TRR varía con la edad, la diálisis peritoneal es la elección preferida en niños de 0-14 años en Europa y los Estados Unidos. Mientras $\frac{3}{4}$ de niños en edad de 15—19 años inician con hemodiálisis. (26,43) Esto puede reflejar el manejo de muchos adolescentes en unidades de adultos donde la hemodiálisis es preferida más que en unidades pediátricas. Los datos registrados han mostrado que 65 a 80 % de los niños y adolescentes en programas de TRR tienen un trasplante renal con la excepción de Japón donde tasa de trasplantes fue muy baja en 1988.

En muchos países en desarrollo la diálisis frecuentemente no se ofrece por lo tanto la sobrevida depende del desarrollo de programas locales apropiados de trasplante. (5)

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL CRECIMIENTO

La uremia interfiere con el metabolismo y la regulación de hormonas por varios mecanismos. En principio alteraciones en la función endócrina pueden surgir ya sea de la circulación inapropiada de la hormona o de cambios hormonales de la acción a nivel del tejido diana, ambas condiciones pueden estar presentes en el estado urémico.

También hay alteración en la degradación de hormonas, el catabolismo renal de un tercio (insulina, glucagón) a dos tercios (pro insulina, péptido C, hormona paratiroidea, hormona del crecimiento, prolactina) de las tasas de eliminación de varias hormonas peptídicas ocurre en el riñón (8)

Tres caminos importantes están involucrados en la disposición intrarenal de hormonas polipeptidas.

- a) Después de la filtración glomerular las hormonas son catalizadas intraluminalmente por peptidasas en el borde de cepillo, un mecanismo fundamental en la degradación de hormonas de bajo peso molecular (ej. angiotensina I y II, glucagón, bradisinina)
- b) Las hormonas con peso molecular mediano o grande son sometidas a degradación intracelular y tubular, son reabsorbidas y catalizadas por enzimas citosólicas o por un mecanismo lisosomal pinocítico (ej. insulina)
- c) Captación de hormonas por receptores sobre la membrana basolateral tubular (ej. paratohormona, fragmento C terminal/N terminal)

La eliminación de hormonas declina en paralelo con la tasa de filtración glomerular. Cuando la falla renal progresa, el consumo tubular y peritubular de hormonas polipéptidas disminuye, causando un aumento en la concentración sérica.

Si el mecanismo catabólico difiere para las diferentes isoformas de una hormona, un desbalance de estos constituyentes puede surgir, alterando la relación biológicamente activa e inactiva de fragmentos de la hormona. Por ejemplo, la tasa reducida de hormona luteinizante biológicamente activa o inmunoreactiva en pacientes con ERCT es considerada el resultado de una depuración disminuida o menos glucosilación.(9)

Además la eliminación extra renal puede estar reducida en la ERC. Esta es una evidencia experimental que la degradación de Insulina en músculo esquelético es disminuida en la ERC. El catabolismo hepático de paratohormona biológicamente activa también está reducida en la uremia.

El riñón es un órgano endocrino que produce eritropoyetina, 1, 25 dihidroxivitamina D afectando la regulación de la producción de células rojas y metabolismo mineral respectivamente.

La reducción en la masa funcional renal es la principal causa para la disminución de niveles de estas hormonas en la falla renal progresiva.

La biosíntesis de eritropoyetina es suprimida por cambios en la afinidad por el oxígeno de los glóbulos rojos, por un incremento de los niveles de 2,3 difosfatoglicerato. La actividad limitada de la 1 α hidroxilasa en la síntesis de 1, 25 $-(OH)^2$ D3 puede resultar de acumulación de fosfato en compartimientos críticos de las células tubulares, incluso antes de que la reducción de masa renal llegue a ser cuantitativamente importante.

Los niveles de hormonas extrarenales pueden estar disminuidos cuando la producción glandular de hormonas es el órgano final efector (ej. testículo-testosterona, ovario-estradiol). En estos casos la producción insuficiente de hormonas puede resultar ya sea de daño toxico directo a la glándula endocrina o de insuficiente estimulación de ingreso de la parte superior del eje hormonal o de hiporespuesta de la glándula.

La falla en la regulación del eje hormonal y la hiporespuesta del tejido, ha sido enfatizada en la patogénesis de los cambios endócrinos observados en la ERC.

Trastornos de la acción hormonal:

Alteración de la conversión de pro-hormonas a hormonas.

Las concentraciones de ciertas pro-hormonas están elevadas en ERC (ej. pro-factor de crecimiento tipo 1 A, un precursor del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1 por las siglas en inglés de Insulin Growth like Factor 1) el cual no es detectable en el suero normal o pro insulina, la cual no es convertida periféricamente a insulina o péptido C en pacientes con ERCT. (9-10) La conversión periférica de hormona tiroidea T4 a T3 es deficiente,(10) algunas prohormonas pueden bloquear la acción hormonal por inhibición competitiva de la unión al receptor a nivel tisular, y este mecanismo ha sido enfatizado en la patogénesis de los cambios endócrinos observados en la ERC.

Por otro lado están los efectos de medicamentos como los esteroides, que pueden ser utilizados para tratar glomerulopatías o bien como parte del esquema de inmunosupresión después del trasplante renal. La afectación del crecimiento es un efecto secundario de los glucocorticoides en niños, y es parcialmente mediado por alteraciones de la somatotropina así como por efecto directo sobre el cartílago de crecimiento.

La actividad de la hormona del crecimiento es parcialmente mediada vía IGF-1. Los corticosteroides inhiben directamente la transcripción de IGF 1. En un modelo experimental de cultivo de placas de crecimiento en ratas se observó que los corticoides suprimen la transcripción del RNAm del receptor de la hormona del crecimiento sin embargo no tiene efectos sobre el receptor de IGF-1. Estos resultados indican que los corticoides son responsables de una reducción en la sensibilidad de la acción de hormona de crecimiento en modelos animales.

La paratohormona) y la 1,25 dihidroxivitamina D incrementan la proliferación celular vía estimulación de la secreción IGF 1 (insulin like growth factor), por lo tanto no es sorprendente que al disminuir estas hormonas a consecuencia de los corticoides, disminuye el crecimiento.

El cartílago de crecimiento es el tejido blanco de IGF 1, la actividad del tipo I y II son regulados por una familia de alta afinidad de proteínas de unión, bajo condiciones patológicas esta regulación es más complicada y los niveles plasmáticos son modificados en relación al grado de falla renal.(3)

TRANSPLANTE RENAL. TRATAMIENTO ÓPTIMO, RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO POST-TRANSPLANTE, EFECTO DE INMUNOSUPRESIÓN PRINCIPALMENTE ESTEROIDES.

El primer trasplante renal exitoso se llevó a cabo en 1954 por Merrill y Murray, entre gemelos idénticos. La buena evolución de este trasplante se debió en buena medida a que no se necesitaron medicamentos inmunosupresores ya que por ser un isotrasplante no existía el riesgo de rechazo. (11)

Uno de los objetivos del trasplante renal en niños es restaurar una óptima calidad de vida, incluyendo una mejoría de la estatura final. Sin embargo la ganancia de crecimiento post trasplante no es generalmente suficiente para compensar el déficit que fue adquirido durante el periodo pre trasplante. El retraso de crecimiento en estos pacientes es multifactorial y esta asociado con alteraciones médicas y psicosociales. A pesar de los recientes avances en el trasplante renal pediátrico, alcanzar una estatura final optima sigue siendo un problema para los receptores.

Dentro de los factores que influyen el crecimiento después del trasplante renal se mencionan los siguientes:

- a) Déficit del crecimiento antes del trasplante renal
- b) Edad al trasplante
- c) Función del injerto
- d) Estado Nutricional
- e) Acidosis metabólica
- f) Hiperparatiroidismo
- g) Uso de glucocorticoides

Los niños con trasplante renal menores de 6 años al tiempo del trasplante, a menudo experimentan un crecimiento inicial acelerado con un incremento en el Z score, el grado de ganancia en estatura después del trasplante renal está influenciado por el déficit de altura presente al tiempo del trasplante. Así el grupo de niños con mayor déficit de altura al tiempo del trasplante muestran mayor ganancia de crecimiento después del trasplante. Los receptores de donantes vivos muestran mejor crecimiento que aquellos que recibieron órganos de donantes fallecidos. La función del injerto es factor determinante, cuando la filtración glomerular es menor de 60 ml/min/1.73 hay una disminución en el crecimiento.

La nutrición inadecuada puede ser un factor importante en el fracaso del crecimiento. El consumo calórico es menor del 80 -100% del recomendado, afectando adversamente el crecimiento. La explicación puede ir más allá de la simple deprivación calórica. El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) una hormona inducida por el ayuno, causante de un grado de resistencia a la hormona de crecimiento puede reducir la señal de transducción intracelular y disminuye la expresión del gen de IGF 1 así como la inducción de expresión hepática de la unión proteica para IGF-1. (4)

La acidosis metabólica suprime la secreción de hormona del crecimiento y reduce los niveles séricos de IGF 1, también desencadena resistencia a las acciones anabólicas de la hormona de crecimiento e inhibe la síntesis de albúmina, aumenta la salida de calcio de los huesos y la degradación proteica, retardando el crecimiento.

El hiperparatiroidismo secundario y el incremento de la remodelación ósea puede persistir meses después del trasplante renal. El hiperparatiroidismo secundario altera el crecimiento por la modificación de los genes involucrados en la formación de hueso osteocondral y alterar la arquitectura de la placa del crecimiento.

Desde la introducción de terapia esteroidea, hace más de 50 años, está claro que la administración prolongada de esteroides causa deterioro del crecimiento. La terapia

esteroidea inhibe el crecimiento por interferir con el eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento/ IGF 1, teniendo efecto directo sobre la formación ósea. (15)

El crecimiento después del trasplante renal es afectado adversamente por la frecuencia de uso así como la dosis acumulada de corticosteroides. El uso de días alternos o evitar el uso de esteroides , favorece el crecimiento.

Después del trasplante renal la estatura mejora en niños que no recibieron glucocorticoides mientras que permanece estable en aquellos con terapia de días alternos y disminuye cuando los utilizan diariamente.(4)

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO

El crecimiento es evaluado por la determinación de estatura, peso e índice de masa corporal, así como la comparación de estos valores con aquellos esperados para los niños. El retraso del crecimiento es descrito como estatura y/o peso abajo del percentil 3 (< 1.88 SDS) para edad y género.

La estatura final es alcanzada cuando la velocidad de crecimiento de 1 a 2 cm/año ocurre después de la pubertad.

La meta de estatura en cm está basada sobre el promedio de la talla de los padres

Niñas= (estatura madre + estatura padre – 13) /2

Niños= (estatura madre + estatura padre + 13) /2

Los parámetros de crecimiento debieran ser trazadas sobre gráficas de crecimiento utilizando ya sea desviación estándar o percentiles adaptadas al género y evaluaciones estándar locales.(15)

Tratamiento conservador del retraso del crecimiento:

Se debe poner atención a la nutrición, acidosis metabólica, anemia e hiperparatiroidismo secundario, y estas condiciones deben ser tratadas para promover el crecimiento en niños después de un trasplante exitoso.

Retirar esteroides en los protocolos de inmunosupresión después del trasplante renal, puede mejorar el crecimiento post trasplante. El administrar los esteroides en días alternos mejora el crecimiento lineal pero no es efectivo en todos los niños. El cese o retiro completo de corticoesteroides mejora el crecimiento pero lleva el riesgo de inmuoactivación.(6)

Un estudio realizado en Stanford por la Dra. Sarwal, mostró que el tratamiento libre de esteroides en la presencia de tacrolimus, micofenolato e inducción extendida con daclizumab mejoran el crecimiento post trasplante. (4)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal pediátrico si bien mejora la condición metabólica del paciente con enfermedad renal no siempre mejora el crecimiento, ya que el uso de esteroides para evitar el rechazo puede tener efectos deletéreos en el hueso y por lo tanto en el crecimiento. Se han propuesto esquemas libres de esteroides para trasplante renal en otros países que no sabemos si tienen la misma efectividad en población mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Los pacientes pediátricos mexicanos con trasplante renal que no reciben esteroides tienen un mejor crecimiento que aquellos que los reciben?

JUSTIFICACION

Los niños con trasplante renal deben recibir tratamiento inmunosupresor a largo plazo con el fin de evitar rechazo agudo del injerto, el esquema más utilizado es el que combina esteroides con tacrolimus y mofetil micofenolato. Se ha propuesto en Estados Unidos un tratamiento sin esteroides con el empleo de daclizumab (Anticuerpo anti-IL2R) durante 6 meses que en población caucásica ha demostrado tener la misma eficacia sobre el rechazo agudo con menor efecto metabólico.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si los pacientes pediátricos con trasplante renal que emplean un esquema libre de esteroides tienen una mejor recuperación de talla que aquellos con triple esquema habitual.

HIPÓTESIS

Los niños con trasplante renal exitoso bajo un esquema libre de esteroides tienen una velocidad de crecimiento mayor a 12 meses que aquellos con triple esquema habitual.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGIA

Se tomaron los datos de crecimiento del estudio prospectivo, abierto realizado en nuestra institución:

“Estudio aleatorizado de dos esquemas inmunosupresores en pacientes pediátricos con trasplante renal” HIM/2007/019, (SSA 746)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad de 2 a 18 años
- Receptores de primer trasplante renal ABO compatible
- Aceptación por escrito para participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Intolerancia a los medicamentos de estudio
- Afección hepática de cualquier índole
- Pacientes receptores de segundo o tercer trasplante
- PRA (panel reactivo a la población) mayor del 20%
- Que hayan recibido esteroides seis meses antes del trasplante renal

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con rechazo agudo vascular
- Pacientes que presenten dos episodios de rechazo agudo con un lapso entre ellos igual o menor a 3 meses
- Recurrencia de la enfermedad renal primaria en el injerto que amerite uso de esteroides

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de los siguientes tratamientos:

GRUPO I TERAPIA HABITUAL

- Basiliximab (Simulect) Anti CD25
 - 10mg en < 35Kg
 - 20mg en > 35Kg

Diluir en 50ml de Solución Glucosada al 5% , pasar IV en 30 minutos el día del trasplante renal y en el 4o. día post-operatorio.

- Mofetil micofenolato (CellCept, Roche)

900mg/m²sc/día dividido en dos tomas. Inicia un día antes del trasplante renal y se ajusta la dosis según la cuenta de leucocitos en sangre.

- Metilprednisolona

2 bolos de metilprednisolona 10mg/kg (Días 1 y 2 del trasplante renal)

- Prednisona

Se inicia en 2o. día post-operatorio 2mg/Kg/día, máximo 60mg/día vía oral.

Reducción progresiva de la dosis para ser a las dos semanas de 1mg/kg/día y al mes de 0.5mg/kg/día. A los seis meses es de 0.12 a 0.15mg/kg/día y se mantiene a largo plazo.

- Tacrolimus

Se inicia en el post-operatorio cuando la creatinina sérica es menor de 3mg/dL a dosis de 0.10mg/kg dividido cada 12 horas, la dosis se ajusta para alcanzar niveles en valle entre 5 y 10ng/mL

GRUPO II SIN ESTEROIDES (ESQUEMA DE STANFORD)

- Daclizumab Anti CD25 (Zenapax, Roche)
2mg/Kg IV 4 horas antes del trasplante

Se diluye en 50ml de solución salina y se administra IV en 30 minutos.

Posteriormente dosis de 1mg/Kg se administrará en las semanas 2,4,5,6,8,11,15,19 y 23 para alcanzar una dosis acumulada de 10mg/kg a los 6 meses post-trasplante.

- Mofetil micofenolato (CellCept, Roche)

900mg/m²sc/día dividido en dos tomas. Inicia el día del trasplante renal.

La dosis se disminuye a 600mg/m²SC a las dos semanas post-trasplante.

- Tacrolimus

Se inicia el día del trasplante a dosis de 0.15mg/kg dividido cada 12 horas, la dosis se ajusta para alcanzar los siguientes niveles en valle según el tiempo post-trasplante:

- Semanas 1 y 2 12-15 ng/mL
- Semanas 3-8: 10-12 ng/mL
- Semanas 9-12: 8-10 ng/mL
- Semanas 13-20: 5-7 ng/mL
- Mas de 20 semanas: 3-5 ng/mL

SEGUIMIENTO

Todos los pacientes fueron vigilados en la consulta externa de nefrología.

Cada semana los primeros dos meses

- Cada dos semanas del segundo al sexto mes
- Cada mes hasta los 12 meses
- Cada tres meses el segundo año del trasplante

Todos los pacientes que fueron de riesgo alto o intermedio para infección por CMV recibieron profilaxis con ganciclovir o valganciclovir por 100 días.

Los pacientes con rechazo agudo corroborado por biopsia renal fueron tratados con tres bolos de metilprednisolona 10mg/kg IV.

Se tomaron de los expedientes la información sobre peso, talla IMC y valores Z correspondientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas con distribución normal. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizaron medidas de dispersión para las variables cuantitativas.

Comparamos Z de talla basal vs. final en ambos grupos mediante prueba de t pareada, así como considerando todos los grupos por ANOVA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se apega a las recomendaciones internacionales para Investigación en seres humanos, y al Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud.

Por los procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes, se considera de riesgo mayor que el mínimo, y fue aprobado por las comisiones de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes, 24 en el brazo sin esteroides y 45 en el brazo de esteroides. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1. La mediana de edad fue de 14 años (rango 3-19), no hubo diferencias entre los grupos. Hubo nueve rechazos en el brazo sin esteroides (34.6%) y nueve en el brazo con esteroides (20.9%), si bien la diferencia no es estadísticamente significativa vale la pena mencionar que a los ocho meses de iniciar el estudio se decidió que los riñones de donante fallecido debían pertenecer siempre al grupo con esteroides ya que en nuestro país no se toma en cuenta la histocompatibilidad de los antígenos HLA para la asignación de órganos, por esto la proporción de pacientes con órgano de donante fallecido es mayor en el brazo de esteroides (73% vs 21%, valor de $p=0.08$). Un paciente del brazo de esteroides hizo muerte súbita a las 48h post-trasplante. Una paciente del brazo de esteroides perdió el injerto por rechazo y una paciente del brazo de daclizumab perdió el injerto por nefropatía por virus BK .

Tabla 1. Demografía de pacientes y número de rechazos agudos en los primeros 24 meses en ambos grupos de tratamiento.

	Sin Esteroides n=26	Esteroides n=43	Todos n=69	valor de p
Edad	13.6 ± 2.7	14.2 ± 3.1	14.2 3.1	0.97
Género (n)				0.21
Femenino	11	26	37 (54%)	
Masculino	15	17	32 (46%)	

Fuente de injerto (n, %)				
Donador vivo	19 (73%)	22 (51%)	41 (59%)	0.08
Donador fallecido	7 (27%)	21 (49%)	28 (41%)	
Pacientes con rechazo agudo en los primeros 2 años (n, %)	9 (34.6%)	9 (20.9%)	26%	0.26
Rechazo según edad (n,%)				1.0
<14 años	3 (33.3%)	2 (23.3%)	5 (27.7%)	
>14 años	6 (66.6%)	7 (77.7%)	13 (72.3%)	

La tasa de filtración glomerular en los primeros 24 meses post-trasplante fue similar en ambos grupos (Figura 1), no encontrando diferencias estadísticamente significativas intragrupo ni intergrupo.

Ambos grupos ganan peso en forma significativa (RM ANOVA $p < 0.05$) pero no hay diferencia entre grupos (Figura 2A). En cuanto a talla no hay diferencia basal ni a los 6 meses entre grupos, pero si al año y dos años ($p=0.04$) los niños con esteroide no cambian al compararse con RM ANOVA pero los del brazo libre de esteroides crecen significativamente (Figura 2B). Es de notar que recuperan más en peso que en talla $N >$ llegan al valor 0 que sería el percentil 50 para edad y género.

Encontramos una mayor prevalencia de hipertensión arterial a los dos años de trasplante en el grupo tratado con esteroides, 71% vs 38% . $p=0.01$ o prueba exacta de Fisher (Figura 3).

Figura 1. Velocidad de filtración glomerular en ambos grupos de tratamiento

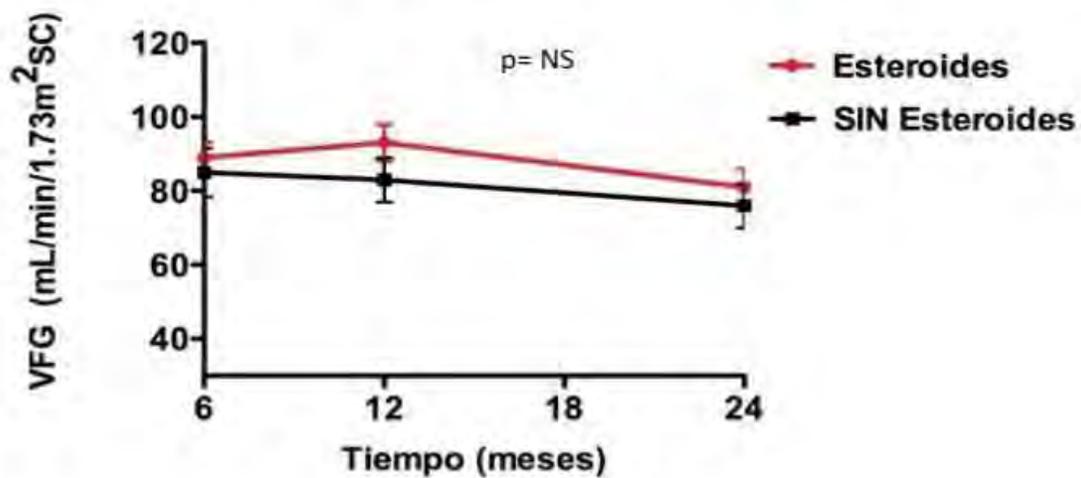


Figura 2. Valor Z de Peso y Talla.

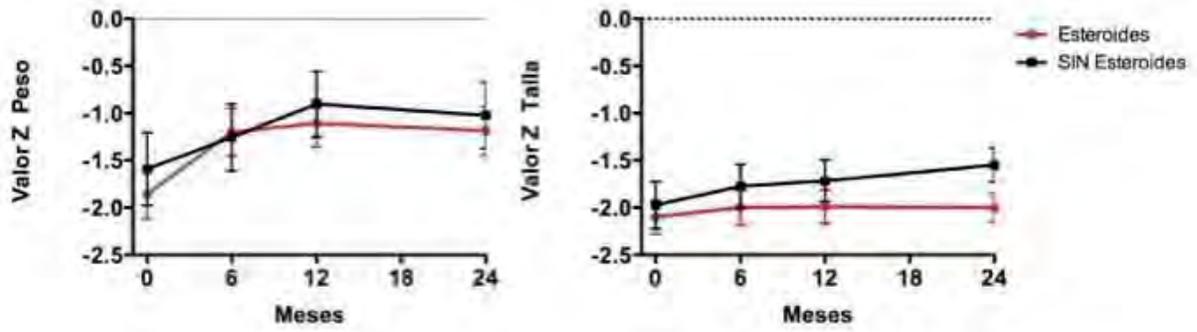
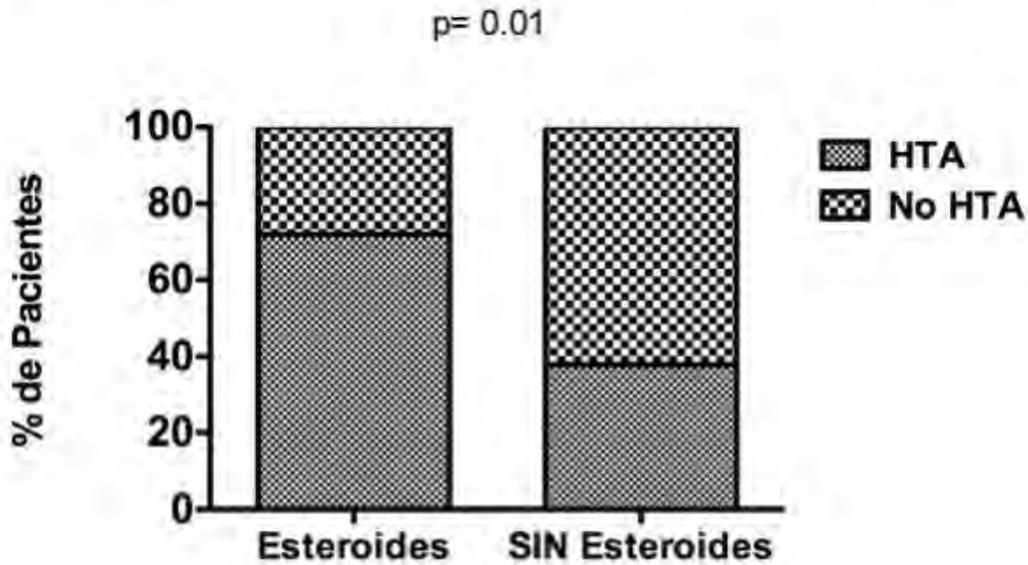


Figura 3. Prevalencia de hipertensión arterial a los 24 meses de trasplante



El valor de p por prueba de Fisher 31 pacientes del brazo de esteroides tenía HTA a los 2 años (72%) mientras que tan solo 10 niños del brazo libre de esteroides (38%)

DISCUSION

En el presente estudio encontramos resultados similares a lo reportado en Estados Unidos, los paciente libres de esteroides tuvieron mejor crecimiento y menor prevalencia de hipertensión.

El esquema sin esteroides puede condicionar un aumento no significativo en el número de rechazos agudos, y consideramos el esquema sin esteroides debe evitarse en pacientes que reciben órgano de donante fallecido ya que en nuestro país no se asignan por histocompatibilidad HLA., La velocidad de filtración glomerular a los 24 meses fue similar en los dos grupos.

El mayor retraso de crecimiento es visto en niños con esquema de esteroides, en el inicio de la pubertad. Con una reducción en el grado y duración de la recuperación del crecimiento , ellos pueden perder su potencial de crecimiento irreversiblemente.

La ganancia de estatura después del trasplante no siempre es suficiente, y no siempre se logra una estatura óptima adulta, por ello algunos grupos recomiendan el uso de hormona de crecimiento en el post-trasplante. (16)

Los pacientes de ambos grupos ganaron peso en forma significativa, esta ganancia de peso puede estar relacionada con la liberación de alimentos en la dieta, la recuperación de la función renal, y a cambios en la microbiota intestinal favorecidos por el tratamiento inmunosupresor

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con tratamiento libre de esteroides tienen mejor crecimiento que aquellos que reciben esteroide como parte de la inmunosupresión habitual
2. Ambos grupos ganan peso en forma significativa
3. La tasa de filtración glomerular es similar en ambos grupos a los 24 meses
4. Los pacientes tratados con esteroide tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial a los dos años post-trasplante

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPA	DURACION	ACTIVIDAD
1. Planeación	4 semana	Recabar la información general del proyecto
2. Elaboración de proyecto de investigación	8 semanas	Revisión bibliográfica del tema escogido
3. Captura de pacientes	1 año	Identificación de pacientes y toma de muestras
4. Procesamiento de muestras	2 semanas	Realización de biomarcador urinario
5. Análisis de resultados	4 semanas	Recolección y análisis estadístico de datos
6. Redacción de tesis	3 semanas	Realización de discusión y conclusiones del estudio
7. Preliminar	2 semanas	Presentación de avances a laboratorio de investigación
8. Finalización de tesis	2 semanas	Elaboración del proyecto final de tesis

BIBLIOGRAFIA

1. Webster, Angela C.;Nagler,Evi V.;Morton,Rachael.; Masson Philip, Chronic Kidney Disease, The Lancet 2017 March Vol 389:1238-1252
2. Becherucci Francesca, Roperto Rosa Maria.; Materassi Marco.; Romagnani Paola. Chronic Kidney disease in children Clin Kidney J 2016 Vol.9 (4) 583-591
3. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation from conservative to pharmacological strategies Pediatr Nephrol July 2006; 21(7): 903-909
4. Janjua, HS; Mahan, J D. The role and future challenges for recombinant growth hormone therapy to promote growth in children after renal transplantation. Clinical Transplantation. Denmark, 25, 51 E 469-E 474, Sept 2011
5. Harambat J. Van Straten K J, Kim J J, Tizard E J. Epidemiology of chronic kidney diseases in children Pediatr Nephrol 2012 mar, 27 (3) 363-73
6. Quist E, Marttinen E, Hombres C, et al. Growth after renal transplantation in infancy or early childhood. Pediatr Nephrol Jun 2002, 17 (6) 438-443
7. Pediatr Nephrol Editors Holliday Malcom A. Barrat T. Martin, Avner Ellis D. Endocrine, Metabolic and Growth Disorders. Third edition.
8. Lindheimer Emmanuel D,, Katz A. Pathogenesis of endocrine abnormalities in uremia Endocr Rev 1980, 1:28-44
9. Talbot J A, Rodger RSC, Robertson WR, Pulsatile bioactive luteinising hormone secretion in men with chronic renal failure and following renal transplantation Nephron 1990, 56.66-72

10. Lim VS, Fang VS, Katz AL, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. J Clin Invest 1977,60:522-534
11. Merrill J P, Murray J E, Harrison J H, Guild WR 1956 Successful Homo transplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc 160:277-282
12. Hogg R J, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz G J, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz A T, Eknoyan G, Levey AS, 2003 National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification Pediatrics 111:1416-1421
13. Ardissino G, Daccó V, Testa S, Bounado R, Claris –Apianni A, Taioli E, marra G, Edefonti A, Sereni F, Italkid Project (2003) Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid Project. Pediatrics 111:e382-e387
14. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, Fine R (1998) Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Nephrol 12:328-337
15. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. Pediatric Nephrology July 2009, 24(7) 1297-1306
16. Englund M, Tyden G, Wikstad I, Berg U. Growth Impairment at renal transplantation a determinant of growth and final height. Pediatric Transplantation. Jun 2003, 7 (3): 192-199
17. Gulati S, Mittal S, Sharma RK, Gupta A (1999) Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children. Pediatr Nephrol 13:594-596

18. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-637
19. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS, (2003) National Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 111:1416-1421
20. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2008) 2008 Annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD
21. Al-Eisa A, Naseef M, Al Hamad N, Pinto R, Al Shimeri N, Tahmaz M (2005) Chronic renal failure in Kuwait children: an eight-year experience. *Pediatr Nephrol* 11:438-442
22. Bek K, Aman S, Bilge I, Topaglu R, Caliskan S, Peru H, Cengiz N, Soylemezoglu O (2009) Chronic Kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 24: 797-806
23. Hamed RM (2002) The spectrum of chronic renal failure among Jordanian children. *J Nephrol* 15:140-144
24. Gulati S, Mittal S, Sharma RK, Gupta A (1999) Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children *Pediatr Nephrol* 13: 594-596
25. Ali el-TM, Abdelraheem MB, Mohamed RM, Hassan EG, Watson AR (2009) Chronic renal failure in Sudanese children: aetiology and outcomes. *Pediatr Nephrol* 24:349-353

26. US renal Data System, USRDS (2010) Annual data report: atlas of chronic kidney disease an end-stage renal disease in the United States, National Institutes of HEALTH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD
27. Mc Taggart S, Mc Donald S, Henning P, Dent H (2009) Paediatric Report . ANZDATA Registry Report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Adelaide, South Australia
28. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H, Japanese Society for Pediatric Nephrology (2002) The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 17:456-461
29. Orr NI, McDonald SP, McTaggart S, Henning P, Craig JC (2009) Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand. *Pediatr Nephrol.* 24:1719-1726
30. Hogg RJ, (2009) Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:509-515
31. Murakami M Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y (2005) Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl* (94):S23-S27
32. Cho BS, Kim SD (2007) School urinalysis screening in Korea *Nephrology (Carlton)* 12:S3-S7
33. Committee on Practice and Ambulatory Medicine (2000) Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics* 105:645-646
34. Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Bright Futures Steering Committee (2007) Recommendations for preventive pediatric health care *Pediatrics* 120:1376

35. Esbjömer E, Berg U, Hansson S (1997) Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 11:328-442

Esbjörner E, Aronson S, Berg U, Linne T (1990) Children with chronic renal failure