

LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

AIRG
España

Un libro para los pacientes y sus familias



www.airg-e.org

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

Un libro para los pacientes y sus familias

*Para los pacientes que no residan en España
deberán realizarse las modificaciones necesarias
por parte de sus médicos especialistas.*

Puede solicitar este libro a la siguiente dirección:

Asociación AIRG-E

Tel. 690302872

info@airg-e.org

O bien en la página web:

www.airg-e.org

Título original: *La Polykystose Rénale Autosomique Récessive*

©AIRG-France

Traducción de la edición francesa: Susana Carvajal Arjona

Primera edición en castellano, febrero 2022

©AIRG-E. Asociación para la información y la investigación de
las enfermedades renales genéticas

Impresión Offset Derra. Badalona (Barcelona)

Depósito legal: B-4991-2022

ISBN: 978-84-09-38631-4

PRESENTACIÓN

El interés y el objetivo de este libro es informar y apoyar mejor a los padres de niños con enfermedad renal Poliquística Autosómica Recesiva (abreviada PQRAR en el presente libro) y a los propios niños a lo largo de su crecimiento.

Detalla los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias en los riñones, el hígado y en todo el organismo; explica las características de su transmisión hereditaria e intenta precisar los mecanismos que contribuyen a la formación de lesiones.

Destinado a padres y pacientes, este libro intenta proporcionarles información clara y fiel sobre la PQRAR. En resumen, pautas útiles:

- para vivir con la enfermedad y desarrollar planes para el futuro a pesar de las dificultades;
- para facilitar el diálogo entre los padres, los propios niños y los médicos interlocutores; dado que algunas manifestaciones de la enfermedad son desconcertantes, o representan el origen de una verdadera desventaja o limitación: ¿cómo enfrentar estas limitaciones juntos?

La redacción de este libro intentó abarcar dos dificultades: la complejidad y la simplificación. A pesar de la voluntad de ofrecer una escritura desprovista de términos demasiado especializados para lectores no familiarizados con la biología y la medicina, el lector podrá encontrar difícil la lectura de algunos capítulos*. En ese caso, no debe dudar en saltarse algunas páginas demasiado técnico-médicas si lo considera necesario, para abordar directamente sus inquietudes: tampoco es necesario leer los capítulos en el orden en que se presentan. Otros lectores, al contrario, podrían lamentar la simplificación de hechos médicos o científicos complejos: este libro no es un tratado médico ni un artículo científico. Por ello, no debe dudar en dialogar con sus médicos para clarificar lo que considere necesario.

Aquí encontrará palabras de los redactores: médicos o genetistas de diferentes ámbitos, involucrados a largo plazo en la medicina para niños o adultos que tienen en común una larga experiencia en el cuidado de pacientes con PQRAR. Su preocupación conjunta ha sido la de proporcionar un material capaz de contribuir a una gestión óptima de la PQRAR.

* Muchos de los términos utilizados se explican en el Léxico al final del libro.

La AIRG-France (Asociación para la Información e Investigación en Enfermedades Genéticas Renales) solicitó esta edición del libro Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva y asegura su difusión. La AIRG-France lleva más de 20 años de actividad y compromiso en transmitir conocimientos y promover la solidaridad con los pacientes y para apoyar la investigación sobre las enfermedades renales genéticas. Os desea una buena lectura.

Los autores

CATHERINE BONAÏTI	Genética estructura de poblaciones humanas, Unidad Inserm 535. CHU - Hôpital Paul Brousse. Villejuif
DOMINIQUE CHAUVEAU	Nefrología de adultos. CHU - Rangueil. Toulouse
ERICK DENAMUR	UFR de medicina. Paris 7 Denis Diderot. Paris
MARIE-FRANCE GAGNADOUX	Nefrología pediátrica. CHU - Hôpital Necker- Enfants Malades. Paris
ODILE GORIA	Hepato-gastro-enterología. CHU - Hôpital Charles Nicolle Rouen
DALILA HABES	Hepatología pediátrica. CHU - Hôpital de Bicêtre. Le Kremlin Bicêtre
LAURENCE HEIDET	Centro de referencia Marhea (Enfermedades del niño y del adulto). CHU - Hôpital Necker - Enfants Malades. Paris
EMMANUEL JACQUEMIN	Hepatología pediátrica. CHU - Hôpital de Bicêtre. Le Kremlin Bicêtre
MICHELINE LEVY	Micheline Levy
CHANTAL LOIRAT	Nefrología. CHU - Hôpital Robert Debré. Paris
CAROLINE ROUSSET-RIVIERE	Pediatría multidisciplinar. CHU - Hôpital La Timone enfants. Marseille
MICHEL TSIMARATOS	Pediatría multidisciplinar. CHU - Hôpital La Timone enfants. Marseille

Igualmente han participado en la redacción

JEAN-LUC ANDRE	Nefrología. CHU - Hôpital d'enfants de Brabois. Vandœuvre les Nancy
MARIE-CECILE AUBRY	Ginecología-obstetricia. Medicina de la reproducción. CHU - Hôpital Antoine Béchère. Clamart

GUILLAUME BOBBRIE	Medicina vascular e hipertensión arterial. CHU Hôpital Européen Georges Pompidou. Paris
RAJA BRAUNER	Endocrinología pediátrica. CHU - Hôpital de Bicêtre, le Kremlin Bicêtre
FADI FAKHOURI	Nefrología e inmunología. CHU de Nantes
MARIE-CLAIRE GUBLER	Unidad 574 Inserm. CHU - Hôpital Necker Enfants Malades. Paris
MERAL GUNAY-AGUN	Medical Genetics Branch, National Human Genome. Research Institute. Bethesda, Estados Unidos
LAURENCE MICHEL-CALEMARD	Endocrinología Molecular y Enfermedades Raras. Centre de Biologie et Pathologie Est. Groupement Hospitalier Est. Bron

Coordinación: Micheline Lévy

Revisión y actualización de la edición de AIRG-E:

DRA. GEMA ARICETA	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
DRA. LEIRE MADARIAGA	Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia
DRA. LAIA SANS	Hospital del Mar, Barcelona
DRA. ROSER TORRA	Fundació Puigvert, Barcelona

SUMARIO

¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA?	9
Características anatómicas	
ALGUNOS CONCEPTOS CLAVE DE GENÉTICA	11
Los pilares de la información genética	
Transmisión de enfermedades en las familias	
LOS RIÑONES SANOS	23
Algunos conceptos clave	
El desarrollo normal de los riñones	
Aspectos ecográficos durante el embarazo	
EL HÍGADO NORMAL	31
Algunos conceptos clave	
Desarrollo normal de los conductos biliares intrahepáticos	
Aspectos ecográficos durante el embarazo	
¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA (continuación)?	37
AFECTACIÓN RENAL	43
Anomalías de los riñones	
Aspectos ecográficos durante el embarazo	
Formas de PQRAR incompatibles con la vida	
Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante	
Formas de PQRAR de diagnóstico tardío	
MANEJO, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL	51
Formas de PQRAR incompatibles con la vida	
Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante	
Formas comunes de PQRAR en el niño	

DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL	72
Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante	
Formas comunes de PQRAR en el niño	
LA AFECTACIÓN HEPÁTICA	88
Las anomalías del hígado	
La enfermedad hepática	
MANEJO, CONTROL Y TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA. TRASPLANTE HEPÁTICO	93
La enfermedad renal es conocida	
La enfermedad hepática está reconocida	
Trasplante hepático	
POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA EN ADULTOS	101
La enfermedad renal	
La enfermedad hepática	
El embarazo	
RIÑONES GRANDES HIPERECOGÉNICOS AISLADOS	110
GEN Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO	113
Gen, proteína y mutaciones	
El diagnóstico genético molecular	
LA INVESTIGACIÓN	118
Investigación básica. Herramientas	
Investigación clínica. Herramientas	
Etapas fundadoras de la investigación sobre la PQRAR	
Próximas etapas	
Perspectivas farmacológicas	
Investigación clínica. Resultados y perspectivas	
LÉXICO	135

¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA?

La Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva (abreviada PQRAR en el presente libro) es una enfermedad rara. Se define por su transmisión en familias y sus características anatómicas.

- La PQRAR afecta tanto a niños como a niñas.
- En una familia, un niño (a veces varios) está (están) afectado (s).
- Los padres y abuelos son sanos: la enfermedad no se trasmite de una generación a otra.

Estos hallazgos corresponden a un modo de transmisión familiar denominado «autosómico recesivo».

Características anatómicas

La PQRAR incluye anomalías tanto en los riñones como en el hígado de modo constante. Por lo tanto, no se trata solo de una enfermedad renal, sino también de una enfermedad renal y hepática.

Las anomalías son causadas por alteraciones en el desarrollo de los riñones y el hígado durante la vida fetal.

Aunque las anomalías renales y hepáticas siempre están presentes al nacer, las manifestaciones clínicas resultantes tienen lugar a diferentes edades según el paciente. En la gran mayoría de los casos, las anomalías renales son graves ya en la vida fetal; la enfermedad renal crónica (ERC) domina el cuadro clínico. Pero muchas veces no aparecen hasta más tarde, en la infancia, a veces incluso en la edad adulta. Las anomalías hepáticas, por otro lado, no causan manifestaciones clínicas hasta más tarde, en la infancia o la edad adulta. Rara vez predomina el daño hepático.

No existe una correlación entre la afectación renal y la afectación hepática:

- las edades de las primeras manifestaciones clínicas son independientes entre sí;
- la progresión de la afectación es independiente la una de la otra.

ALGUNOS CONCEPTOS CLAVE DE GENÉTICA

La primera célula de un embrión contiene toda la información genética que le permitirá fabricar los componentes básicos que el cuerpo necesitará durante toda la vida. Esta célula se multiplicará para dar origen a los varios miles de millones de células que componen el ser humano y que son genéticamente idénticas. En cada célula, el material que transporta la información genética se presenta en forma de cromosomas, filamentos que se pueden ver al microscopio.

Los pilares de la información genética

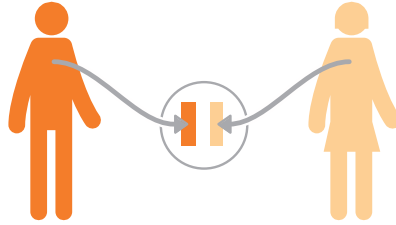
LOS CROMOSOMAS

Los diferentes cromosomas

Todas las células de un organismo humano, excepto las células reproductoras que también se denominan gametos (óvulos en mujeres, espermatozoides en hombres), contienen en su núcleo el mismo material genético, es decir 46 cromosomas divididos en 23 pares. Estos 23 pares de cromosomas difieren entre sí en tamaño y estructura.

Hay 22 pares de cromosomas (clasificados del 1 al 22 según su tamaño decreciente), llamados autosomas e idénticos en ambos sexos. El par 23 está formado por dos cromosomas denominados cromosomas sexuales. Son esenciales para determinar el sexo y son diferentes en hombres y mujeres. En las mujeres, el par 23 está formado por dos cromosomas X, uno del padre y otro de la madre. En los hombres, el par 23 está formado por un cromosoma X de la madre y un cromosoma diferente, el cromosoma Y, del padre.

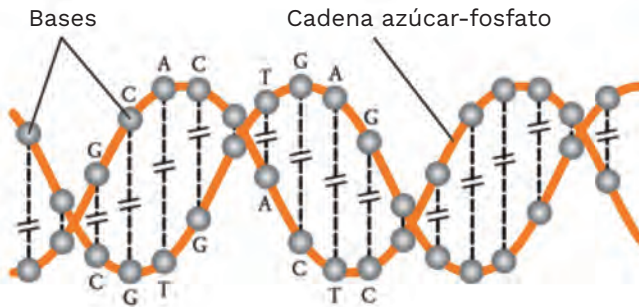
Los núcleos de las células reproductoras son los únicos en el cuerpo que tienen solo una copia de cada par de cromosomas: contienen 23 cromosomas. El óvulo fertilizado, resultado de la unión del óvulo y el espermatozoides, contiene el material genético de ambos progenitores: dos copias de 23 cromosomas.



Cada par de cromosomas se formará al azar a partir de una copia de un cromosoma heredado del padre y una copia de un cromosoma heredado de la madre.

¿Cómo está formado un cromosoma?

El ácido desoxirribonucleico, abreviado ADN es el componente principal de los cromosomas. El ADN es una molécula muy grande formada por diferentes elementos químicos (azúcares y fosfatos) a los que se conectan elementos nitrogenados, llamados bases. La molécula de ADN tiene la misma estructura en todos los seres vivos. La unión de un azúcar, un fosfato y una base se llama nucleótido. Hay cuatro bases que entran en la constitución del ADN y se suceden en un orden preciso. Estos son adenina, timina, citosina, guanina, designados por sus iniciales A, T, C y G. Las bases tienen la propiedad de asociarse en pares: adenina con timina, citosina con guanina.



El ADN está compuesto por dos cadenas enfrentadas y enrolladas en forma de hélice. Las barras helicoidales están formadas por asociaciones de dos por dos de bases nitrogenadas. El esqueleto de fosfato y azúcar es constante.

LOS GENES

¿Qué es un gen?

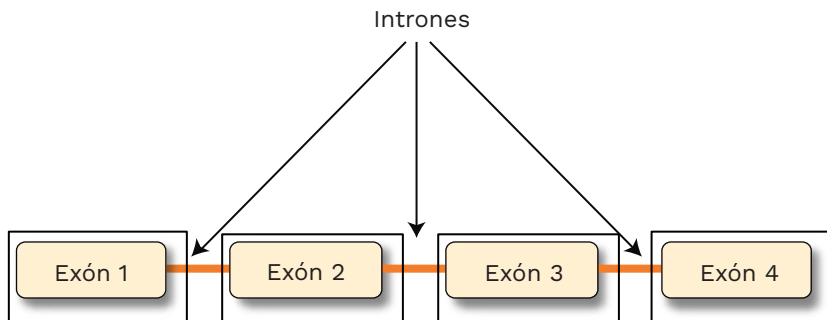
El gen es la unidad básica de la composición genética de todos los seres vivos. El conjunto de genes determina tanto las características comunes a todos los miembros de una especie como las características específicas de cada individuo. Hasta la fecha, se estima que existen 30.000 genes diferentes en los seres humanos. Cada uno de ellos ocupa una ubicación particular (llamada locus) en un cromosoma determinado.

Cada gen lleva información, es decir, instrucciones que le permiten dirigir la producción de proteínas. Cada vez que una célula se divide, la información necesaria para formar la proteína se reproduce, es decir que cada una de las dos células contiene la información que se encontraba en la célula original.

El gen está formado por una pequeña parte de la molécula de ADN. La molécula de ADN puede verse como una sucesión de genes.

Cada gen, en sí mismo, está compuesto por:

- segmentos llamados exones, que son la parte codificante del gen y le permiten dirigir la producción de una proteína;
- separados por segmentos, llamados intrones, cuya función aún no se conoce bien.



En este ejemplo, el gen comprende solo cuatro exones.
Pero muchos genes contienen decenas de exones.

¿Cómo se transmiten los genes?

Los genes son transmitidos por células reproductoras (óvulos o espermatozoides) de una generación a otra. Debido a que los cromosomas van en pares, cada individuo tiene dos copias de cada gen en un par de cromosomas determinado: uno se hereda de la madre y el otro del padre.

LAS PROTEÍNAS, LOS FRUTOS DE LOS GENES

¿Qué es una proteína?

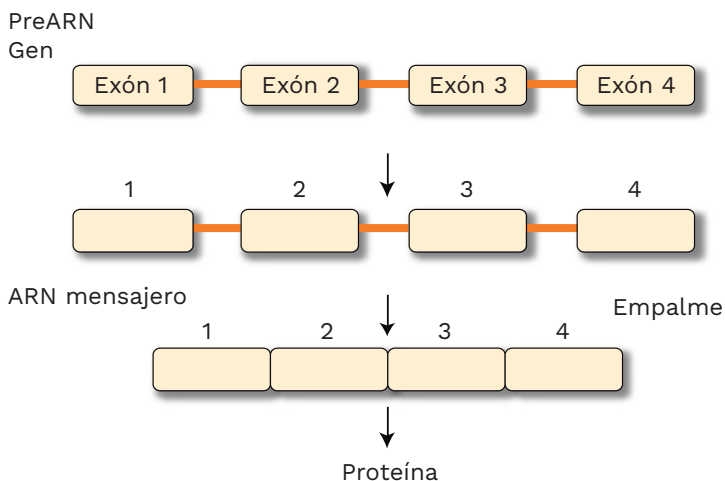
Las proteínas pueden considerarse como las «obreras» de las células: esenciales para su estructura, desarrollo y funcionamiento. Cada proteína se produce en un momento específico de la evolución de un individuo, en una cantidad específica, y cada una realiza una función específica en una célula o en el cuerpo. Además, diferentes proteínas reaccionan entre sí y estas interacciones cambian a lo largo de la vida.

¿Cómo está constituida una proteína?

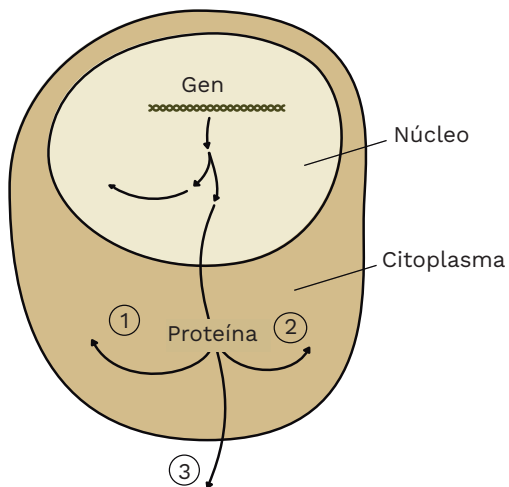
Cada proteína está formada por una secuencia de aminoácidos que se suceden en un orden específico para que la proteína realice su función normal en el cuerpo.

¿Cómo se lleva a cabo «la fabricación» de la proteína?

El gen, presente en el núcleo de la célula, rige la producción de la proteína en el citoplasma de la célula. Es un proceso extremadamente complejo, que se desarrolla en varias etapas y se regula en varios niveles.



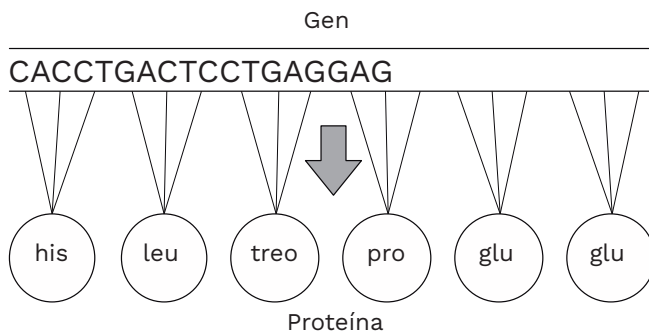
La célula primero hace una copia del gen, llamado pre-ARN. Esta primera copia no es definitiva. Esto se debe a que contiene información que no es necesaria para producir la proteína final. Por tanto, se corta y se pega para eliminar todas las partes que no son necesarias para el mensaje final. Este proceso de cortar y volver a unir se llama empalme. Una vez obtenida la copia final, el ARN mensajero abandona el núcleo y pasa al citoplasma donde se forma la proteína por decodificación del ARN.



La «fabricación» de la proteína dirigida por el gen pasa por muchas etapas. En el citoplasma, la proteína puede almacenarse (situación nº 1), degradarse (situación nº 2), ser exportada de la célula (situación nº 3).

Código genético

Se ha descifrado el conjunto de reglas de correspondencia que permiten que el mensaje genético sea traducido por una célula. Dentro de un gen, lo que constituye la información genética es la sucesión ordenada de nucleótidos, o secuencia. Los genetistas conocen que a cada secuencia de tres bases consecutivas corresponde un aminoácido determinado y solo uno de los veinte aminoácidos utilizados para construir proteínas. Es este «código genético» el que permite convertir / traducir los mensajes presentes en el genoma, en proteínas con funciones muy específicas.



Vemos aquí la correspondencia normal entre tres bases y su aminoácido (las tres letras en minúscula corresponden respectivamente a Histidina, Leucina, Treonina, Prolina, Ácido glutámico, Ácido glutámico).

LA VARIABILIDAD DEL ADN

Las variantes

La molécula de ADN no es la misma de una persona a otra. Presenta en toda su longitud, ya sea a nivel de genes o entre genes, un gran número de variaciones normales que se encuentran en la población general, y que se denominan «variantes». Estas variaciones son responsables de la variabilidad genética en humanos que se observa entre individuos de la misma especie. Algunas de estas variantes son muy comunes, otras son más raras. Algunas no tienen ningún efecto sobre la proteína producida por un gen que sigue siendo igual de eficaz. Otras pueden provocar ligeros cambios en las propiedades fisicoquímicas de la proteína.

Los alelos

Todos los genes muestran variaciones normales. Así es como cada gen puede existir en varias formas llamadas alelos¹. Tienen secuencias de nucleótidos muy similares. Los alelos del mismo gen realizan la misma función, pero es posible que no lo hagan de la misma manera. Se dice que los individuos que llevan el mismo alelo en un par de cromosomas son homocigotos. Se dice que los individuos portadores de dos alelos diferentes son heterocigotos.

Las mutaciones

Una mutación es una modificación² del material hereditario. Este cambio puede afectar a toda una región de un cromosoma o puede afectar solo a una base.

Debemos distinguir:

- mutaciones útiles que permitan responder eficazmente a los ataques de organismos patógenos, como los virus; participan en la evolución de las especies;
- las denominadas mutaciones deletéreas, que provocan disfunción de la proteína o ausencia de la proteína; estas mutaciones pueden ser responsables de enfermedades hereditarias.

También debemos distinguir:

- Las mutaciones constitucionales que afectan el ADN de todas las células, incluidas las reproductoras. Son transmisibles a la descendencia del individuo según las leyes de la herencia³.
- Las denominadas mutaciones «somáticas» aparecen en unas pocas células, excepto en las reproductoras, y no son transmisibles a la descendencia.

1 Cítemos, por ejemplo, los tres alelos A, B y O del gen que determina los grupos sanguíneos A, B, O y AB. Pero el número de alelos puede ser mucho mayor, llegando a varias docenas. Uno de los genes del sistema HLA tiene más de 200 alelos identificados.

2 Algunas mutaciones son espontáneas; son errores que ocurren en los complejos procesos que rigen la copia de cromosomas durante las divisiones celulares. Otros son causados por otros agentes como radiación o tóxicos.

3 Estas leyes básicas de la herencia fueron establecidas por Gregor Mendel en 1865, de ahí el nombre de herencia mendeliana.

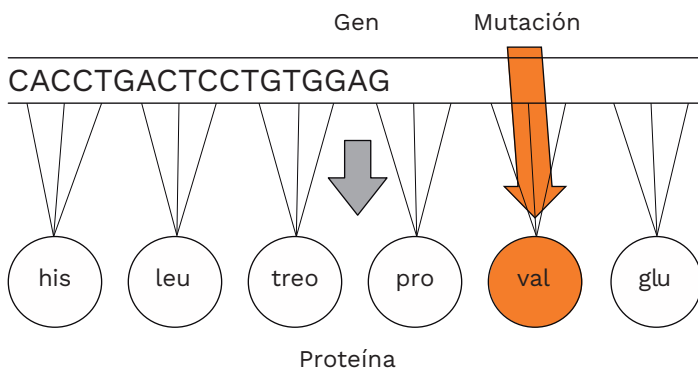
Estos cambios van desde el simple reemplazo de una base por otra hasta cambios que afectan a varios miles de bases (ya sea una ganancia o una pérdida).

Citamos por ejemplo los tres alelos A, B y O del gen determinante de los grupos sanguíneos A, B, O, y AB. A pesar de que el número de alelos sea pequeño, su impacto puede ser múltiple. En uno de los genes del sistema HLA se han identificado más de 200 alelos,

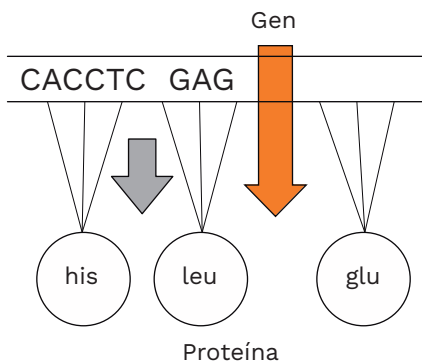
Algunas mutaciones son espontáneas, son la consecuencia de errores que tienen lugar durante el complejo proceso de copia de los cromosomas que acontece durante las divisiones celulares. Otros son provocados por agentes como las radiaciones o productos tóxicos.

La transmisión hereditaria sigue las leyes de transmisión genética establecidas por Gregor Mendel en 1865, de ahí que reciba la denominación de transmisión mendeliana.

Las variantes genéticas pueden ir desde la simple sustitución de una base por otra, a cambios que afectan a miles de bases, originando tanto el aumento como la pérdida de función del gen.



El cambio de una sola base, base G a base T, da como resultado la formación del aminoácido Valina en lugar de ácido Glutámico. Este cambio puede afectar o no, la función de la proteína.



La pérdida de varios nucleótidos da como resultado la formación de una proteína muy modificada, cuyo funcionamiento puede verse gravemente afectado.

Las mutaciones dañinas

Dependiendo de las características de la mutación y de su posición en el gen, la información proporcionada por este gen puede verse alterada, lo que puede conducir a:

- la producción de una proteína defectuosa que funciona mal;
- o la ausencia de esta proteína.

Tales alteraciones provocan anomalías en los procesos biológicos, alteraciones responsables de la aparición de una determinada enfermedad hereditaria.

Transmisión de enfermedades en las familias

El modo de transmisión de una enfermedad en una familia se deduce de la distribución de miembros sanos y enfermos. El árbol genealógico resume esta información y debe ser lo más precisa posible.

Los genetistas han descrito cuatro modos principales de transmisión. Se dice que la transmisión es autosómica cuando el gen en cuestión es transportado por un autosoma. Se dice que está relacionado con el sexo cuando el gen es transportado por el cromosoma X.

Los estudios en PQRAR en familias han demostrado que su transmisión es autosómica recesiva y que el gen implicado *PKHD1* está localizado en un autosoma, el cromosoma 6. Sin embargo, el diagnóstico de PQRAR es difícil y se puede confundir con otras enfermedades renales asociadas a una herencia familiar autosómica dominante.

LA TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA RECESIVA

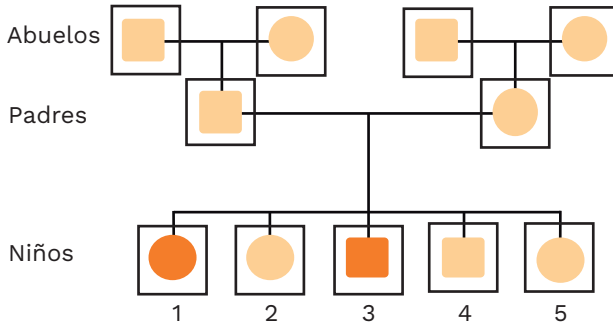
Una enfermedad se transmite por el modo autosómico recesivo:

- si el gen en cuestión es transportado por un autosoma (uno de los 22 cromosomas no sexuales);
- y si la enfermedad se manifiesta en una persona que ha heredado dos genes portadores de una mutación, uno del padre y otro de la madre. Se encuentran dos situaciones genéticas dependiendo de si el padre y la madre son portadores de:
 - la misma mutación,
 - diferentes mutaciones.

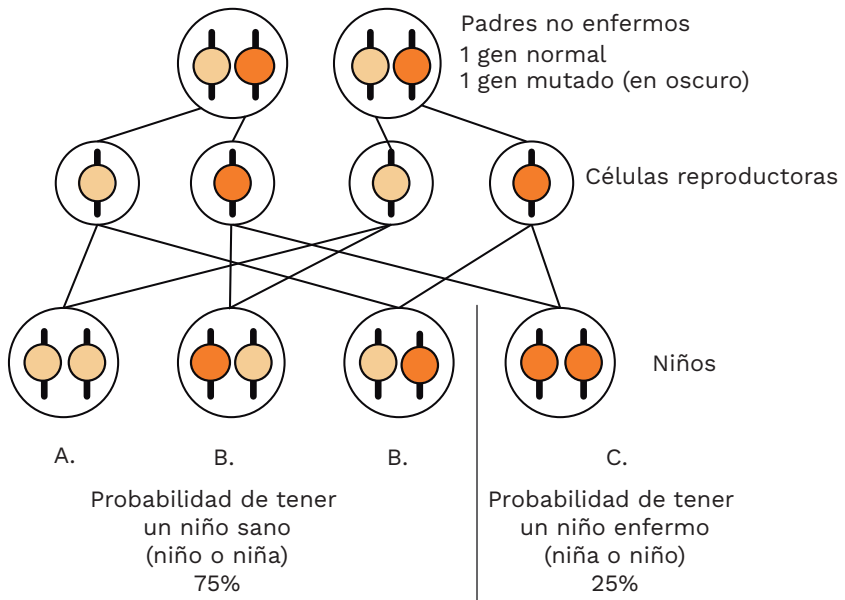
Características generales

- La enfermedad aparece en igual número tanto en niñas como niños.
- La enfermedad no se transmite de una generación a otra (padres y abuelos no enfermos), pero varios hijos de hermanos pueden heredar la enfermedad.

- Una persona afectada por la enfermedad nace de progenitores no enfermos, aunque ambos son portadores de un gen mutado.
- Por cada embarazo, el riesgo de que el niño herede la enfermedad es del 25%.



En un árbol genealógico, los hombres están representados por cuadrados y las mujeres por círculos. Los miembros afectados por la enfermedad aparecen en colores oscuros. En esta familia, los abuelos y los padres son sanos. La enfermedad apareció en dos niños: una niña (No. 1) y un niño (No. 3). Los otros tres niños son sanos. Los miembros enfermos se encuentran aquí en la misma línea que el resto de hermanos, lo que ofrece una distribución horizontal en el árbol genealógico.



Primera situación genética: la unión de padre/madre no enfermos, pero portadores de la misma mutación. Cada niño hereda aleatoriamente uno u otro de los cromosomas paternos y uno u otro de los cromosomas maternos.

Los niños A, que han recibido dos genes normales, son sanos. No transmitirán la enfermedad a sus hijos.

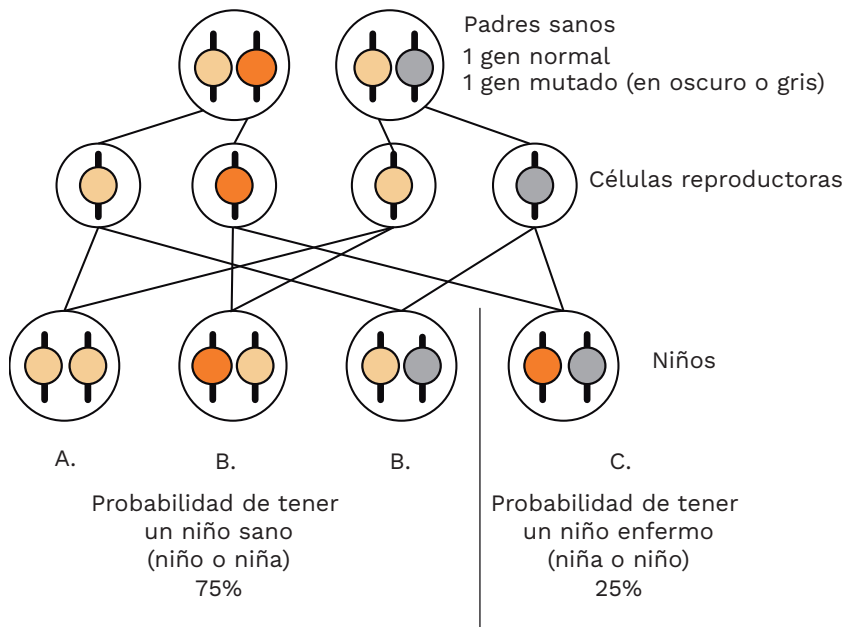
Los niños B, que han recibido un solo gen mutado, son sanos como sus padres.

La enfermedad aparece en niños C que, independientemente de su sexo, han recibido la misma mutación tanto de su padre como de su madre (se les llama homocigotos).

Particularidades de esta situación

La enfermedad es más común cuando los padres tienen un antepasado común. Esto se debe a que el padre y la madre tienen un mayor riesgo de haber recibido la misma mutación de este ancestro.

Segunda situación genética: La unión de padre/madre no enfermos pero portadores de mutaciones diferentes.



Los niños A, que han recibido dos genes normales, son sanos. No transmitirán la enfermedad a sus hijos.

Los niños B, que han recibido un solo gen mutado de su madre o de su padre (son heterocigotos), son sanos como sus padres.

La enfermedad aparece en niños C que, independientemente de su sexo, han recibido tanto una mutación de su padre como una mutación de su madre (se les llama heterocigotos compuestos).

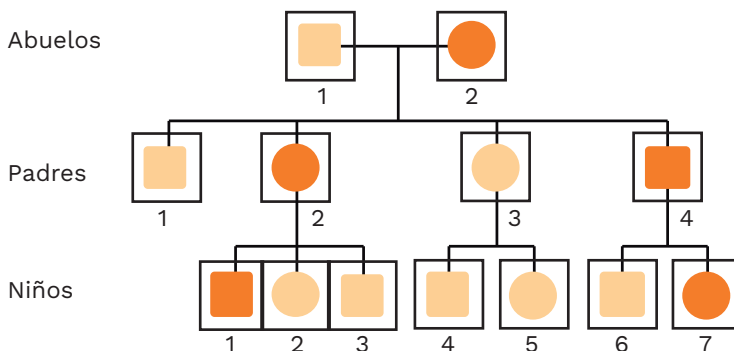
TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE

Una enfermedad se transmite de forma autosómica dominante:

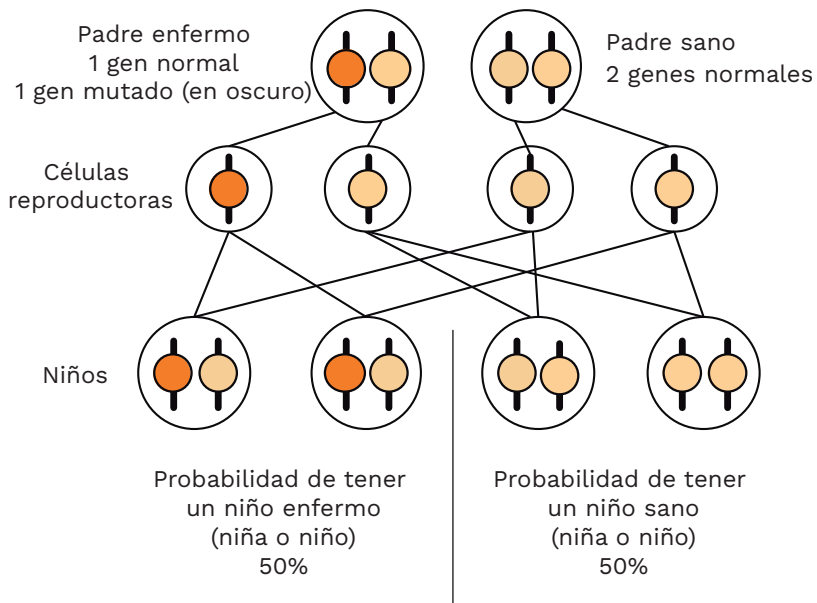
- si el gen en cuestión es transportado por un autosoma (uno de los 22 cromosomas no sexuales);
- y si la presencia de un solo gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste en una persona. El gen normal no compensa el efecto del gen mutado que «domina» al gen normal.

Características generales

- La enfermedad aparece en igual número tanto en niños como en niñas.
- Una persona afectada por la enfermedad tiene uno de sus dos progenitores afectado también (padre o madre).
- Por cada embarazo, el riesgo de que el niño herede la enfermedad es del 50%.
- Una persona que no tiene el gen mutado no puede «transmitir» la enfermedad a sus hijos.



En esta familia, cuatro personas se ven afectadas: el abuelo, dos de sus hijos (madre nº 2 y padre nº 4) y dos de los nietos (nº 1 y nº 7) pertenecientes a hermanos diferentes. Las personas enfermas se encuentran a lo largo de varias generaciones y su distribución parece vertical en el árbol genealógico.



Aquí está la unión de una persona no enferma con una persona enferma. Cada niño hereda aleatoriamente uno u otro de los cromosomas paternos y uno u otro de los cromosomas maternos.

De esta unión nacen niños, el 50 por ciento de los cuales, habiendo recibido dos genes normales, no heredan la enfermedad y el 50 por ciento, habiendo heredado el gen mutado, heredan la enfermedad. Estos porcentajes son estadísticos. Podemos observar en una familia determinada un porcentaje diferente. La casualidad puede significar que, en una familia de 3 hijos, por ejemplo, encontramos 0, o 1, o 2, o 3 niños enfermos.

¿Y los pacientes sin historia familiar?

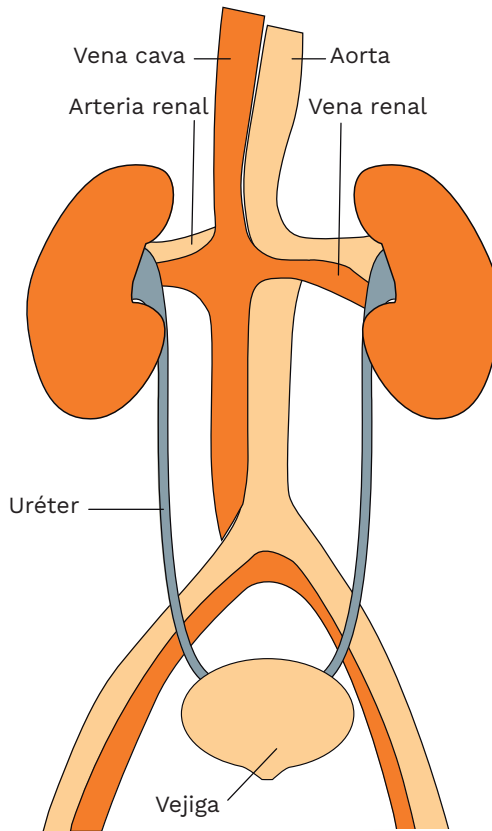
Algunas mutaciones son muy antiguas y la enfermedad se transmite durante generaciones en la familia.

En ocasiones, por el contrario, sucede que una persona enferma nace de padres sanos (lo que podría sugerir una herencia autosómica recesiva). Esta aparente excepción a las reglas se debe al hecho de que, en una de las células reproductoras de uno de los padres, durante la fecundación, se mutó el gen normal. Este fenómeno de nueva mutación se denomina mutación de novo o neomutación. En los descendientes de dicha persona enferma, encontramos las características habituales del modo de herencia autosómica dominante.

LOS RIÑONES SANOS

Algunos conceptos clave

Los riñones, normalmente dos en número y con forma de judía o habichuela, se encuentran a cada costado de la columna vertebral, en las regiones lumbares. Su función es filtrar sustancias en la sangre, reabsorber sustancias útiles y eliminar el agua y los desechos en la orina.



Los riñones son irrigados por las arterias renales (una para cada riñón) que salen de la aorta. La sangre filtrada pasa por las venas renales que desembocan en la vena cava inferior para incorporarse a la circulación general.

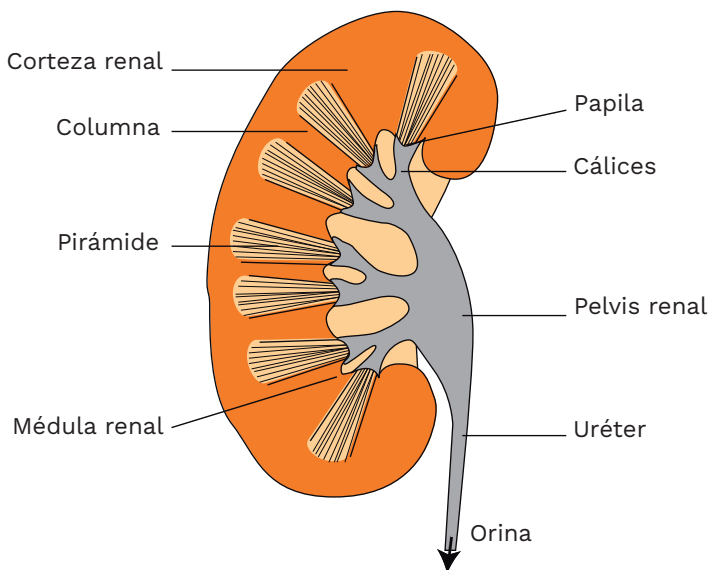
LOS VASOS SANGUÍNEOS Y LOS URÉTERES

Como cualquier órgano, los riñones disponen de arterias (arterias renales) que penetran y entran en los riñones y venas (venas renales) que salen de ellos.

La orina fluye hacia los uréteres, los conductos que conectan cada riñón con la vejiga. Luego se almacena en la vejiga antes de ser expulsada por la uretra durante la micción.

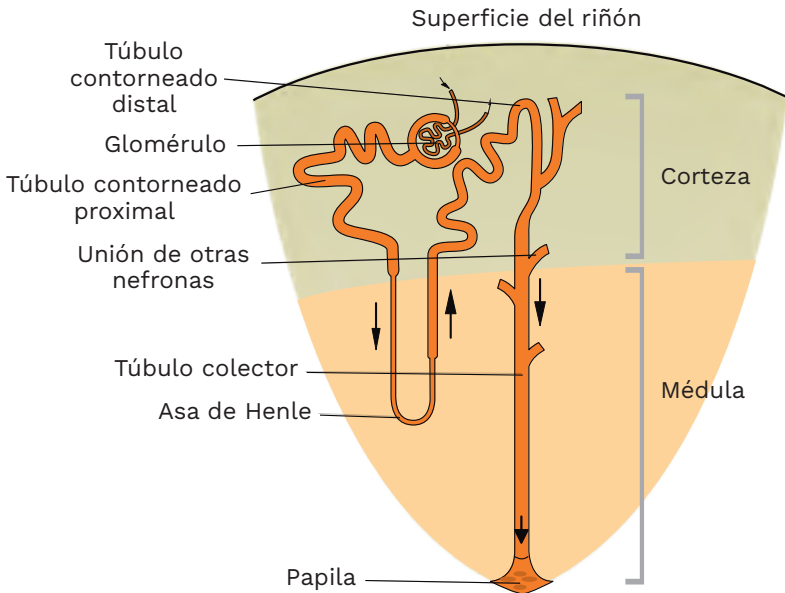
LA ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES

Cada riñón tiene una zona periférica, la corteza, y una zona interna, la médula. La orina sale por las aberturas de las papilas, se vierte en las cavidades, los cálices, que se juntan para formar la pelvis renal.



Esta sección del riñón muestra la corteza, ubicada en la periferia, que penetra en la parte interna del riñón, para formar las «columnas». Entre estas columnas están las «pirámides» de la médula; tienen un aspecto estriado debido a los conductos renales que las atraviesan. Las papilas, a través de las cuales sale la orina, se encuentran al final de las pirámides. La orina es recolectada por los cálices, se vierte en la pelvis renal y luego en el uréter.

Cada riñón está formado por un millón de pequeñas unidades funcionales llamadas nefronas. Estas nefronas están rodeadas por tejido «envolvente» (tejido intersticial) atravesado por vasos sanguíneos. Una nefrona normal comienza con un filtro, el glomérulo, a través del cual se forma la llamada orina primaria. Este desemboca en el túbulo, un canal largo y delgado formado por diferentes segmentos llamados sucesivamente el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal. Finalmente, como sugiere el nombre, el túbulo colector recoge la orina de varias nefronas para dirigirla a la papila. La orina así formada fluye hacia el cáliz.



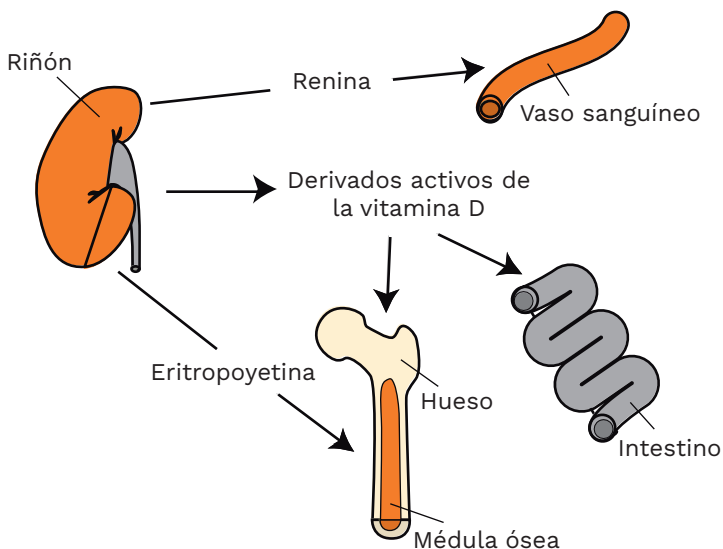
Este diagrama muestra la estructura de una sola nefrona. Los glomérulos se ubican en la corteza. Cada glomérulo está formado por un grupo de vasos sanguíneos. La sangre cargada de desechos penetra a través de una arteriola (arteriola aferente) y luego pasa a través de vasos sanguíneos finos o capilares. Los capilares se unen para formar una nueva arteriola (arteriola eferente) que transporta la sangre libre de desechos fuera del glomérulo.

Los túbulos, que siguen al glomérulo, recorren un largo camino, primero a través de la corteza, luego a través de la médula (donde adoptan una forma de horquilla), antes de regresar a la corteza y finalmente unirse a los túbulos colectores. La orina formada en el glomérulo pasa por los diferentes segmentos del túbulo para ser eliminada por la papila.

LA FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Los riñones realizan varias funciones vitales para el cuerpo.

- Eliminación de sustancias en la orina, en particular desechos tóxicos transportados por la sangre que el organismo necesita eliminar (principalmente urea, creatinina, ácido úrico).
- Mantenimiento del equilibrio del medio interno del organismo regulando las entradas y salidas de agua y elementos aportados en cantidades variables por los alimentos como sodio (la sal de los alimentos), calcio, fósforo, potasio, bicarbonato.
- Fabricación de tres hormonas:
 - eritropoyetina (EPO) esencial para estimular la formación de glóbulos rojos en la médula ósea;
 - renina que juega un papel esencial en la regulación de la presión arterial;
 - la forma activa de vitamina D (vitamina que evita el raquitismo óseo) que ayuda a absorber el calcio del intestino y fortalecer los huesos.



¿CÓMO FUNCIONAN LAS NEFRONAS NORMALES?

La orina se produce mediante dos operaciones sucesivas.

Primera etapa

Como muestra el diagrama de nefrona, son los glomérulos los que filtran continuamente la sangre para producir orina primitiva.

Segunda etapa

La orina primitiva pasa a través de los túbulos donde su composición (agua, sodio, potasio) cambia gradualmente para dar como resultado la formación de la orina final. Cada segmento de los túbulos realiza funciones específicas. El túbulo de recolección controla la reabsorción de agua según lo necesite el cuerpo.

El volumen de líquido filtrado por el glomérulo es de aproximadamente 150 litros por día para un adulto. A lo largo de su recorrido a través de los túbulos, se reabsorbe el 99% del volumen de la orina primitiva; el volumen de orina producido es de aproximadamente un litro por día.

Desarrollo normal de los riñones

El desarrollo de ambos riñones y del sistema urinario, es decir, los dos uréteres, la vejiga y la uretra, engloba una serie de procesos que se desarrollan durante el embarazo. Es un fenómeno largo y complejo⁴.

4 Esta complejidad explica la alta frecuencia de anomalías que afectan a los riñones y/o al sistema urinario.

DURANTE EL EMBARAZO

El desarrollo del riñón definitivo comienza en la quinta semana de embarazo y termina con el nacimiento.

Es causado por el encuentro de dos estructuras diferentes:

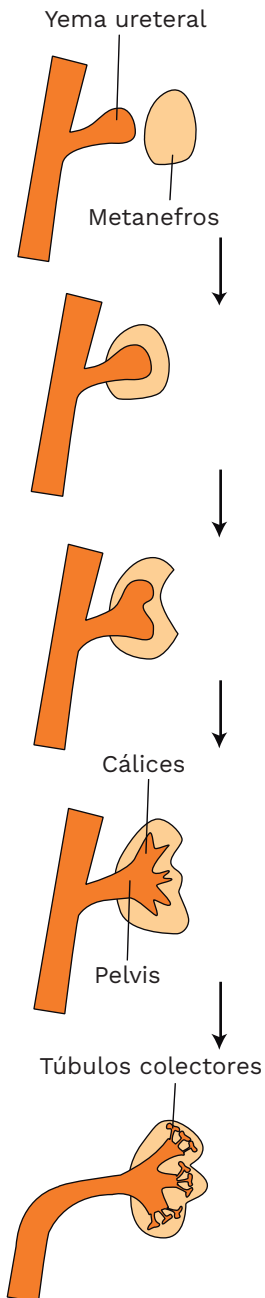
- por un lado, un grupo de células, llamadas metanefros;
- por otro lado, un divertículo, llamado yema ureteral, que penetra en el metanefros.

Después de entrar en contacto, las dos estructuras interactúan.

- Las células del metanefros se diferencian y proporcionan la mayor parte de las nefronas que producen la orina: el glomérulo, el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal. Aproximadamente un millón de nefronas aparecen gradualmente en cada riñón.
- La yema ureteral crece, se divide y da lugar al uréter, pelvis renal, cálices y túbulos colectores.
- Los túbulos colectores se abren por un lado en los cálices, se conectan a los extremos de los túbulos distales. Cada uno de ellos drena de 10 a 30.000 nefronas de orina.

Filtración glomerular y producción de orina

Comienzan tan pronto como se forman las primeras nefronas, es decir, alrededor de la décima semana de embarazo. Aunque es mínima al principio, la filtración glomerular aumenta gradualmente y la eliminación de orina se convierte, a partir de las 18 a 20 semanas, en la principal fuente de líquido amniótico.



El riñón fetal juega un papel importante en la producción y mantenimiento del líquido amniótico.

El líquido amniótico es un líquido claro y abundante en el que se baña el feto. Tiene múltiples funciones.

Su cantidad cambia durante el embarazo. Se necesita una cantidad normal de líquido amniótico para el correcto desarrollo de los pulmones. Su ausencia, denominada anamnios, o su reducción, denominada oligoamnios, es responsable del desarrollo deficiente de los pulmones, denominada hipoplasia pulmonar.

DESPUÉS DEL NACIMIENTO

Se detiene la formación de nefronas.

El tamaño de los riñones sigue aumentando: es el resultado de un aumento en el tamaño de las nefronas, no de un aumento en su número.

Aspectos ecográficos durante el embarazo

Las tres ecografías fetales realizadas de modo rutinario en España durante el embarazo, alrededor de las semanas 12, 22 y 32 de amenorrea, permiten evaluar el desarrollo normal de los riñones y del sistema urinario.

Estas sucesivas ecografías permiten evaluar la ecogenicidad o aspecto ecográfico de los diferentes órganos y su desarrollo.

Si existe una anomalía, la apariencia se puede denominar hipoecoica cuando la intensidad de los ecos devueltos por las diferentes estructuras de un órgano es menor de lo normal, o hiperecoica cuando la intensidad es mayor de lo normal.

¿QUÉ MUESTRAN ESTAS ECOGRAFÍAS?

Los riñones son visibles a partir de la semana 12. La estructura habitual de los riñones con columnas ecogénicas y pirámides menos ecogénicas⁵ se observa a partir de la ecografía de la semana 22.

La diferencia entre la corteza y la médula renal se vuelve más pronunciada con el paso de las semanas. La pelvis renal puede ser visible o virtual. Los uréteres normales, sin embargo, no son visibles, excepto a veces en su porción muy proximal.

5 Normalmente existe una diferencia entre la cortical y la médula: la ecogenicidad de la corteza es mayor que la de la médula que contiene los túbulos colectores.

¿Se miden los riñones?

De forma rutinaria, no se toman medidas renales.

En caso de duda sobre el tamaño, los riñones se miden en sus tres dimensiones, lo que permite calcular su volumen.

¿Y la vejiga?

La vejiga puede ser visible desde la semana 14 como una placa líquida; pero su falta de visualización no tiene ningún valor en esta etapa del embarazo.

La vejiga debe ser visible en la ecografía del segundo trimestre.

ATENCIÓN AL CÁLCULO DE LAS SEMANAS DE EMBARAZO

Los obstetras calculan las semanas de amenorrea (ausencia de menstruación) lo que significa que cuentan las semanas desde el primer día de la última menstruación (un dato fiable).

Los embriólogos calculan las semanas de embarazo, lo que significa que cuentan las semanas que han transcurrido desde el supuesto día de la fecundación, o el día 14 de la última regla (un cálculo teórico).

EL HÍGADO NORMAL

Algunos conceptos clave

El hígado es el órgano más grande y complejo (2,5% del peso corporal). Se ubica en la parte superior derecha del abdomen, casi completamente envuelto por las costillas que lo protegen.

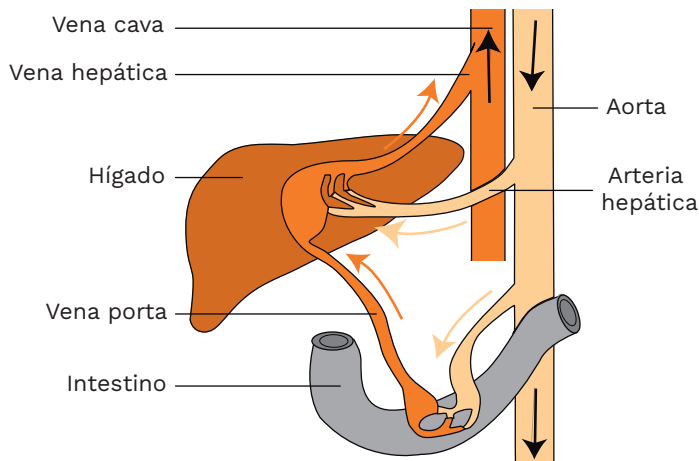
Está formado por dos lóbulos principales, los lóbulos derecho e izquierdo, y otros dos lóbulos pequeños. Cada lóbulo está dividido en segmentos.

La vesícula biliar, que tiene la forma de un pequeño saco, se encuentra debajo del hígado.

LOS VASOS SANGUÍNEOS

El hígado es uno de los órganos más vascularizados del cuerpo humano. Como cualquier órgano, tiene una arteria (la arteria hepática) que entra en el hígado y venas (las venas hepáticas) que salen de él. La arteria hepática proporciona el oxígeno necesario.

Pero, como peculiaridad única en el organismo, el hígado posee también una vena que lo atraviesa, la vena porta. Esta vena, que proviene del intestino y el estómago, suministra sustancias de estos órganos que se transformarán por su paso por el hígado.

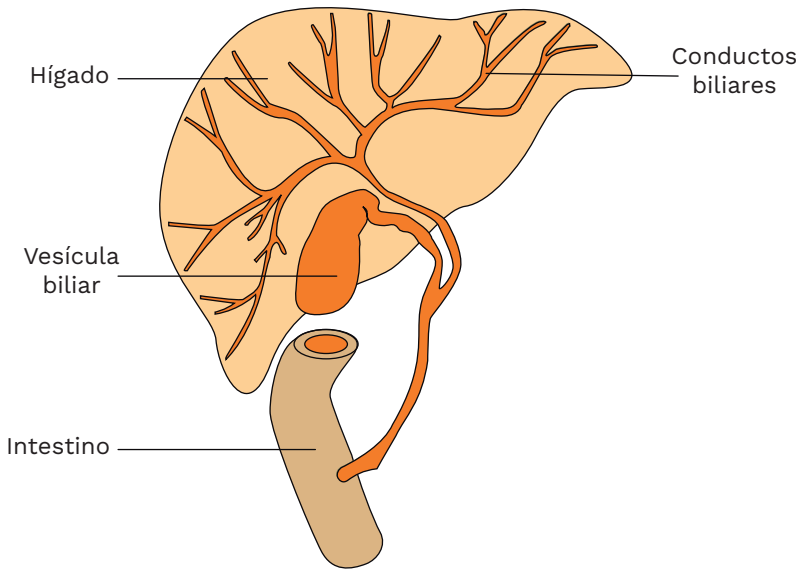


La vena porta entra en el hígado, y se divide en dos ramas, luego en múltiples ramificaciones que transportan la sangre hacia las células del hígado (los hepatocitos) para que sea modificada.

Posteriormente, las ramificaciones vasculares que pasan entre los hepatocitos, recuperan la sangre para conducirla a las venas hepáticas que devuelven la sangre a la vena cava, el corazón y la circulación general.

LOS CONDUCTOS BILIARES

Junto con los vasos sanguíneos, una gran cantidad de conductos biliares microscópicos que acumulan bilis continuamente atraviesan el hígado. Se comunican con conductos biliares más grandes que drenan el hígado. Parte de la bilis se almacena, en forma concentrada, en la vesícula biliar.



Los conductos biliares, de diferentes tamaños, primero microscópicos y luego más grandes, conducen la bilis fuera del hígado hacia el conducto hepático común, que más adelante se denomina conducto colédoco. Este conducto se abre hacia el duodeno (la parte superior del intestino) donde la bilis ayuda a la digestión de los alimentos. La vesícula biliar está conectada al conducto biliar común por el conducto cístico.

LA ESTRUCTURA DEL HÍGADO

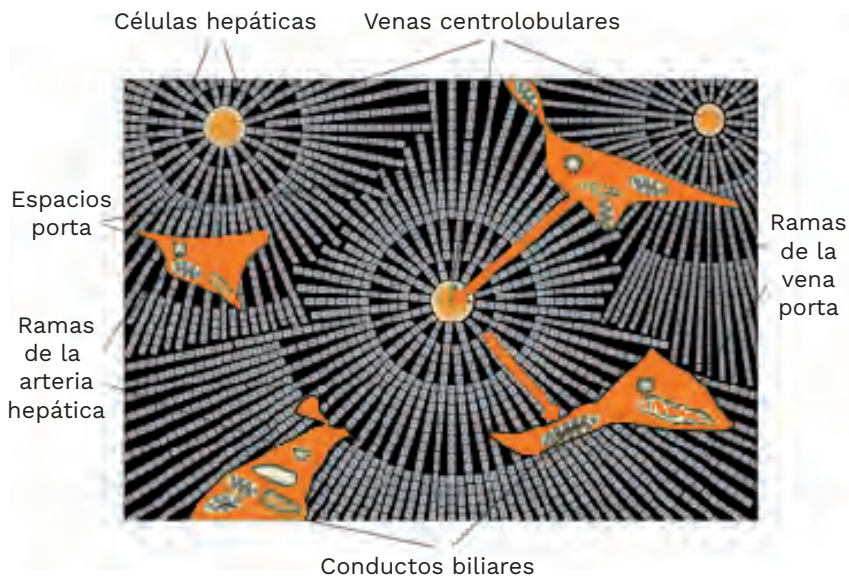
El hígado está formado por varios lóbulos que contienen millones de unidades funcionales celulares o hepatocitos, dispuestos como los ladrillos de una pared.

Entre los lóbulos circulan vasos sanguíneos y conductos biliares.

- En el centro de cada lóbulo, una vena (la vena centrolobulillar) recoge la sangre que sale del lóbulo.
- Cada lóbulo está limitado en la periferia por 4 a 5 espacios, los espacios porta.

Los espacios porta están ocupados por un tejido de soporte fibroso que engloba 3 elementos: las venas de la vena porta, las arterias de la arteria hepática y los conductos biliares.

Los hepatocitos constituyen la mayor parte del hígado y están dispuestos en láminas en forma de rayos desde cada espacio porta hasta las venas centrales. Los conductos biliares están revestidos por células epiteliales llamadas colangiocitos.



En este diagrama, se representan varios lóbulos hepáticos. Se pueden observar cuatro espacios porta en la periferia del lóbulo central. Las dos flechas representan un capilar sanguíneo y un conducto biliar. La sangre de las ramas de la vena porta y las arterias hepáticas circula desde un espacio-porta a la vena centrolobulillar (flecha superior). La bilis, producida en los hepatocitos, se drena en dirección opuesta a la sangre y se elimina a través de los conductos biliares (flecha inferior).

LAS FUNCIONES DEL HÍGADO

El hígado se encuentra entre el tubo digestivo y el resto del cuerpo.

La sangre de la vena porta, cargada de muchas sustancias de la digestión o de la actividad de los órganos digestivos, llega al hígado. Allí se transforma mediante enzimas específicas. El hígado, que parece un gran filtro, controla el metabolismo de las moléculas que absorbe el intestino para adaptarlo a las necesidades de otros órganos. Para asegurar esta función, toda la sangre del tubo digestivo debe ser drenada por el sistema porta (vena porta) que proporciona el 75% del flujo sanguíneo hepático, mientras que la sangre arterial oxigenada llega por la arteria hepática y representa el 25% del flujo de sangre.

El hígado tiene varias funciones vitales para el cuerpo:

- Secreción biliar y síntesis de los componentes presentes en la bilis (que intervienen en la digestión de las grasas).
- Síntesis de muchas proteínas sanguíneas.
- Uso de azúcares aportados por la sangre que se transforman en glucógeno (es una cadena larga de carbohidratos, unidos entre sí) y se almacenan en los hepatocitos. El glucógeno actúa como reserva: según las necesidades del organismo, el hígado vuelve a convertir el glucógeno en glucosa y lo libera en el torrente sanguíneo.
- Uso de lípidos (sustancias grasas como el colesterol, etc.) suministrados por la sangre. Se transforman en triglicéridos y se almacenan en los hepatocitos: según sea necesario, estos triglicéridos pueden transformarse de nuevo y ser utilizados por el cuerpo.
- Almacenamiento de vitamina B12 (que juega un papel importante en la maduración de los glóbulos rojos) y hierro.
- Neutralización de sustancias tóxicas. Algunas sustancias que llegan al hígado son tóxicas para el organismo. La función del hígado es descomponer estas sustancias en productos no tóxicos, que se eliminarán en la bilis o en la orina. Así, el amoníaco producido por el tubo digestivo, llevado al hígado por la vena porta, se transforma en urea, luego se transporta al riñón y se elimina por la orina.
- Procesamiento y eliminación de medicamentos por vía oral.

El desarrollo normal de los conductos biliares intrahepáticos

El hígado se forma durante la cuarta semana de embarazo a partir de un pequeño brote de células que se diferencian en células hepáticas por un lado y colangiocitos que recubren los conductos biliares por el otro. Durante varias semanas, los vasos sanguíneos entran en él, pero hasta el final del segundo mes, no hay conductos biliares dentro del hígado.

La diferenciación de los conductos biliares dentro del hígado se produce a partir de las células embrionarias que rodean las ramificaciones de la vena porta. Esta capa de células, duplicada en algunos segmentos, da como resultado la creación de un cilindro real, llamado «placa ductal», alrededor de cada rama de la vena porta.

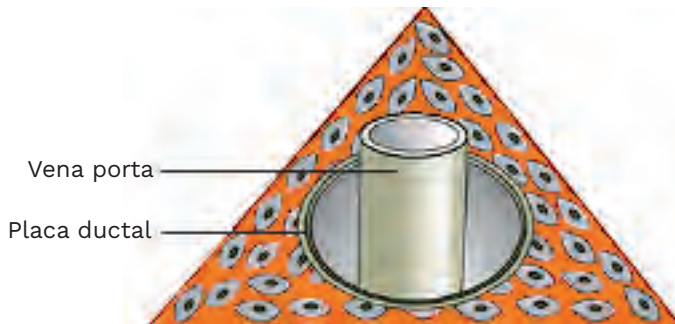
La placa ductal es una estructura transitoria que se modifica rápidamente.

La remodelación hace que los segmentos de la placa ductal se expandan y formen estructuras tubulares que gradualmente se incorporarán al centro del espacio porta.

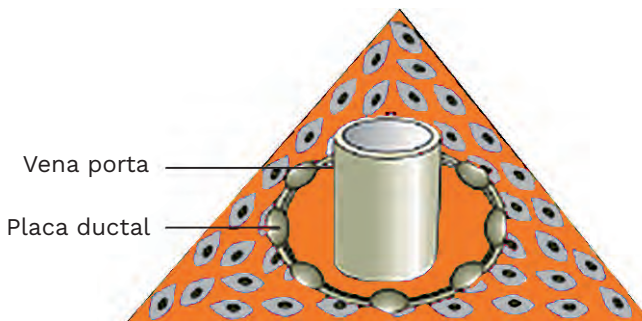
Las partes no tubulares desaparecen, de esta forma el «espacio porta» adquiere una vía biliar de estructura tubular.

El desarrollo de las placas ductales y su remodelación continúa durante toda la vida fetal.

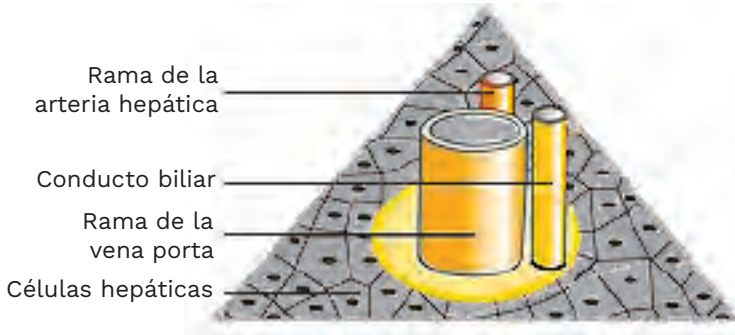
Los tres siguientes diagramas muestran el desarrollo normal de la placa ductal que conduce a la formación de conductos biliares:



Núm. 1. La placa ductal forma inicialmente un manguito alrededor de la rama de la vena porta.



Núm. 2. Posteriormente, algunos segmentos de este manguito se organizan en estructuras tubulares.



Núm. 3. A medida que desaparece gran parte de la estructura tubular, el conducto biliar se incorpora al espacio porta, cerca de la vena. En la misma localización se encuentra una rama de la arteria que también se ha desarrollado.

Aspectos ecográficos durante el embarazo

El hígado es visible en la segunda ecografía fetal

Es una gran masa (este es el órgano más grande) fuertemente ecogénica (más ecogénica que los riñones) que ocupará la parte superior derecha del abdomen.

Los conductos biliares no son visibles.

La vesícula biliar es visible como una pequeña estructura llena de líquido y, por tanto, anecogénica.

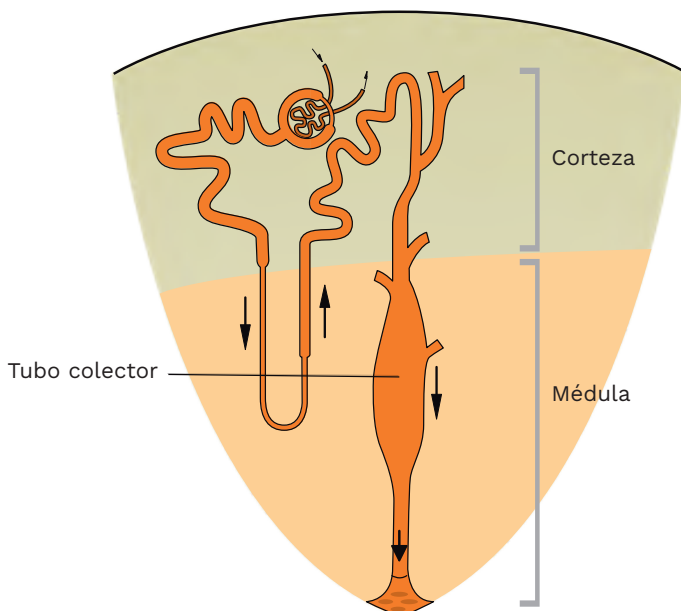
¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA?

(continuación)

Las anomalías características de la PQRAR se desarrollan durante la vida fetal y están presentes al nacer:

En los riñones

La dilatación y alargamiento fusiforme no obstructivo de los túbulos colectores; estas anomalías son de gravedad variable: más o menos extensas en la corteza de los riñones; y más o menos difusas, según el porcentaje de túbulos alterados (10 a 100%).



La PQRAR. En este diagrama se representa una única nefrona con un aspecto de la dilatación fusiforme no obstructiva del tubo colector. La dilatación se localiza solo en la médula.

En el hígado

- Aumento del número de conductos biliares microscópicos irregularmente dilatados y ubicados en los espacios porta que a su vez se encuentran agrandados por la fibrosis. Estas anomalías hepáticas se denominan «fibrosis hepática congénita».
- Puede observarse una dilatación de mayor calibre en los conductos biliares. Su asociación con la fibrosis hepática congénita se llama síndrome de Caroli.

VARIABILIDAD EN LOS CUADROS CLÍNICOS

La PQRAR se ha considerado durante mucho tiempo una enfermedad exclusivamente pediátrica con un pronóstico extremadamente grave. Ahora sabemos que su presentación clínica a veces puede ser diferente.

La enfermedad renal

La generalización de las ecografías durante el embarazo significa que las anomalías de la PQRAR renal se descubren con mayor frecuencia antes del nacimiento. De la importancia de las anomalías observadas (porcentaje de dilataciones tubulares y extensión en la corteza de los riñones) depende la precocidad de diagnóstico y la determinación de la gravedad del cuadro clínico. Las anomalías renales significativas son responsables de formas de PQRAR de diagnóstico precoz. Dependiendo de su grado, PQRAR puede estar marcada por:

- fallo renal incompatible con la vida;
- insuficiencia renal muy grave con fallo renal temprano en el lactante;
- daño renal severo responsable de la forma habitual de PQRAR en los niños. La progresión será gradual hacia el fallo renal en etapa terminal que puede tener lugar a diferentes edades, a veces en la infancia, a veces al final de la edad adulta. Las manifestaciones hepáticas son de gravedad variable y suelen aparecer posteriormente de forma secundaria.

Menos frecuentes son las anomalías renales moderadas, responsables de la aparición tardía de la enfermedad renal en niños mayores y excepcionalmente en adultos.

La enfermedad hepática

La gravedad del daño hepático se debe al desarrollo progresivo de fibrosis del espacio porta que aumenta la presión en los vasos hepáticos (fenómeno conocido como hipertensión portal) así como a la aparición de infecciones de los conductos biliares (o colangitis).

Las manifestaciones hepáticas resultantes pueden tener lugar en la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta.

Rara vez predomina la enfermedad hepática sobre la renal.

LA VARIABILIDAD DE LA PQRAR

La PQRAR está marcada por:

- la falta de correlación entre enfermedad renal y enfermedad hepática;
- variabilidad clínica de un paciente a otro;
- variabilidad clínica entre hermanos cuando se ven afectados varios niños en una familia.

CONTROL Y TRATAMIENTOS

No existe un tratamiento específico.

Gracias a los avances en la atención en los últimos años, los niños a los que se les detecta la enfermedad a edades muy tempranas, suelen alcanzar la edad adulta.

¿QUIÉN HACE LOS CONTROLES? ¿QUIÉN SE ENCARGA?

El seguimiento a los pacientes y a sus familias ha cambiado por completo y su manejo multidisciplinar ahora involucra no solo al nefrólogo, hepatólogo, pediatra o médico generalista, sino también al genetista y psicólogo.

Pero la gestión y control son complejos. Por supuesto, difiere según la gravedad de cada uno de los pacientes.

La enfermedad renal progresa a un fallo renal en etapa terminal que requiere diálisis y/o trasplante de riñón. La gravedad de la enfermedad hepática a veces puede requerir una intervención en los vasos hepáticos, excepcionalmente un trasplante de hígado.

Las anomalías renales o hepáticas no se reproducen en el órgano trasplantado⁶.

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES?

Su objetivo es:

- retardar la progresión de la insuficiencia renal y evitar sus complicaciones;
- evitar las complicaciones de la hipertensión portal y las infecciones biliares. El nefrólogo y el hepatólogo deben efectuar los controles al paciente de forma conjunta.

⁶ El trasplante y el injerto son sinónimos.

GEN Y PROTEÍNA

A pesar de la diferente gravedad en la afectación renal, hepática o en la edad de diagnóstico, un solo gen mutado parece estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad.

Este gen se denominó *PKHD1* (siglas de Polycystic Kidney and Hepatic Disease). Es responsable de la producción de una proteína llamada fibrocistina (o poliductina). Esta proteína se encuentra principalmente en el cilio primario, una especie de antena celular, que se encuentra en las células que recubren los túbulos colectores y los conductos biliares.

Los mecanismos por los cuales la ausencia o la falta de fibrocistina da como resultado anomalías renales y hepáticas aún no están elucidados completamente.

FRECUENCIA

La PQRAR es una enfermedad rara.

Se estima que su frecuencia generalmente es de 1 entre 20.000 a 40.000 nacimientos. La PQRAR es una de las enfermedades raras definidas por una incidencia inferior a 1 por 2.000. Un estudio reciente (en Australia y Nueva Zelanda) estimó su frecuencia en 3 casos por 1 millón de niños menores de 20 años.

La PQRAR afecta a pacientes de todos los grupos étnicos.

LAS ENFERMEDADES QUÍSTICAS DE LOS RIÑONES

¿Qué es un quiste?

Es una cavidad anormal, aislada de los tejidos vecinos por una pared y que a menudo contiene líquido.

¿Qué significa poliquistosis?

Varios quistes.

En PQRAR, ¿a las dilataciones de los túbulos colectores se las considera quistes?

No en el sentido literal de la palabra quiste, ya que estas dilataciones no suelen bloquear la luz de los túbulos. Pero cuando son difusos (100% de los túbulos colectores), o cuando se extienden hacia la corteza, dan a los riñones un aspecto «esponjoso» que en otros tiempos había hecho pensar que correspondían a quistes muy numerosos, 'de ahí el nombre de Poliquistosis Renal'. Esta denominación se ha mantenido a través del tiempo.

¿Hay varias poliquistosis renales?

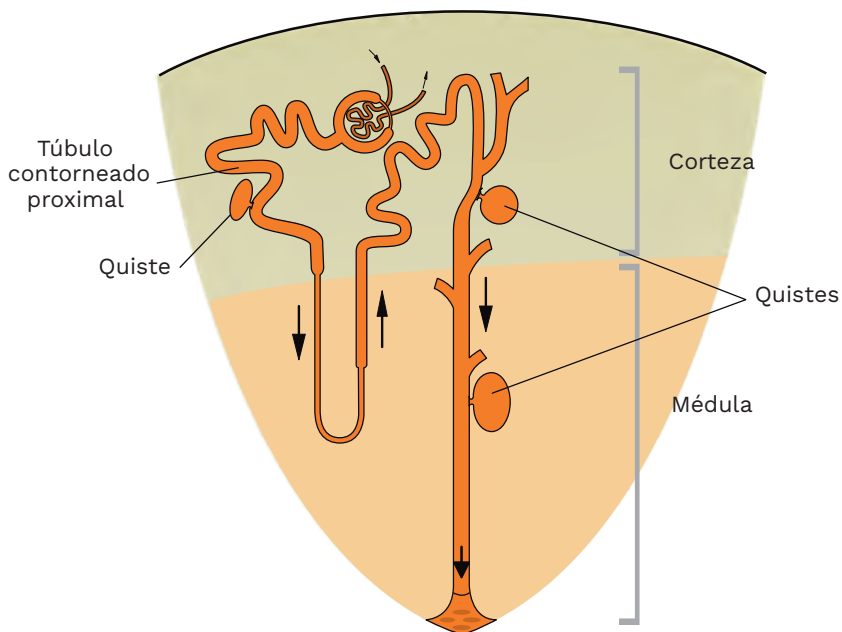
Aunque muchas enfermedades renales se caracterizan por la presencia de múltiples quistes en los riñones, los términos enfermedad renal poliquística se reservan convencionalmente para dos enfermedades: la poliquistosis renal autosómica recesiva, PQRAR y la poliquistosis renal autosómica dominante⁷ (abreviada PQRAD).

¿La PQRAR y la PQRAD son diferentes?

Durante años ha habido confusión entre las dos enfermedades.

Ahora sabemos que son bastante distintas:

- La transmisión de la PQRAD en una familia es autosómica dominante, y uno de los padres presenta también la enfermedad.
- Los quistes en la PQRAD se desarrollan en cualquier parte de la nefrona.



La PQRAD. En esta nefrona, se desarrollaron gradualmente cuatro verdaderos quistes: uno en el túbulo contorneado proximal y tres en el tubo colector.

⁷ La PQRAD fue objeto de un folleto informativo publicado por AIRG-France en 2010.

La PQRAR y la PQRAD también se diferencian por su frecuencia, la edad habitual de aparición de los primeros signos, las características clínicas y su evolución.

La identificación de los genes *PQRD1* y *PQRD2*, implicados en la PQRAD, y del gen *PKHD1* implicado en la PQRAR, 10 años después, puso fin a la posible confusión entre las dos poliquistosis.

¿Y las otras enfermedades quísticas renales?

Los quistes renales son anomalías frecuentes. La diferenciación con la poliquistosis renal, a menudo difícil, se basa en:

- análisis de anomalías (¿afectan a un riñón o a ambos? ¿En qué parte de los riñones se encuentran los quistes?);
- edad del diagnóstico, manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad renal (¿progresan hasta la insuficiencia renal?);
- asociación con daños a otros órganos (hígado, cerebro, etc.);
- personas afectadas en la familia (¿padres?, ¿hermanos y hermanas?).

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE DEFINIR CON PRECISIÓN LA ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL?

Hacer un diagnóstico puede ser difícil, especialmente en el período neonatal, pero es esencial para:

- asegurar un seguimiento nefrológico adecuado;
- organizar el asesoramiento genético y consejo familiar temprano, antes de cualquier nuevo embarazo.

AFECCIÓN RENAL

Anomalías de los riñones

Los riñones son grandes, pero su forma es normal. El desarrollo de la formación de las nefronas es normal (glomérulo, túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo distal).

ANOMALÍAS RENALES CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

Las dilataciones fusiformes de los túbulos colectores afectan simétricamente a ambos riñones.

No obstruyen el túbulo colector, permanecen en continuidad con el resto de la nefrona (el túbulo distal).

Varían de un paciente a otro:

- pueden afectar a un mayor o menor porcentaje de túbulos colectores (10 a 100%);
- pueden afectar solo a la porción del túbulo colector ubicado en la médula o afectar al túbulo colector en su camino por la médula y por la corteza, alargándose más o menos en la corteza y dando al riñón una apariencia radiada (en rayos); a veces pueden alcanzar la superficie de los riñones, que tiene microburbujas superficiales;
- su tamaño es más o menos importante.

Las dilataciones, cuando son importantes, irán acompañadas de alteraciones del tejido renal adyacente y fibrosis progresiva.

Estas variaciones son responsables de la diversidad de cuadros clínicos.

LA GRAVEDAD DE LA AFECCIÓN RENAL ES VARIABLE

- En la gran mayoría de los casos, las dilataciones de los túbulos colectores son difusas en casi todas las nefronas y se extienden hacia la corteza: la enfermedad renal se manifiesta ya en la vida fetal, de ahí el antiguo nombre de «poliquistosis infantil».
- Cuando las anomalías son menos difusas y menos generalizadas, la enfermedad renal suele aparecer en los primeros años de vida, rara vez en la primera infancia y excepcionalmente en la edad adulta.

La gravedad de la enfermedad renal depende del grado de dilatación de los túbulos colectores.

Las formas graves aparecen temprano, antes o inmediatamente después del nacimiento. En la actualidad casi siempre se encuentran en la ecografía prenatal.

Aspectos ecográficos durante el embarazo

FORMAS MÁS GRAVES

La ecografía del segundo trimestre de embarazo muestra anomalías renales:

- riñones agrandados en sus tres dimensiones. Este aumento de volumen puede ser muy significativo con dimensiones muy superiores a +2 desviaciones estándar⁸ en comparación con lo normal, a veces entre +5 y +8 desviaciones estándar;
- hiperecogenicidad⁹, y la ausencia de la estructura ecogénica habitual de los riñones, es decir: alternancia de columnas que son ecogénicas con pirámides menos ecogénicas;
- se observa rara vez imágenes de quistes verdaderos, porque las dilataciones de los tubos colectores suelen ser demasiado pequeñas para ser visibles directamente.

En estas formas comunes,

- la vejiga es apenas visible o no es visible;
- ya existe un oligoamnios o anamnios.

El descubrimiento de estos «grandes riñones hiperecogénicos» requiere un riguroso control ecográfico. La evaluación de las anomalías, el seguimiento y la evaluación del pronóstico a partir de elementos ecográficos se debería realizar en un centro de diagnóstico prenatal multidisciplinario.

¿La aparición de «riñones hiperecogénicos grandes» confirma la PQRAR?

No, a menos que la enfermedad ya haya afectado a otro niño anterior en la familia que disponga de un diagnóstico certero.

Los elementos de la ecografía, aunque sean sugerentes, no son específicos. Se pueden observar riñones grandes e hiperecogénicos en otras enfermedades renales durante el embarazo.

⁸ Estas son las desviaciones de los valores normales de las curvas de crecimiento establecidas en una población.

⁹ En PQRAR la hiperecogenicidad está relacionada con la multiplicidad de superficies de separación entre líquido y pared, secundaria a la expansión de los túbulos colectores.

Se debe realizar un estudio ecográfico fetal completo para buscar elementos que puedan cambiar la orientación del diagnóstico. En ausencia de elementos contrarios al diagnóstico, se puede realizar un examen de los cromosomas (el cariotipo).

¿PERO EL ASPECTO PUEDE SER MENOS GRAVE?

- El engrosamiento de los riñones puede ser menor o puede desarrollarse más tarde.
- En algunos casos, a medida que se agrandan los riñones, la vejiga es visible y la cantidad de líquido amniótico está dentro de los límites normales.
- La formación de oligoamnios puede ser tardía.
- La hiperecogenicidad del riñón no es tan homogénea como en la forma común.
- A veces, es posible que las anomalías no sean evidentes hasta después de la tercera ecografía. Por el contrario, en caso de antecedentes familiares, una ecografía realizada de forma temprana (alrededor de las 18-20 semanas) puede mostrar algunas anomalías renales.

Formas de PQRAR incompatibles con la vida

En el pasado, muchos fetos afectados morían en el útero. La mayoría de los nacidos vivos morían poco después de nacer por insuficiencia respiratoria, ya que la ausencia o el bajo volumen de líquido amniótico impidieron el desarrollo normal de los pulmones.

La generalización de las ecografías prenatales en España hace que estos casos casi siempre se diagnostiquen antes del nacimiento.

La aparición de un anamnio, la ausencia de una vejiga visible y el aumento de los riñones son argumentos de mal pronóstico.

La pequeña cantidad o ausencia de líquido amniótico, así como la ausencia de una vejiga visible, indican un deterioro severo de la función renal antes del nacimiento. No hay otra forma de evaluar la gravedad del daño renal antes del nacimiento.

Cuando un desarrollo pulmonar insuficiente parece incompatible con la supervivencia o cuando los riñones no funcionan, se puede considerar la interrupción del embarazo.

Con algunas excepciones (la interrupción del embarazo no se realiza por diversas razones), solo nacen los niños que tienen formas de PQRAR compatibles con una supervivencia inmediata.

Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante

Al nacer, el recién nacido puede presentar dificultad respiratoria transitoria que requiera reanimación respiratoria durante unos días.

El tamaño de los riñones

Los riñones grandes¹⁰ llenan el abdomen.

Muchas veces son visibles de inmediato, ya que el niño presenta un «vientre voluminoso». Se detectan mediante palpación de abdomen.

Una ecografía renal en los primeros días de vida evalúa su tamaño y estructura.

¿Cómo funcionan los riñones después del nacimiento?

Se observa su funcionamiento:

1. En relación a la producción y el volumen de orina, teniendo en cuenta que la primera micción se puede retrasar hasta 48 horas después del nacimiento en un recién nacido normal.
2. Especialmente en relación a la evolución del nivel de creatinina en sangre (o creatinina sérica). Normalmente, al nacer, el nivel de creatinina en sangre del recién nacido es igual al de la madre. Esta tasa disminuye gradualmente en los días siguientes. En un recién nacido con PQRAR, la ausencia de una caída de la creatinina sérica después del nacimiento, y más aún su aumento, indica insuficiencia renal. El grado de gravedad de la insuficiencia renal solo se puede apreciar después de unos días de evolución.

¿Cómo evoluciona la función renal?

En la mayoría de los casos, la función renal es compatible con la vida normal de un bebé con una nutrición adecuada.

Es poco frecuente, en las formas que no han tenido como resultado la interrupción médica del embarazo, que la insuficiencia renal requiera el uso de técnicas de depuración extrarrenales en los primeros meses.

¹⁰ El parto puede ser difícil debido al tamaño del abdomen del bebé; la ecografía puede predecir esta complicación que requiere una cesárea. Estos riñones grandes pueden crecer hasta el tamaño de un riñón adulto (10 a 12 centímetros en lugar de 5 centímetros, tamaño normal en los recién nacidos).

Incluso con insuficiencia renal grave que haya requerido diálisis durante las primeras semanas, a menudo hay una mejora gradual en la función renal durante los primeros años.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otros signos que se ven comúnmente en estos bebés son:

- hipertensión;
- un nivel bajo de sodio en sangre;
- infecciones urinarias.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es muy común.

Hace tiempo, antes de que los pediatras tuvieran tratamientos efectivos disponibles, la hipertensión fue responsable de complicaciones cardíacas y cerebrales. Estas complicaciones fueron las principales causas de fallecimiento en estos bebés, con mucha más frecuencia que la insuficiencia renal.

La presión arterial alta debe detectarse mediante un control periódico de la presión arterial, debido a que presenta pocos signos de alerta (como crecimiento deficiente, anorexia), antes de que aparezcan complicaciones graves.

Hoy en día se está controlando con mucha eficacia.

Las anomalías renales pueden provocar presión arterial alta al hacer que los riñones produzcan demasiada renina.

Disminución de la concentración de sodio en sangre (o hiponatremia)

Es común en las primeras semanas de vida.

Luego se corrige espontáneamente, ya que parece deberse a una retención transitoria de agua por los conductos renales dilatados.

Causa pocos síntomas si permanece moderada: se detecta mediante la dosificación sistemática de sodio (ionograma en sangre).

En caso de que se agrave, puede provocar náuseas, anorexia, pérdida del conocimiento y convulsiones.

Infecciones urinarias

Son comunes en niños pequeños con PQRAR. Su causa no está clara.

Pueden ir acompañadas o no de fiebre.

No son más graves que en otros niños y suelen desaparecer después de la infancia.

La cantidad de orina

Por lo general, no disminuye. Incluso puede aumentar (poliuria) reflejando una alteración en la capacidad de los túbulo colectores para reabsorber suficiente agua para concentrar la orina.

Desarrollo neurológico

No hay daño neurológico: los niños con PQRAR tienen un desarrollo neurológico normal y una inteligencia normal.

¿CÓMO EVOLUCIONAN ESTAS FORMAS?

Por razones que aún no se comprenden, la progresión es hacia la insuficiencia renal. Pero su edad de aparición varía.

En el pasado, se pensaba que los niños con enfermedad de la primera infancia progresaban rápidamente a una insuficiencia renal en etapa terminal, que requería diálisis o trasplante, en la infancia.

De hecho, varios estudios han demostrado que los niños que sobrevivieron al período neonatal tenían:

- 60% de probabilidad de tener riñones funcionales a los 15 años.
- 50% de probabilidad de tener riñones funcionales a los 20 años.

¿Qué pasa con la mayoría de los niños?

Tienen la forma habitual de PQRAR.

Función renal

La función renal es más o menos reducida al nacer.

Mejora gradualmente en los primeros años y luego disminuye lentamente con los años.

Cuando la función renal se vuelve menos del 15 al 20% de lo normal, debe comenzar la preparación para el programa de «Diálisis/Trasplante», siendo el trasplante el objetivo del tratamiento para cualquier PQRAR que haya alcanzado la etapa final de la insuficiencia renal.

Riñones grandes

Los riñones se vuelven cada vez menos notorios a medida que el niño crece, porque su tamaño no aumenta mucho y, a veces, incluso disminuye con los años.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se modera.

Pero casi siempre requiere un tratamiento permanente que también tiene un efecto protector sobre los riñones.

Tratamiento y dieta

Según el grado de insuficiencia renal, el tratamiento y la dieta son más o menos restrictivos. Estos niños pueden llevar una vida normal.

El crecimiento

La mayoría de las veces es normal.

Pero cuando la insuficiencia renal es grave, el crecimiento puede ralentizarse como cualquier niño con insuficiencia renal.

¿Qué sucede en una minoría de casos?

Algunos niños con enfermedad más grave pueden progresar a una insuficiencia renal en etapa terminal y necesitar diálisis en los primeros años de vida. La diálisis puede ser necesaria si es preciso extraer uno o ambos riñones. Esta intervención puede resultar esencial en casos de compresión pulmonar y digestiva persistente por riñones enormes (a veces del tamaño de un riñón adulto).

¿Cuál es la esperanza de vida?

Independientemente de los recién nacidos que presentan una forma más severa, incompatible con la supervivencia prolongada, la mortalidad de los niños nacidos que sobreviven a la etapa neonatal es ahora muy baja, gracias a tratamientos eficaces para la insuficiencia renal, la hipertensión arterial y las infecciones urinarias y biliares.

En una serie ya larga de pacientes que no se habían beneficiado de los tratamientos actuales, el 80% estaban vivos a la edad de 40 años.

Formas de PQRAR de diagnóstico tardío

Las formas de PQRAR en las que la afectación de los túbulos colectores es menos difusa, son poco comunes. Se están detectando cada vez más temprano desde la generalización del seguimiento pediátrico y la práctica ecográfica para una amplia variedad de síntomas, relacionados o no con la PQRAR (dolor abdominal, por ejemplo).

FORMAS PREDOMINANTEMENTE RENALES

¿Cuáles son los signos reveladores?

- Un «abdomen prominente o grande», debido al aumento de tamaño de ambos riñones, es el signo principal. Normalmente, los riñones están «escondidos» cerca de la columna.

En un niño con PQRAR los riñones son fácilmente palpables, como masas firmes a ambos lados del abdomen.

- Hipertensión arterial descubierta durante los controles rutinarios de o por síntomas como un «dolor de cabeza» persistente.
- Infección urinaria sin causa urológica.
- Poliuria moderada (un volumen excesivo de orina) que es común.

¿Qué función renal presentan?

La mayoría de las veces la función renal es normal o solo se altera ligeramente durante la niñez y la adolescencia. La insuficiencia renal generalmente se desarrolla a partir de la tercera década y alcanza la etapa de insuficiencia renal en etapa terminal a la edad cercana a los 40-50 años. Pueden existir formas incluso más leves: los pacientes nunca tendrán insuficiencia renal grave.

La hipertensión arterial

La hipertensión arterial, presente en aproximadamente la mitad de los casos, es menos grave que en las formas tempranas.

Es sensible a los tratamientos hipotensores.

¿Qué muestra la ecografía de los riñones?

Riñones agrandados e hiperecogénicos, especialmente en la médula. Con la edad, las dilataciones tubulares pueden convertirse en verdaderos quistes, lo que puede hacer pensar en otras enfermedades renales quísticas. Pero también puede mostrar signos menos obvios:

- riñones de tamaño pequeño o incluso normal;
- hiperecogenicidad simple predominante en la médula del riñón.

FORMAS PREDOMINANTEMENTE HEPÁTICAS

El daño renal comprende todos los tipos de gravedad, desde el más severo con insuficiencia renal temprana, hasta el más leve con riñones apenas aumentados, descubiertos en una ecografía de rutina y sin síntomas renales.

MANEJO, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL

La gravedad de la PQRAR varía ampliamente, desde formas muy graves y muy tempranas desde la vida intrauterina y, por tanto, incompatibles con la vida, hasta formas, menos frecuentes, sin consecuencias sobre la función renal, incluso en la edad adulta.

La atención y el tratamiento son, por supuesto, bastante diferentes según la gravedad y la edad del niño.

Formas de PQRAR incompatibles con la vida

Estas formas representan aproximadamente el 50% de los casos de PQRAR.

En la actualidad son detectadas por ecografías prenatales que muestran: riñones enormes que ocupan todo el abdomen e hiperecogénicos; muy poco o nada de líquido amniótico y desarrollo insuficiente de los pulmones.

En el pasado, estos niños fallecían de insuficiencia respiratoria al nacer.

¿CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL?

Un ecografista experto interpreta y solicita una segunda ecografía que tiene como objetivo confirmar la existencia de la anomalía renal, y buscar malformaciones asociadas, para decidir si realizar o no un cariotipo fetal¹¹.

Con estos elementos se consulta al centro de diagnóstico multidisciplinario. Es posible que nos enfrentemos a una forma obviamente letal.

- Se sugiere entonces la interrupción del embarazo.
- Y si los padres no desean interrumpir el embarazo, siempre se respeta su elección.

Se define con ellos la actitud que se adoptará al nacer el niño, en consulta con los servicios de obstetricia y reanimación neonatal. Incluye cuidados de confort para evitar que el niño sufra durante los minutos u horas previas a la muerte, sin reanimación activa.

11 No hay anomalías cromosómicas en PQRAR. El descubrimiento de tales anomalías apunta a otros diagnósticos.

ES NECESARIO QUE EL DIAGNÓSTICO SEA CERTERO

Sea cual sea la decisión, es fundamental realizar un examen del niño fallecido si los padres están de acuerdo. Este examen debe incluir un examen macroscópico completo de los diversos órganos y un estudio del hígado, riñones, cerebro y páncreas realizado por un fetopatólogo experimentado.

Se debe guardar una muestra de sangre y tejido en un laboratorio de genética para que podamos estudiar el ADN y buscar mutaciones en el gen *PKHD1*.

Una investigación familiar (screening a través de un interrogatorio, examen clínico, exámenes radiológicos) entre los padres (y hermanos y hermanas) completa estos exámenes. Estos son los únicos medios para orientar el diagnóstico si existe el deseo de un nuevo embarazo.

Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante

Aproximadamente el 10% de los niños con PQRAR tienen una forma grave, pero la función respiratoria es suficiente para sobrevivir al nacimiento.

AFECTACIÓN RENAL

- Algunos recién nacidos tienen insuficiencia renal grave desde el principio. Es posible una mejoría de la función renal al cabo de unas semanas o unos meses, lo que permite esperar una autonomía renal más o menos prolongada. Por el contrario, el empeoramiento puede conducir a la diálisis. El compromiso para seguir un programa de depuración extrarrenal (diálisis) a largo plazo es posible, pero es muy complejo en los lactantes, es por ello que debe ser consensuado con la familia.
- Otros recién nacidos tienen insuficiencia renal moderada, lo que requiere un tratamiento nefrológico adecuado.
- Otros no tienen enfermedad renal.
- Puede haber hipertensión arterial grave que requiera el inicio urgente de un tratamiento antihipertensivo.

COMPLICACIONES SEVERAS

Algunas pueden provocar la muerte en las primeras semanas.

Dificultades respiratorias graves

A veces requieren ventilación asistida en cuidados intensivos.

No solo se deben al deficiente desarrollo de los pulmones, sino también a su compresión por los riñones enormes.

Trastornos del tránsito intestinal

La compresión de los riñones voluminosos puede provocar vómitos a pesar de la alimentación por sonda gástrica.

Eventos infecciosos graves

Requieren el inicio de tratamiento antibiótico.

Podrían ser:

- infecciones urinarias con fiebre (o pielonefritis aguda);
- infecciones de los conductos biliares (o colangitis) con sepsis.

Complicaciones de la hipertensión arterial grave

Estos niños pueden tener convulsiones.

¿Deben extirparse los riñones?

Excepcionalmente, la extirpación de los riñones debe considerarse con el fin de mejorar la función respiratoria, el tránsito intestinal y normalizar la presión arterial.

Es una decisión difícil que se debe tomar considerando las posibilidades de éxito caso por caso, dado el posible riesgo de insuficiencia respiratoria permanente y dificultades de realizar diálisis crónica en niños muy pequeños.

La insuficiencia renal grave, la hipertensión arterial y las complicaciones nutricionales en un niño pequeño pueden plantear problemas difíciles que requieran tratamiento en servicios especializados.

Formas comunes de PQRAR en el niño

En los niños que superan el primer mes sin mayores complicaciones, el pronóstico de daño renal ha mejorado mucho respecto al de hace 20 años. De hecho, la mortalidad después del mes de edad es muy baja. Sin embargo, la enfermedad renal puede progresar a una insuficiencia renal en etapa terminal que requiera diálisis y trasplante.

Actualmente, ningún tratamiento específico cura la insuficiencia renal en la PQRAR.

¿A QUÉ EDAD SE PUEDE DESARROLLAR LA INSUFICIENCIA RENAL EN ETAPA TERMINAL?

A una edad variable.

Aproximadamente el 15% de los niños que sobreviven más allá del mes de vida, progresa a enfermedad renal en etapa terminal antes de los 5 años, el 15% entre los 5 y los 10 años, el 30% entre los 10 y los 20 años. El resto (40-50%) no llegará a esta etapa hasta la edad adulta.

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DEL MANEJO, DE LA PQRAR?

- Prevenir y tratar cualquier complicación.
- Proteger los riñones contra factores que pueden acelerar su deterioro, como pielonefritis y presión arterial alta.
- Obtener un desarrollo físico, intelectual y psicológico normal.

¿ES NECESARIO QUE EL NIÑO SEA SEGUIDO POR UN NEFRÓLOGO PEDIÁTRICO?

Sí. Por muchas razones.

1. Debemos estar seguros del diagnóstico de PQRAR

¿Puede la ecografía de los riñones confirmar siempre con absoluta certeza el diagnóstico de PQRAR?

No, especialmente en formas leves en las que los riñones son menos voluminosos.

¿Cómo confirmar el diagnóstico de PQRAR o remitir a otro diagnóstico?

- *Interrogando a los padres*

La valoración a través de un interrogatorio busca la existencia de una enfermedad (¿renal? ¿hepática? ¿u otra?) en la familia.

- *Ecografía de los padres*

Si el niño tiene PQRAR, las ecografías renales del padre y la madre (o incluso de los abuelos) no muestran ninguna de las anomalías renales características. Si la enfermedad del niño es causada por otra enfermedad quística, como la poliquistosis renal autosómica dominante o una enfermedad debida a una mutación en otro gen (especialmente el gen *HNF-1 β /TCF2*), la ecografía puede revelar quistes en uno de sus padres o en uno de los abuelos.

- *Posiblemente mediante el uso de estudios de imagen adicionales*
El uro-TAC o la resonancia magnética (RM) pueden mostrar un aspecto de «panal», característico de PQRAR, vinculado a la dilatación de los tubos colectores.
- *Y por estudio genético*
Es fundamental para el asesoramiento genético.

2. El pronóstico debe especificarse con la mayor precisión posible

La información bien documentada a menudo puede tranquilizar a los padres.

Más de la mitad de estos niños no alcanzarán la insuficiencia renal terminal hasta la edad de 20 años.

3. Se debe informar a los padres y al médico que se ocupa del caso sobre cualquier complicación, especialmente las infecciosas

La pielonefritis aguda y la colangitis requieren un inicio muy rápido del tratamiento antibiótico.

4. El tratamiento de la presión arterial alta debe iniciarse precozmente

5. Se debe instaurar lo más pronto posible un tratamiento que evite las consecuencias de la insuficiencia renal

¿EL NIÑO NECESITA SER HOSPITALIZADO? ¿CUÁNDO?

Muchos niños con PQRAR no suelen ser hospitalizados, sino que son seguidos en consulta por el nefrólogo pediátrico.

Sin embargo, la hospitalización puede ser necesaria en determinadas circunstancias. *Se requiere hospitalización al nacer:*

- Si hay dificultades respiratorias transitorias. Estas requieren un control continuo o una ventilación asistida en cuidados intensivos para pasar los primeros días.
- Si hay presión arterial alta.
- Si hay trastornos del agua y las sales (hidro-electrolíticos), en general hiponatremia. Se trata principalmente de un nivel demasiado bajo de sodio en la sangre, por lo general vinculado a una retención de agua que diluye los electrolitos de la sangre como el sodio durante los primeros días de vida.
- Si hay insuficiencia renal.

La hospitalización es necesaria en caso de complicaciones infecciosas

Cualquier fiebre superior a 38°C requiere que el niño sea examinado por su médico.

Se decide la hospitalización

- Si es un recién nacido o un bebé; las infecciones suelen ser más graves como regla general, en los niños más pequeños;
- si no parece haber una explicación suficiente que justifique una infección viral, una infección otorrinolaringológica, etc.;
- si tiene escalofríos, mal aspecto, cambio en el estado general que sugiera una infección microbiana.

¿Por qué hospitalizar?

Para tomar muy rápidamente las muestras de orina y sangre necesarias que ayuden a determinar el origen de la fiebre.

- El examen citobacteriológico de la orina puede detectar una infección urinaria responsable de pielonefritis aguda (difusión de microbios en los riñones). Al mismo tiempo, se toman muestras necesarias para determinar si la fiebre se debe a una infección del tracto biliar.
- El hemocultivo puede detectar sepsis (presencia de microbios en la sangre).
- El hemograma completo se utiliza para detectar un aumento de neutrófilos, que sugiere una infección microbiana y no una infección viral.
- Análisis de sangre para proteína C reactiva (PCR) que aumenta en niveles con infección, y para procalcitonina (PCT) que aumenta debido a infección bacteriana.

Inicio urgente del tratamiento

Si el cuadro clínico sugiere pielonefritis aguda (o colangitis), el tratamiento con antibióticos intravenosos (la vía de eficacia más rápida) se inicia tan pronto como se toman las muestras de orina y sangre, incluso antes de los resultados de los exámenes realizados.

La hospitalización puede ser necesaria si hay presión arterial alta

El inicio de la terapia antihipertensiva, especialmente en bebés o niños pequeños, puede requerir hospitalización.

¿CÓMO ESTÁ ORGANIZADO EL CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD?

¿Quién se encarga?

Principalmente el nefrólogo pediatra, en colaboración con el pediatra de atención primaria del niño.

La ecografía del hígado puede indicar si hay daño hepático o no. Si es así, el niño es derivado para consulta con un hepatólogo pediátrico responsable de llevar un control conjunto.

¿Cuál es la frecuencia de consultas con el nefrólogo pediátrico?

Varía según la edad y la gravedad de la enfermedad. Las consultas son frecuentes en los primeros años de vida, una o dos veces al mes, especialmente para controlar la presión arterial.

- Si el niño no tiene insuficiencia renal o si tiene insuficiencia renal moderada, y si la presión arterial está controlada con el tratamiento, las consultas se van espaciando gradualmente: cada 3 ó 4 meses, y después aproximadamente del primer año de vida, cada 6 meses.
- A medida que empeora la insuficiencia renal, las visitas serán más frecuentes.

¿Qué se controla en cada consulta?

- El médico lleva a cabo una entrevista con los padres que ofrece información de forma general: la actividad, la vivacidad y el apetito del niño. También se busca saber si el niño tiene sed excesiva, dolor abdominal que sugieran alteraciones del tránsito intestinal (alteraciones excepcionales excepto en las formas más graves del niño pequeño), ataques de fiebre inexplicables o síntomas que alertan sobre problemas de hipertensión arterial.
- Se pesa y se mide al paciente. Su peso y altura se inscribe en las curvas de crecimiento de referencia¹² para verificar el aumento de peso y altura.
- La circunferencia de la cabeza se mide en niños menores de 3 años. La medición se informa en las curvas de referencia¹³.
- El tamaño de los riñones, el hígado y el bazo se controlan mediante palpación de abdomen. Los riñones, que son muy grandes en los primeros días de vida, muchas veces no aumentan de tamaño a medida que el niño crece; su volumen disminuye gradualmente en comparación con el abdomen voluminoso de los primeros años y el vientre hinchado desaparece.
- Se mide la presión arterial.

12 Se establecieron curvas de peso y talla en niños franceses sanos en función del sexo y la edad. Estas curvas de crecimiento de referencia están presentes en la cartilla de salud y en la historia clínica del niño. Allí se informa periódicamente el peso y la altura del niño.

13 La circunferencia de la cabeza normalmente aumenta durante los primeros 3 años a medida que se desarrolla el cerebro. Se han establecido curvas de circunferencia de la cabeza en niños sanos.

Un problema especial: el control de la presión arterial

La presión arterial alta es común en los niños con PQRAR: se observa en el 75% de ellos. Puede manifestarse en niños mayores por diversas manifestaciones: dolor de cabeza, hemorragias nasales, alteraciones visuales como «*moscas volantes o cuerpos flotantes*», visión reducida, fatiga, dificultad para respirar.

Como regla general, es necesario que en los bebés la medición de la presión arterial sea en el hospital o en el centro de pediatría más cercano al hogar.

MUCHAS VECES LA PRESIÓN ARTERIAL ALTA NO CAUSA PROBLEMAS

La toma sistemática de la presión arterial permite detectarla correctamente.

El control regular de la presión arterial, incluso bajo tratamiento antihipertensivo, es fundamental.

¿QUÉ EXÁMENES SE SOLICITAN DURANTE LAS CONSULTAS?

1. Exámenes biológicos

EXÁMENES SOLICITADOS POR EL NEFRÓLOGO PEDIÁTRICO

De sangre:

Determinación de creatinina.

Ionograma, es decir, determinación de los niveles de sodio, cloro, potasio, bicarbonato.

Determinación de proteínas.

Hemograma completo (plaquetas, glóbulos rojos, glóbulos blancos) con análisis de hemoglobina.

Determinación de ferritina.

Determinación de los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y vitamina D.

De orina:

(de una micción única o puntual)

Relación proteína / creatinina urinaria.

Nivel de sodio.

Un simple análisis de sangre¹⁴ es suficiente para controlar la función renal. Este análisis de sangre también es suficiente para obtener las muestras necesarias para el seguimiento de cualquier enfermedad hepática.

¡ATENCIÓN!

No utilizar las venas del brazo o miembro superior no dominante¹⁵. No multiplicar las tomas de sangre en ese brazo (no venopunción, no perfusión en ese lado).

- *El nivel de creatinina en sangre.* Es útil saber si hay insuficiencia renal o no. Cuanto más grave es la insuficiencia renal, mayor el nivel de creatinina. Las complicaciones de la insuficiencia renal comienzan con la etapa de insuficiencia renal moderada.
- *El ionograma de sangre, es decir, la medición de los niveles de sodio, cloro, potasio, bicarbonato y proteínas.* Sus resultados guían cualquier prescripción.
- *Comprobación de proteinuria o albuminuria al orinar.* Normalmente, no hay proteínas (no hay albúmina) en la orina. La aparición de proteinuria significa que los glomérulos se están dañando, especialmente cuando hay hipertensión arterial mal controlada por la terapia antihipertensiva. En la actualidad es habitual relacionar la proteinuria con el nivel de creatinina en orina.
- *Medición del nivel de sodio (sal) en la orina.* Esta medida ayuda a conocer el alcance de la pérdida de sodio en la orina y por tanto a orientar la dieta (¿dar o no un suplemento de sal extra?).

2. Una ecografía de los riñones y el hígado

Permite especificar sus volúmenes. Se realiza una vez al año o una vez cada dos años.

3. Una ecografía del corazón

Es necesario en niños con presión arterial alta.

Su propósito es especificar:

- *El grosor del músculo del ventrículo izquierdo.* ¿Existe o no un aumento en el ventrículo izquierdo?
- *La calidad de la contracción del ventrículo izquierdo* con cada latido. La disminución de la contracción refleja la insuficiencia cardíaca causada por la presión arterial alta.

14 Los análisis de sangre se toman una hora después de aplicar la pomada o el parche, lo que permite que la picadura sea indolora, incluso en las venas del dorso de las manos.

15 ¿Por qué? Si el niño es diestro y un día le ponen en hemodiálisis, es bueno que su brazo derecho esté libre para escribir, trabajar, jugar, comer... La fístula arteriovenosa se hará en el brazo izquierdo.

¿CÓMO TRATAR LA PRESIÓN ARTERIAL ALTA?

En el pasado, la hipertensión arterial era una causa común de muerte en niños con PQRAR. Actualmente, los medicamentos antihipertensivos utilizados son muy eficaces y bien tolerados.

EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO PERMITE:

- devolver las cifras de presión arterial a la normalidad;
- prevenir o corregir la hipertrofia ventricular izquierda y el deterioro de la función ventricular izquierda. La monitorización del corazón mediante ecografía (o ecocardiografía) es fundamental.

¿CUÁLES SON LOS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS MÁS EFICACES?

Son los que bloquean los efectos del exceso de renina, a saber:

- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA);
- antagonistas del receptor de angiotensina tipo II (ARA II).

Estos medicamentos son los más utilizados.

INDICACIONES EN FAVOR DE LOS IECA Y ARA II

- Su eficacia para controlar la presión arterial es notable; una vez al día es suficiente para controlar la presión arterial.
- Su tolerancia es excelente.
- Disminuyen la proteinuria.
- Tienen un efecto protector contra el envejecimiento renal.
- Ayudan a retrasar la insuficiencia renal y ralentizar su progresión. Por todas estas razones, son los medicamentos de elección.

Sin embargo, ¿debemos tomar precauciones?

Sí. Los inhibidores de la IECA y los ARA II pueden provocar un aumento de los niveles de potasio en sangre. Deben usarse con precaución en niños que tienen insuficiencia renal grave, ya que por sí misma, los pone en riesgo de una elevación excesiva de potasio en la sangre.

¿Se pueden utilizar otras clases de medicamentos antihipertensivos?

Sí. Algunos se utilizan a menudo en combinación con los anteriores.

Estos son:

- bloqueadores de los canales de calcio;
- betabloqueantes;
- alfabloqueantes.

¿Cuáles son las características especiales del tratamiento en niños?

- Para la mayoría de los medicamentos mencionados, las tabletas comerciales no son adecuadas para niños pequeños: el nefrólogo pediátrico debe hacer que el farmacéutico haga cápsulas y jarabes especiales.
- Muchas veces, un medicamento es suficiente. Pero algunos niños necesitan una combinación de 2, 3 o incluso 4 medicamentos antihipertensivos para estar bien equilibrados.
- En presencia de insuficiencia hepática con hipertensión portal, está indicado el uso de betabloqueantes.

¿Cómo cambia la presión arterial alta a lo largo de los años?

Muchas veces se vuelve menos grave. Las dosis de medicación pueden reducirse.

Pero el control de la presión arterial a largo plazo es obligatorio.

CONTROL NUTRICIONAL

La dieta se elabora y se acuerda con él (o la) dietista:

- en niños pequeños;
- si hay presión arterial alta;
- si hay insuficiencia renal.

En cada consulta, es fundamental aclarar si el niño tiene apetito, si el niño vomita, cuál es la cantidad y cuál es la naturaleza del alimento ingerido. Las respuestas a estas preguntas permiten detectar una posible insuficiencia de aporte calórico.

El o la dietista tiene un papel importante: es él (o ella) quien establece la dieta que puede ser necesaria según las instrucciones dadas por el médico.

Al hablar con el niño y sus padres, él (o ella) también puede adaptar sus consejos a los gustos del niño.

1. ¿Es necesario limitar las bebidas? o por el contrario ¿hacer que el niño beba mucha agua?

Puede suceder que algunos recién nacidos tengan una fase de retención de agua que requiera limitar la ingesta de agua y posiblemente administrar diuréticos. La mayoría de las veces, los niños necesitan beber mayores cantidades de agua de lo normal porque sus riñones han perdido su capacidad normal de concentrar la orina.

Es importante ofrecerles beber con frecuencia.

A partir de los 5 a los 6 meses, la sed es confiable:

- un niño que tiene sed es un niño que necesita beber;
- un niño sin sed no tiene que ser obligado a beber.

2. ¿Cómo establecer la ración de sal (cloruro de sodio)?

¿Se debe poner al niño a dieta sin sal?

No. Los niños a menudo pierden demasiada sal en la orina y, por lo tanto, no deben seguir una dieta sin sal.

¿Pero entonces deberíamos darles sal?

Algunos niños necesitan sal adicional¹⁶, en forma de cloruro de sodio o bicarbonato de sodio.

Si los riñones no pueden acidificar la orina, lo que provoca acidosis en la sangre (niveles bajos de bicarbonato en sangre), se administra bicarbonato de sodio adicional.

¿Qué hacer si hay presión arterial alta?

Se justifica una dieta baja en sal, siempre que el niño no pierda sal en la orina.

- *En niños pequeños*

Limitar la ingesta de sal no es un problema porque la ingesta de sodio en la fórmula infantil es baja.

- *En niños mayores*

La dieta sin sal puede ser difícil y mal aceptada. Si es necesario, se combina un diurético con medicamentos antihipertensivos para facilitar la eliminación urinaria de sodio. De hecho, la eficacia de los inhibidores de la IEC y los ARA II para controlar la presión arterial alta es tal que el nefrólogo puede ser mucho menos estricto con la ingesta de sal hoy en día en comparación al pasado.

3. ¿Se debe seguir una dieta?

¿Hay que seguir una dieta si no hay insuficiencia renal?

No. El niño debe de tener una dieta normal.

16 Los suplementos de cloruro de sodio o bicarbonato los prepara el farmacéutico en forma de sobres o cápsulas que contienen las cantidades prescritas por el médico.

Se dan consejos dietéticos para que el niño se acostumbre a llevar una dieta equilibrada, aportando las cantidades de calorías y proteínas (carne, pescado, huevos, leche, queso, lácteos) recomendadas para niños de la misma edad.

¿Y en caso de insuficiencia renal?

Es necesario limitar la ingesta de proteínas y, sin embargo, mantener la ingesta suficiente de calorías esenciales para el crecimiento. A veces es difícil obtener suficientes calorías, especialmente en niños muy pequeños que tienen enfermedad renal y tienen poco apetito.

¿Cómo aumentar la ingesta de calorías?

Aumentando la ingesta de lípidos¹⁷ (que son grasas), que aportan muchas calorías y aportando calorías adicionales en forma de polímeros de glucosa que no tienen sabor y por tanto son bien aceptados.

4. El problema del potasio

EL POTASIO EN LA SANGRE (O KALEMIA)

Cuando la insuficiencia renal se agrava, la eliminación del potasio ingerido por los alimentos es insuficiente. Puede producirse, por tanto, un aumento del nivel de potasio en sangre (hiperpotasemia). La tasa normal está entre 3,5 y 5 milimoles por litro (mmol/l). Los niveles de 6 mmol/l o más son muy peligrosos, ya que causan arritmias cardíacas (a veces fatales).

¿Qué hacer cuando la insuficiencia renal es moderada?

Evitar que el niño coma una gran cantidad de alimentos ricos en potasio a la vez: por ejemplo, plátanos, frutos secos como cacahuetes, nueces, avellanas, etc., muesli, chocolate, aguacates, legumbres como judías, lentejas ...

¿Qué pasa cuando la insuficiencia renal llega a la etapa grave?

Se prohíben los alimentos ricos en potasio y se toman precauciones de preparación y cocción.

¹⁷ Deben evitarse las grasas animales como la mantequilla y la crema, que provocan un aumento del colesterol «malo». Es necesario utilizar lípidos que aporten las grasas «buenas»: aceite de girasol, aceite Iso4, aceite de colza, aceite de oliva (no para cocinar), margarina tipo Fluidor (no para cocinar).

¡CUIDADO CON LOS ALIMENTOS RICOS EN POTASIO!

- verduras frescas (champiñones, coles de Bruselas, alcachofas, acelgas, remolachas, brócoli, apio, nabos);
- alimentos integrales con almidón (pan integral, arroz integral, pasta integral);
- legumbres (judías, habas, lentejas, garbanzos);
- frutos secos (uvas, ciruelas pasas, dátiles, albaricoques, plátanos, higos, mezclas de muesli, etc.);
- frutas oleaginosas (nueces, almendras, cacahuetes, pistachos, aceitunas, aguacate);
- castañas;
- productos a base de chocolate, chocolate y cacao;
- frutas frescas (plátanos, cerezas, uvas, naranjas, etc.);
- productos «sin sal» (la sal y el cloruro de sodio se reemplazan por sal de potasio);
- sal dietética (cloruro de potasio).

Las precauciones que se toman para reducir la ingesta de potasio de los alimentos son:

- limitar la ingesta de verduras y frutas frescas;
- remojar las patatas durante 12 horas, dejando que parte del potasio se quede en el agua de remojo;
- cocine las verduras en una gran cantidad de agua (porque parte del potasio pasa a través del agua) y, por supuesto, deseche el agua de cocción. Es aconsejable evitar las sopas;
- pelar la fruta. ¡Cuidado con las uvas, las cerezas y las naranjas! Lo mejor es consumir la fruta en compotas o cocida, pero el jugo debe desecharse;
- no se recomienda cocinar al vapor, ollas a presión o microondas que conserven el potasio;
- dar preferiblemente alimentos con almidón y bajo contenido de potasio¹⁸.

Es necesario prescribir resinas de intercambio de potasio¹⁹.

¹⁸ Pasta, arroz, alimentos derivados del trigo.

¹⁹ Se trata de polvos que se toman por vía oral, que capturan parte del potasio de los alimentos en el intestino y lo eliminan en las heces. Se administran al final de las comidas, para que se mezclen con la comida. Tienen un sabor y una consistencia desagradables (parecido a la arena) y pueden causar estreñimiento. Para evitar el estreñimiento, se puede recetar un laxante suave.

5. ¿Puede comer el niño en los comedores de la escuela?

Se permiten comidas en los comedores escolares, excepto en niños muy pequeños que se acercan a la etapa de insuficiencia renal en etapa terminal. Por tanto, es preferible que el niño coma en casa una comida preparada según las recomendaciones del dietista.

CÓMO PREVENIR Y TRATAR LAS CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal, sea cual sea su causa, tiene consecuencias que deben prevenirse y tratarse.

1. Las complicaciones óseas deben evitarse desde la etapa de insuficiencia renal moderada

¿Cómo se manifiestan las complicaciones óseas?

Combinan:

- lesiones de raquitismo: los extremos de los huesos están poco calcificados y los huesos largos (como los de las piernas) pueden deformarse;
- funcionamiento excesivo de las glándulas paratiroides que produce demasiada hormona paratiroidea.

¿Cuáles son las causas de esas complicaciones óseas?

- Aumento de los niveles de fósforo en sangre, debido a una eliminación insuficiente de fósforo en la orina.
- La reducción en la producción por los riñones de derivados activos de la vitamina D, conocida como vitamina antiraquítica, que fortalece los huesos y aumenta la absorción de calcio en el intestino.

¿Se pueden prevenir?

Sí. La prevención es fácil. Se tiene que dar:

- vitamina D²⁰ o uno de sus derivados activos²¹;
- y un suplemento de calcio en forma de carbonato de calcio²². El carbonato de calcio proporciona calcio adicional, que promueve la solidificación del esqueleto. Además, se une al fósforo de los alimentos y lo elimina parcialmente en las heces, lo que tiene la ventaja de reducir el nivel de fósforo en sangre.

Entendemos por qué la dieta limitada en proteínas (carne, huevos, pescado) es importante, ya que el fósforo lo proporcionan esos mismos alimentos ricos en proteínas.

²⁰ Vitamina D.

²¹ Derivados activos de la vitamina D.

²² Carbonato de calcio: ya sea en cápsulas fabricadas por el farmacéutico, o en diversas formas comerciales. A la mayoría de los niños no les gusta el carbonato de calcio, que tiene una consistencia y un sabor desagradables (muy parecido a la tiza).

¿Cómo adaptar las dosis de medicamentos?

Las dosis de calcio y vitamina D o derivados activos de la vitamina D son adaptadas por el nefrólogo para tener:

- niveles normales de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas (aumentan las fosfatasas alcalinas en el raquitismo) y vitamina D en la sangre;
- niveles normales de hormona paratiroidea en sangre o levemente aumentados.

Una dificultad, normalizar la tasa de fósforo

Es posible administrar medicamentos que fijan el fósforo en los alimentos y lo eliminan en las heces:

- si el nivel de fósforo sigue siendo excesivo a pesar de tomar carbonato de calcio;
- o si se debe suspender el carbonato de calcio porque el nivel de calcio en la sangre es demasiado alto.

2. La anemia debe corregirse

Los riñones normalmente producen eritropoyetina, una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL?

Disminuye la producción de eritropoyetina por los riñones.

El paciente se vuelve anémico: el nivel de hemoglobina, el componente principal de los glóbulos rojos disminuye por debajo de los 11 gramos por decilitro (g/dl).

Además, suele haber falta de hierro. El hierro es esencial para producir hemoglobina.

¿Cómo controlar?

Midiendo regularmente los niveles en sangre:

- de hemoglobina;
- y ferritina (la ferritina es un reflejo de la reserva de hierro del organismo).

¿Cuándo y cómo tratar?

- Se prescribe un suplemento de hierro si el nivel de ferritina es bajo y el nivel de hemoglobina está por debajo de 11 o 12 g/dl.

- El tratamiento con eritropoyetina²³ se inicia cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 11 g/dl. Su objetivo es elevar la hemoglobina entre 12 y 13 g/dl.

¿Qué hace la corrección de la anemia?

Mejora el estado general, el apetito, la capacidad para practicar deportes y la capacidad de atención en la escuela.

3. Hay que corregir la ralentización del crecimiento

¿Cuáles son los factores responsables?

En la enfermedad renal grave, a veces antes, el crecimiento suele ralentizarse. En los niños pequeños, la desaceleración puede deberse a:

- ingesta insuficiente de calorías;
- falta de agua, sal o bicarbonato;
- raquitismo.

Al corregir estos diversos factores, el crecimiento comienza de nuevo.

Pero la insuficiencia renal en sí puede retardar el crecimiento²⁴: provoca resistencia esquelética a la hormona del crecimiento (cuya fabricación es normal en la insuficiencia renal).

¿Cómo corregir la ralentización del crecimiento?

Por tratamiento con hormona del crecimiento²⁵. Las dosis y condiciones de prescripción están estrictamente reguladas.

Se ha demostrado que este tratamiento:

- acelera el crecimiento de los niños con insuficiencia renal crónica;
- compensa el retraso de talla;
- mantiene un crecimiento normal.

Los niveles sanguíneos se controlan periódicamente para comprobar, por un lado, que las dosis utilizadas no sean demasiado elevadas y, por otro, el buen cumplimiento de su ingesta.

23 Un gran avance que se remonta a la década de 1990 ha sido la fabricación de eritropoyetina mediante técnicas de biología molecular. La eritropoyetina se administra en forma de inyección subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes después de que se haya resuelto la anemia. Existen varias marcas de eritropoyetina para inyección subcutánea. Las inyecciones se administran con una pluma de inyección (como ocurre con las inyecciones de insulina en los diabéticos), por los padres o por el propio niño. Es importante cambiar el lugar de la inyección con regularidad. Al principio, los padres suelen preferir que las inyecciones las administre una enfermera. A menudo, su aprensión sobre la aplicación de una inyección a su hijo desaparece una vez que ven que la inyección es muy fácil. La reserva de eritropoyetina debe conservarse a 4 °C en nevera. Al viajar o de vacaciones, esta «cadena de frío» debe observarse poniendo eritropoyetina en una hielera.

24 Como en todas las enfermedades que conducen a una enfermedad renal crónica.

25 Uno de los grandes avances de los últimos 20 años ha sido la posibilidad de sintetizar la hormona del crecimiento mediante técnicas de biología molecular. El tratamiento consiste en una inyección subcutánea diaria. Es importante cambiar el lugar de la inyección (brazos, muslos, glúteos, abdomen). Las inyecciones son administradas por la noche, por el niño o sus padres, a veces inicialmente por una enfermera. Una pluma de inyección facilita la inyección. Es importante que las inyecciones se administren con mucha regularidad, sin olvidar. El producto debe conservarse en nevera y protegido de la luz.

LA VIDA DIARIA

¿Deberían vacunarse estos niños?

Sí. Todas las vacunas deben administrarse como en otros niños sanos. El niño recibirá vacunas contra la difteria, el tétanos, la poliomielitis, el haemophilus, el sarampión, las paperas y la rubéola.

También debe recibir la vacuna contra la gripe todos los años.

La vacuna contra la hepatitis B, que está en el calendario vacunal obligatorio, es fundamental en un niño que algún día será trasplantado. De hecho, en la insuficiencia renal, el paciente, si está infectado con el virus, a menudo permanece como portador, lo que puede provocar complicaciones hepáticas graves con la terapia inmunosupresora.

Antes del trasplante, el niño también será vacunado contra la hepatitis A.

Finalmente, si el niño no ha pasado la varicela o no ha sido vacunado, se le vacunará antes del trasplante. Debido a las modificaciones que se presentan en el calendario vacunal en el tiempo, el concepto es que los niños y adolescentes deberán recibir todas las vacunas recomendadas de acuerdo con su edad, preferentemente antes del trasplante, y otras adicionales a criterio de su nefrólogo y su situación clínica. En la actualidad se vacuna a toda la población también de meningitis C, meningitis tetravalente, papilomavirus,...

¿Las enfermedades infantiles son más graves?

La mayoría de las enfermedades infantiles transcurren sin problemas particulares. Sin embargo, si causan vómitos o diarrea, la deshidratación puede desarrollarse más rápidamente que en un niño sano. Por tanto, es importante asegurarse de que el niño beba lo suficiente. Es posible que se necesite una infusión intravenosa de agua y sal durante unos días.

¿Y los medicamentos?

Como en todos los pacientes con insuficiencia renal, ciertos medicamentos deben usarse con precaución.

Algunos antibióticos²⁶ no se usan para infecciones comunes en niños, pero se usan para infecciones urinarias con fiebre y para infecciones graves.

Normalmente se eliminan por los riñones y por el contrario se acumulan cuando hay insuficiencia renal. Sin embargo, si sus niveles en sangre son excesivos, pueden ser tóxicos para los riñones y el oído.

Estos antibióticos aún se pueden usar incluso en casos de insuficiencia renal:

- reduciendo las dosis o espaciando las inyecciones;
- y controlando los niveles en sangre para evitar que lleguen a ser tóxicos.

²⁶ Los aminoglucósidos deben usarse con precaución.

LOS MEDICAMENTOS PROHIBIDOS

Los medicamentos potencialmente tóxicos para los riñones deben prohibirse en todas las edades. Estos medicamentos están estrictamente prohibidos en un niño con daño hepático.

Se trata de fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno. En caso de fiebre o dolor, es fundamental preferir el paracetamol.

La aspirina y sus derivados también están prohibidos debido al daño hepático.

Otros factores de riesgo

Habrà que explicar más adelante al niño cuáles son los otros factores de riesgo: tabaquismo, sobrepeso, falta de actividad física, comer en exceso que debe evitarse para proteger tanto sus riñones como su salud general.

¿Pueden las adolescentes tomar la píldora?

La anticoncepción con píldoras es posible.

Si tiene presión arterial alta, debe evitar las píldoras que contienen mucho estrógeno.

¿Cómo organizar la vida del niño?

En casa

La vida y la educación del niño deben de ser normales.

Los padres son responsables de garantizar que se respeten la dieta y los medicamentos. Como regla general, si los padres no mantienen una disciplina estricta a este respecto, el niño tendrá dificultades para seguir las prescripciones médicas por sí mismo.

La buena información para los padres y el niño sobre la enfermedad, los medicamentos y el futuro ayuda al niño y a sus padres a trabajar juntos para que se acepten las restricciones de la dieta y los medicamentos. A medida que se acerca la adolescencia, la información que ya se ha dado a los padres debe reformularse para el niño, de modo que paulatinamente se haga responsable de sí mismo.

En la escuela

La escolarización debe realizarse con normalidad. Todas las actividades deben ser de libre elección.



La única precaución es que el niño pueda beber cuando tenga sed.

Los viajes escolares (en verano y en invierno) se pueden hacer. Simplemente hay que planificar la cantidad de medicación necesaria, planificar que un adulto se asegure de que se toma la medicación, entregar a los acompañantes un informe resumiendo los problemas del niño en caso de que se acuda a un médico que no lo conozca, cuidarlo, proporcionar los datos de contacto del servicio hospitalario donde se le sigue y posiblemente un servicio pediátrico cercano al lugar de vacaciones.

Es importante realizar un plan individualizado de cuidado sanitario en la escuela en el que participen los padres, los maestros y los profesionales sanitarios. Si el niño tiene dificultades en la escuela, se inicia el apoyo educativo y psicológico necesario.

En vacaciones

Las vacaciones deben organizarse con normalidad, con las mismas precauciones que las indicadas anteriormente para los viajes escolares.

¿Hay deportes prohibidos por la enfermedad renal?

Entre los deportes, no se recomiendan los deportes que expongan a un riesgo de choque violento en el abdomen (rugby, deportes de contacto) en caso de que los riñones sean muy grandes. Aunque cabe mencionar que los riñones son muy grandes solo en niños muy pequeños.

En los niños mayores, los riñones son más grandes de lo normal, pero rara vez hasta el punto de quedar expuestos por un choque en el abdomen.

En la práctica, las actividades deportivas son de libre elección.

¿Y después del trasplante de riñón?

El sentido común es evitar los deportes que puedan dañar el riñón trasplantado (que está justo debajo de la pared del abdomen). Es por eso que desaconsejamos los deportes de contacto y combate como el rugby. Muchos niños quieren montar a caballo, lo cual no está prohibido.

¿Se permiten todas las profesiones?

Ninguna profesión está contraindicada.

Es prudente evitar profesiones que requieran viajes frecuentes y prolongados a países donde la medicina está poco desarrollada.

¿Necesitamos al psicólogo?

La ayuda de un psicólogo o psiquiatra puede estar indicada en momentos difíciles. El psicólogo o psiquiatra ayudará al niño a expresar y afrontar sus dificultades.

Los padres y el niño primero deberán encontrar la fuerza psicológica para hacer frente al anuncio de la enfermedad y los posibles plazos (diálisis, tras-

plante). Las posibles complicaciones, la ansiedad por el futuro, pueden provocar trastornos emocionales, a veces depresión o al menos una gran ansiedad. En estas circunstancias, es necesaria la ayuda psicológica. Mantener un equilibrio entre la vida personal y familiar, seguir teniendo relaciones con amigos, tener planes, conocer a otras familias que vivan en situaciones similares puede ayudar a afrontar mejor los momentos difíciles.

Finalmente, en cualquier caso, es necesario que el niño y sus padres conozcan antes del trasplante al psicólogo del servicio donde se realizará el trasplante de riñón.

¿CÓMO GESTIONAR LA TRANSICIÓN A LA MEDICINA PARA ADULTOS?

La transición, es decir, el paso de la atención pediátrica a la unidad de medicina para adultos debe ser particularmente vigilado.

Además del paciente, hay muchos integrantes interesados: los padres, con mayor frecuencia; los médicos habitualmente interesados (hepatólogos y nefrólogos pediátricos; hepatólogos y nefrólogos de adultos) y el equipo profesional multidisciplinar.

Los términos de la transición varían de un equipo médico a otro y están sujetos a ajustes individuales. Hay mucho en juego, y cada integrante debe prepararse, sin aprensión indebida, para este punto de inflexión.

Desde la primera consulta médica de adultos, es deseable que el propio adolescente informe a grandes rasgos la historia de su enfermedad, los detalles serán completados por los padres y el registro pediátrico. Este discurso inaugural es la ocasión de una importante demostración de autonomía.

¿Y LOS HERMANOS?

Como la enfermedad es autosómica recesiva, otro hermano puede tener una PQRAR no detectada.

El manejo de los hermanos asintomáticos debe discutirse con los padres caso por caso. Puede requerir la ayuda de un psicólogo, especialmente si es un adolescente.

Cuando las ecografías de detección prenatales habituales no han mostrado ninguna anomalía en un niño, la PQRAR, si está presente, puede ser leve.

De acuerdo con los padres, el seguimiento clínico (tamaño del riñón, tamaño del hígado, tamaño del bazo, presión arterial, hemograma) y ecografía (riñones, hígado, bazo) se puede organizar con regularidad (alrededor de los 5 años, 10 años y 15-18 años, por ejemplo).

En caso de una anomalía clínica, se puede ofrecer un diagnóstico genético.

DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL

Formas graves de PQRAR en el recién nacido y en el lactante

Cuando un niño nace con PQRAR, su función renal puede verse muy reducida y requerir el inicio de una depuración extrarrenal. Existen soluciones técnicas para compensar la pérdida de función renal en estos niños pequeños.

DIÁLISIS PERITONEAL

Este es el método de manejo más utilizado para la enfermedad renal en etapa terminal en bebés.

Una decisión multidisciplinar

Se trata de una decisión en la que participan neonatólogos, pediátricos, nefrólogos, hepatólogos y neurólogos pediátricos. El objetivo es que estos niños superen el hito del período neonatal y consideren un período de desarrollo con función renal en ocasiones reducida, pero que no requiera el uso de sesiones de diálisis.

Dificultades en los lactantes

Para ser eficaz, este método implica llenar la cavidad peritoneal con una pequeña cantidad de líquido y esperar a que el líquido se cargue con toxinas y desechos. Después de 20 a 40 minutos, el líquido se drena, eliminando las sustancias no deseadas. Por lo tanto, un ciclo se compone de tres períodos: período de llenado, seguido de un período de intercambios (también llamado de permanencia) y finalmente drenaje de la cavidad (o vaciado). El ciclo dura aproximadamente una hora. Los ciclos repetidos eliminan una cantidad significativa de toxinas y desechos después de un día. Este es un método técnicamente bien dominado, pero plantea una serie de dificultades en los bebés.

Dificultades respiratorias

Cuando este recién nacido es muy pequeño o prematuro o tiene dificultades para adaptarse al plan respiratorio, los equipos médicos trabajan juntos para permitir la mejor adaptación a la vida extrauterina.

La cantidad de líquido que se introduce en la cavidad peritoneal puede interferir con la respiración. La solución es disminuir el volumen de líquido y aumentar el número de ciclos. Pero en algunos casos, los problemas respiratorios son tales que pueden requerir ventilación asistida durante varios días.

Dificultades digestivas

Cuando los volúmenes de líquido son demasiado grandes, el reflujo gastroesofágico puede molestar al niño, especialmente a la hora de comer. Muestra signos de malestar que pueden requerir la interrupción de las sesiones de diálisis a la hora de las comidas.

Si la diálisis se usa de forma crónica, se adaptan las comidas y las sesiones se prescriben por la noche para no interferir con las actividades diurnas.

El riesgo de infecciones

En los primeros años de vida, la diálisis peritoneal conlleva un riesgo de infección, debido a la introducción de un catéter en la cavidad peritoneal, que suele estar cerrada. Las medidas asépticas durante la colocación del catéter y las instrucciones de desinfección son fundamentales.

Dificultades si los riñones son muy grandes

En casos raros, cuando el tamaño de los riñones interfiere con el llenado, se puede ofrecer la extirpación de un riñón (llamada nefrectomía unilateral). Muy a menudo, esta intervención permite la reanudación de las sesiones de diálisis peritoneal.

Las peculiaridades en los bebés

1. La permeabilidad del peritoneo es mayor en niños que en adultos. Esta mayor permeabilidad da como resultado la reabsorción de una gran cantidad de azúcares presentes en el líquido de diálisis.

Sin embargo, la presencia de azúcares en el líquido es necesaria: son los responsables de la transferencia de agua a través del peritoneo, permitiendo que la diálisis sea eficaz. A veces es fundamental acortar la duración de los ciclos para limitar la absorción de azúcares y permitir una diálisis eficaz.

2. Al colocar el catéter en el bebé, a menudo es útil realizar la extracción parcial de los flecos grasos que normalmente cubren los intestinos (este procedimiento se llama omentectomía parcial); estos pequeños flecos en el recién nacido podrían aspirarse durante el vaciado²⁷.

La distribución de las sesiones de diálisis

Las sesiones de diálisis se pueden distribuir en dieciocho o veinte horas al inicio para determinar el ritmo más útil.

27 En niños mayores, estos inconvenientes son poco frecuentes: al ser los flecos grasos más grandes, no caben en los pequeños orificios del catéter peritoneal.

El mal funcionamiento de varios órganos como los riñones, los pulmones o el hígado presenta un riesgo importante que puede provocar la muerte. La enfermedad es extremadamente grave cuando todos estos órganos fallan desde el nacimiento.

Cuando la diálisis se continúa por más tiempo, el tiempo total de diálisis se reduce de diez a doce horas por día. Cada ciclo dura un promedio de cuarenta minutos a una hora.

Alimentación de este bebé

Se basa en leches bajas en proteínas, en el mejor de los casos, leche materna. Se prefiere la alimentación discontinua con biberón para mantener el reflejo natural del bebé de succión. Cuando los niños están demasiado cansados para mamar, o cuando la diálisis peritoneal no permite la absorción de biberones de volumen normal, los equipos médicos pueden preferir el uso de nutrición enteral o alimentación forzada. Consiste en infundir lentamente en el estómago (a través de una pequeña sonda gástrica) pequeños volúmenes de leche que no podrían ser absorbidos por completo, con el fin de distribuir el volumen total durante más tiempo, a la hora o al final de las comidas. Esta técnica permite mantener el ritmo de los biberones.

Hipertensión

Es común durante el período neonatal en bebés con PQRAR y es más difícil de manejar en un bebé en diálisis peritoneal. Puede requerir el uso de medicamentos antihipertensivos administrados primero por vía intravenosa y luego por vía oral.

En definitiva, cuidados pesados y difíciles para el niño y su familia, puede combinar diálisis, ventilación asistida, nutrición enteral. Todas estas técnicas involucran equipos multidisciplinares de pediatras y generalmente se implementan en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Evolución

Si la evolución es favorable

El tratamiento con diálisis peritoneal puede durar varios días para permitir que el cuerpo del recién nacido se adapte.

Cuando las mejoras en la función renal y la respiración permiten considerar la interrupción de la diálisis y la respiración artificial, los niños son trasladados a salas de pediatría. Se quedarán en el hospital algunas semanas más. El control médico se organiza con mayor frecuencia en las unidades de nefrología pediátrica.

Cuando se puede interrumpir la diálisis peritoneal, se puede considerar regresar a casa.

Pero la insuficiencia renal puede persistir. A continuación, debe organizarse un seguimiento especializado en nefrología pediátrica y adaptar la atención a cada niño.

Cuando la insuficiencia renal es definitiva

En ausencia de mejoría, es difícil prever la continuación de las técnicas de reanimación más allá de unas pocas semanas.

Si desde un punto de vista técnico se puede considerar la continuación de la diálisis peritoneal en modo crónico, se debe considerar de acuerdo con las capacidades de recuperación pulmonar y el riesgo de posibles secuelas neurológicas en relación con un período neonatal difícil.

La decisión de continuar con la diálisis se toma con los padres, quienes deben comprender que esto es parte de un proceso de manejo de enfermedades crónicas. El compromiso del niño y su familia en este camino es difícil.

El objetivo es lograr un crecimiento normal en altura y peso, así como un desarrollo psicomotor normal. El proyecto terapéutico consiste en el manejo alterno en diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. Se debe tener en cuenta la extensión del daño hepático debido al riesgo de desarrollo de fibrosis hepática congénita.

Un pronóstico muy malo puede detener todo el tratamiento

Cuando el período neonatal es difícil desde el punto de vista pulmonar o neurológico y el riesgo de secuelas a largo plazo es alto, se puede ofrecer la suspensión terapéutica. Aquí nuevamente, esta es una decisión multidisciplinar, que involucra no solo a todos los profesionales a cargo de la atención, sino también a los equipos de enfermeras, psicólogos y por supuesto a los padres.

HEMODIÁLISIS

Si no se puede realizar la diálisis peritoneal, es posible la hemodiálisis. Pero durante el período neonatal, es técnicamente difícil y no se puede utilizar durante más de unos pocos días seguidos.

El tamaño y la talla de los recién nacidos dificulta el acceso a los vasos sanguíneos. Se debe utilizar un catéter venoso central que permita un flujo sanguíneo suficiente a través de la máquina de hemodiálisis.

En los últimos años se ha producido un avance considerable en la diálisis pediátrica, y cada paciente deberá recibir la modalidad más adecuada para su situación clínica de modo individualizado.

TRASPLANTE RENAL

La edad mínima para recibir un trasplante renal depende de las características de los pacientes y de la experiencia de los equipos de trasplante renal pediátrico. En general se precisa que los pacientes tengan alrededor de 10 kilos de peso, pero ocasionalmente se puede valorar pacientes de peso inferior.

Formas comunes de PQRAR en el niño

Cuando un niño tiene una forma menos grave, la enfermedad renal crónica puede desarrollarse en los primeros diez años, a veces más tarde, antes de la adolescencia.

La enfermedad renal crónica se controla regularmente por equipos de nefrología pediátrica a los que se suman especialistas de otros órganos como los hepatólogos pediátricos. La ampliación del arsenal terapéutico permite llevar a estos niños en el mejor estado nutricional posible a la etapa de depuración extrarrenal.

Este período denominado de «tratamiento conservador» ayuda a educar a los niños y sus familias sobre la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, así como el trasplante de riñón, y a prepararlos médica y psicológicamente. Este es también el momento de reflexionar sobre el trasplante de riñón. Con la excepción de algunos casos extremadamente raros, no existe ninguna situación que contradiga definitivamente el trasplante de riñón en niños.

DIÁLISIS

Escoger el tipo de diálisis

Hablar sobre los métodos de depuración extrarrenal con la familia permite definir, teniendo en cuenta el caso particular de cada niño, el tipo de cuidado más adecuado al plan familiar.

Técnicamente, las dos modalidades terapéuticas se conocen bien ahora y los equipos de nefrología pediátrica saben cómo utilizarlas en niños. Las asociaciones de diálisis pueden ayudar a las familias a iniciar el tratamiento domiciliario de diálisis peritoneal.

Los elementos clínicos guían la elección

Estos son:

- elementos anatómicos, como la altura y el peso del niño;
- las características clínicas de la enfermedad: ¿diuresis conservada (los riñones aún producen orina)?, ¿hipertensión arterial?, ¿hipertensión portal?, etc. Cuanto más pequeños son los niños, mayor es la función renal residual y por tanto mayor es la elección a favor de una diálisis peritoneal. Cuando el volumen de los riñones o el volumen del hígado es considerable, la elección se decanta a favor de la hemodiálisis.

El impacto en la vida familiar también puede influir en la elección

El modo de expresión de la enfermedad y sus repercusiones en el niño permiten considerar las dos modalidades, la distancia del domicilio, la frecuencia de las visitas al hospital, la tolerancia del niño en el entorno hospitalario, pueden ser factores que influyan en la elección.

¿Podemos cambiar el modo de diálisis?

Sí. La familia y el equipo de atención médica pueden cambiar de opción y cambiar de diálisis peritoneal a hemodiálisis si es necesario y viceversa.

¿Cuándo comenzar la diálisis?

La decisión se basa en una serie de argumentos clínicos (calidad de vida, estado de ánimo, crecimiento, fatiga, etc.) y no únicamente en las cifras de creatinina o en la reducción del filtrado glomerular.

El inicio de la diálisis puede precipitarse por la hipertensión arterial o por anomalías de laboratorio, como niveles elevados de fósforo o potasio en la sangre.

¿Otros tratamientos independientemente del tipo de diálisis?

Es importante corregir los efectos secundarios de la pérdida de la función renal. El arsenal terapéutico, hoy en día bien desarrollado, incluye:

- eritropoyetina inyectable que corrige la anemia;
- tratamiento antihipertensivo; como la presión arterial está generalmente mejor controlada que antes, en ocasiones se puede reducir el tratamiento;
- hormona del crecimiento inyectable²⁸;
- vitamina D y calcio absorbidos por vía oral que previenen el debilitamiento del esqueleto.

Estas terapias permiten apuntar a una talla objetivo normal²⁹.

Si los riñones son demasiado grandes e interfieren con la vida del niño, se pueden extirpar quirúrgicamente.

Escolaridad y deportes

Antes de la etapa de insuficiencia renal terminal, la enfermedad y el tratamiento generalmente tienen poco impacto en la vida escolar, ésta debería ser lo más normal posible.

No es hasta la etapa final de la insuficiencia renal que el absentismo escolar se vuelve notorio.

La diálisis peritoneal, que se realiza en casa todas las noches, no interfiere con la vida escolar, salvo en caso de complicaciones.

La hemodiálisis, por otro lado, puede ser una fuente de absentismo. Sin embargo, la escuela primaria, secundaria y preparatoria no se detienen cuando los niños están en diálisis. Las clases son impartidas durante la sesión de hemodiálisis por profesores del hospital, con todas las clases representadas. La organización del tiempo escolar debe comprender intercambios entre el profesor de la clase y el profesor del centro de diálisis.

²⁸ La hormona del crecimiento no está autorizada después del trasplante en Francia.

²⁹ Tamaño de referencia: la altura que habría tenido el niño si no hubiera tenido una enfermedad renal.

El deporte también forma parte del calendario. Por supuesto, están prohibidos los deportes violentos con mucho contacto. No existe una regla precisa.

Apoyo psicológico

El apoyo psicológico para el niño y sus padres es permanente. La situación psicológica del adolescente puede ser un problema.

Además, la transición al sector de adultos debe controlarse cuidadosamente.

LA DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal a menudo se elige en niños pequeños. El catéter de diálisis se coloca quirúrgicamente en el abdomen unos días o semanas antes del inicio programado de la diálisis, durante una estancia corta en el hospital.

El niño hace la diálisis en casa

La casa, lugar de vida, se convierte en lugar de cuidados. Los padres se convierten en cuidadores contribuyendo a las medidas terapéuticas de sus hijos. Cada noche, un padre «conecta» al niño a la máquina de diálisis peritoneal; la sesión tiene lugar en su habitación mientras duerme. El niño se «desenchufa» temprano en la mañana. Puede ir a la escuela.

Este tratamiento solo se puede implementar en casa después de que los padres hayan sido capacitados por los equipos médicos de nefrología pediátrica del hospital. Cuando el equipo médico considere que el padre y/o la madre están listos, se puede considerar regresar a casa. La calidad de las sesiones de diálisis en casa está controlada por un chip electrónico.

Consultas en el hospital

Son frecuentes al principio, alrededor de una vez a la semana, y luego se vuelven menos frecuentes.

Sus ventajas

- La diálisis peritoneal permite respetar los ritmos familiares.
- Disminuye el número de visitas al hospital.
- Permite una dieta flexible, pero definida con precisión.
- Dado que la diálisis es nocturna, permite una escolarización normal y una vida familiar y social casi normal, salvo las actividades acuáticas que están prohibidas y los deportes violentos.

Sus riesgos

Básicamente, el riesgo de infecciones del peritoneo (o peritonitis) que requiere el inicio rápido y prolongado de un tratamiento antibiótico. Las estrictas medi-

das asépticas durante la colocación del catéter y las instrucciones de desinfección son fundamentales.

Con el tiempo, el peritoneo puede perder su eficacia, por lo que es necesario interrumpir la diálisis.

LA HEMODIÁLISIS

El niño hace la diálisis en el hospital

La hemodiálisis requiere la preparación quirúrgica de un acceso vascular que permita un fácil acceso al torrente sanguíneo.

La hemodiálisis se realiza tres, cuatro, o cinco veces por semana. Cada sesión dura de tres a cinco horas.

Las sesiones tienen lugar con mayor frecuencia en el centro de diálisis pediátrico³⁰ de un hospital pediátrico ubicado lo más cerca del domicilio, y que esté acreditado oficialmente para ofrecer el tratamiento de hemodiálisis a menores de dieciocho años.

¿Es posible hacer la diálisis más cerca de casa?

La distancia desde la casa a la unidad de diálisis puede constituir una carga adicional para la vida familiar.

La posibilidad de que la familia utilice un centro de diálisis para adultos ubicado más cerca del hogar es posible por ley, pero es excepcional en nuestro medio. En España los niños se dializan en centros pediátricos.

Dieta y bebidas

La ingesta de sal se limita para prevenir la presión arterial alta.

Las ingestas de potasio y fósforo también se controlan y supervisan. Cuando los riñones ya no funcionan, es necesario limitar el volumen de bebidas para no ganar demasiado peso entre dos diálisis.

El dietista ayuda a transformar las recetas en menús.

Ventajas y desventajas

Las ventajas de la hemodiálisis sobre la diálisis peritoneal son:

- una mejor purificación;
- no necesidad de cuidados domiciliarios;
- la posibilidad de continuar la diálisis durante años.

Las desventajas son:

- la frecuencia de las visitas al hospital;
- la dieta que combina una dieta restrictiva y, a veces, una limitación de bebidas.

³⁰ Si bien los centros de diálisis para adultos están ampliamente distribuidos en todo el país, los centros de diálisis pediátrica están representados con mayor frecuencia en C.H.U.

EL TRASPLANTE RENAL

Un trasplante de riñón es el reemplazo de un riñón enfermo por uno funcional de otra persona.

Es la mejor terapia de reemplazo para la insuficiencia renal en etapa terminal. El riñón trasplantado realiza las funciones de purificación, pero también de regulación de la presión arterial, síntesis de hormonas y mantenimiento del equilibrio hídrico.

La supervivencia del paciente y del trasplante ha mejorado mucho durante la última década debido a los avances en el manejo de pacientes muy jóvenes y las nuevas terapias inmunosupresoras.

Un trasplante de riñón exitoso le permite recuperar una autonomía notable.

Permite al paciente llevar una vida normal, además de consultas periódicas y medicación diaria.

Sin embargo, el trasplante no debe verse como una cura completa, sino más bien como un tratamiento a largo plazo.

Esta terapia requiere una intervención durante la cual el cirujano realizará las acciones necesarias para unir el órgano a trasplantar de un donante al cuerpo del receptor.

Información para padres e hijos

La información sobre las ventajas y limitaciones se proporciona lo antes posible tanto a los padres como al niño con documentos explicativos escritos.

El personal sanitario tiene un papel de educador terapéutico para prevenir y detectar el riesgo de disfunción del trasplante e identificar los problemas que surgirán a lo largo de los años.

De estos, se debe explicar cuidadosamente el riesgo de que se produzca un rechazo. Los padres y los niños deben comprender que el control post trasplante requiere un tratamiento inmunosupresor con análisis de sangre frecuentes, lo que permite la detección rápida de anomalías en la función del órgano trasplantado, a veces debidas al rechazo.

¿Cuándo es el mejor momento para considerar un trasplante?

Cuando la condición física y mental lo permita, el equipo médico formado por médicos, pero también enfermeras, psicólogos, dietistas, juzgará el mejor momento para inscribirse en la lista de espera de trasplante renal pediátrico de su Comunidad Autónoma, o del centro de referencia acreditado como CSUR para trasplante renal pediátrico.

¿Y el trasplante preventivo?

Cuando la función renal disminuye lentamente, el trasplante se puede realizar antes del inicio de la diálisis si el niño y los padres están listos, y especialmente si se identifica un donante vivo en la familia. Sin embargo, un trasplante preventivo no siempre es posible.

¿Cómo se organiza el período previo al trasplante de riñón?

El trasplante es organizado localmente por un equipo multidisciplinario compuesto por nefrólogos, cirujanos y anestesiólogos de cuidados intensivos. A nivel nacional, toda la actividad de trasplantes está coordinada por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y las organizaciones de trasplante de la Comunidad Autónoma.

El equipo médico debe haber realizado una evaluación completa que incluya la actualización de vacunas, el registro de enfermedades infantiles, una consulta con un psicólogo, la búsqueda de alergias, la búsqueda de trastornos de la coagulación, el registro del grupo sanguíneo (A, B, AB u O), el registro de grupos HLA (que permitirán encontrar un riñón lo más parecido posible). Los hepatólogos encargados del seguimiento realizan una evaluación cuidadosa de la enfermedad hepática (búsqueda de varices esofágicas, medición de la presión arterial pulmonar).

El paciente (el receptor) solo se anota en la lista de espera de trasplante cuando su situación clínica es estable y está bajo control. Luego, la evaluación incluye una consulta de anestesia y una valoración con el cirujano que puede sugerir la extirpación de un riñón natural de nacimiento que sea demasiado grande. Esta nefrectomía puede realizarse antes del trasplante, por laparoscopia o el día del trasplante.

¿Quién «dona» el riñón que se trasplantará?

Se deben discutir dos posibilidades con la familia y con el niño mismo cuando tenga la edad suficiente para comprender.

Trasplante de riñón de un donante vivo

Según lo permita la ley, el donante de riñón, si goza de buena salud, puede ser un miembro adulto de la familia; estamos hablando de un donante vivo emparentado.

En el caso de que un miembro de la familia quiera donar su riñón, la aprobación llega después de un proceso en el que participan nefrólogos, psicólogos y posiblemente genetistas. El proceso está regulado legalmente y debe prepararse con antelación. Todos (donante, hijo receptor, familia) deben estar de acuerdo y por lo tanto tomarse el tiempo necesario para prepararse para este trasplante.

En general, los grupos sanguíneos del donante y del receptor deben ser compatibles, aunque es posible el trasplante en algunos casos seleccionados de incompatibilidad, ambos riñones del donante deben ser normales y el receptor no debe tener anticuerpos contra el donante.

Este es un «trasplante con cita previa», la fecha se elige de acuerdo con los requisitos médicos.

Particularidades del trasplante en caso de enfermedad autosómica recesiva como PQRAR

El presunto donante debe estar libre de síntomas.

Son posibles dos situaciones genéticas: el donante no tiene genes mutados; el donante es un portador del gen mutado en un cromosoma. En ambas situaciones, el trasplante es posible.

Trasplante de riñón de un donante fallecido anónimo

Este es el tipo de trasplante más común en España.

El procedimiento está muy regulado legalmente.

Este es el «trasplante de la llamada», sin cita previa.

El riñón se extrae de una persona con «muerte cerebral». Más recientemente, y en algunos centros, se pueden utilizar los riñones extraídos de personas que han muerto después de un paro cardíaco.

Su organización

Se realiza la prueba de compatibilidad entre las células del donante y el receptor, el *cross-match*. Si es negativo, se realiza el trasplante. Si el *cross-match* es positivo, el trasplante no se realiza debido al altísimo riesgo de rechazo. El órgano se ofrece a otro receptor.

El procedimiento en sí dura unas pocas horas.

En los primeros días, a veces son necesarias algunas sesiones de hemodiálisis mientras se espera que el riñón funcione. En general, la evolución postoperatoria no es complicada. El niño puede irse a casa después de unos días de hospitalización.

Atención médica

El nefrólogo pediatra asegura el seguimiento y coordina las opiniones de otros especialistas. El seguimiento es regular y frecuente, tres veces por semana al inicio del trasplante, luego se reduce gradualmente. Cuando la situación clínica es estable, las visitas al hospital se realizan cada 4 ó 6 semanas. El control se basa en un examen físico y pruebas de laboratorio para medir la función del órgano trasplantado, como la creatinina y la urea. Se controla la eficacia del tratamiento.

Las hospitalizaciones pueden ser necesarias para evaluar el tratamiento y la tolerancia, o para controlar las complicaciones. Otros órganos, especialmente el hígado, también están bajo vigilancia.

Apoyo psicológico

Las citas del niño, niña o adolescente con el psicólogo o psiquiatra infantil son fundamentales para la evaluación antes del trasplante y el apoyo posterior. Después del alta del hospital, se pueden ofrecer consultas según sea necesario, pero es aconsejable ver al psicólogo o psiquiatra infantil durante la primera evaluación, tres meses después del trasplante y durante la evaluación anual.

Cuando se trata de un trasplante de un donante vivo, la supervisión psicológica debe realizarse por un lado con el niño, pero también con el donante; parece que el padre donante debería ser atendido por un psicólogo o psiquiatra diferente al del niño.

Dieta y tratamientos

La ingesta de sal es limitada. Las bebidas son generalmente permitidas.

Se continúa con el tratamiento antihipertensivo.

Se suspenden tanto la hormona del crecimiento como la eritropoyetina.

¿SE REPITE LA ENFERMEDAD EN EL ÓRGANO TRASPLANTADO?

No. La PQRAR es una enfermedad genética que no se repite en el órgano trasplantado.

Rechazo y complicaciones del trasplante

La aceptación por parte del organismo de un órgano extraño (en este caso un riñón) es difícil y justifica la prescripción de medicamentos antirrechazo (porque el organismo reconoce este nuevo riñón como «diferente» inmunológicamente).

El rechazo es una respuesta inmunitaria normal.

El riesgo es mayor durante el primer año después del trasplante, pero persiste más allá de este tiempo.

Incluso cuando los niños están bien, el tratamiento es fundamental y no debe interrumpirse: es un tratamiento permanente que requiere un seguimiento de por vida.

¿Qué medicamentos contra el rechazo se recetan?

Los medicamentos, conocidos como inmunosupresores, son esenciales para la supervivencia del trasplante y si no se toman, el organismo del receptor rechazaría en semanas o meses, a veces en días, el órgano trasplantado.

Pero no existe una terapia inmunosupresora ideal.

La elección de los medicamentos depende de las características del niño, las características del trasplante y los hábitos del equipo de trasplantes. Pero los principios activos y las estrategias terapéuticas se comparten ampliamente, a menudo se discuten en reuniones científicas y difieren poco entre los equipos.

El tratamiento antirrechazo debe tomarse de por vida.

Combina la ingesta de varios medicamentos que se toman cada día. Por lo general, se necesitan dos o tres medicamentos para combatir el rechazo. La mayoría de las veces son ciclosporina, tacrolimus, corticosteroides y micofenolato de mofetilo, azatioprina.

Los niveles de medicamentos en la sangre se controlan en cada visita en el hospital.

El tratamiento se suaviza con el tiempo

Cuando los parámetros de seguimiento son satisfactorios y el funcionamiento del órgano trasplantado es bueno, el nefrólogo puede reducir el tratamiento, pero no interrumpirlo.

La función de los equipos médicos es permitir la mejor tolerancia posible del trasplante de riñón evitando la aparición de efectos secundarios vinculados a un exceso de los medicamentos utilizados contra el rechazo.

El rechazo

El rechazo puede ocurrir incluso si se ha tomado regularmente terapia inmunosupresora.

El diagnóstico del rechazo del órgano no significa forzosamente el final del trasplante.

Cuando se diagnostica el rechazo de un trasplante, el equipo médico aumenta las dosis de inmunosupresores. Muy a menudo, estas adaptaciones terapéuticas permiten controlar el fenómeno del rechazo.

El diagnóstico de rechazo se realiza mediante una biopsia del órgano trasplantado. Esto se puede hacer en cualquier momento cuando se sospecha un rechazo.

Muchos equipos de trasplantes realizan biopsias sistemáticas del órgano trasplantado en fechas específicas (por ejemplo, tres meses, seis meses, un año después del trasplante) para comprobar si se detectan signos que predigan el rechazo del órgano trasplantado.

Disfunción crónica del trasplante

En algunos casos, y aunque los primeros años fueron exitosos, el tiempo actúa sobre los trasplantes renales y conduce paulatinamente a una disfunción crónica del órgano trasplantado que puede hacer que el paciente vuelva a recurrir a hemodiálisis. Los tratamientos antirrechazo también pueden ser tóxicos para los riñones.

¿Son posibles varios trasplantes?

Sí. Si un trasplante falla, se puede considerar un segundo, a veces un tercero.

Infecciones

Algunas se previenen mediante un tratamiento que se toma en el momento del trasplante y luego se continúa.

También significa controlar infecciones como la gripe o la infección por citomegalovirus. Estas enfermedades, comunes en la población en general, pueden ser difíciles de soportar para un niño en tratamiento contra el rechazo. Este tratamiento disminuye el sistema inmunológico y debilita el cuerpo, que tiene más dificultades para defenderse.

En pacientes con PQRAR también debemos temer complicaciones infecciosas de origen biliar.

Exposición prolongada al sol

La terapia inmunosupresora aumenta el riesgo de tumores cutáneos, cuyo riesgo aumenta con el tiempo. Los tumores de piel se detectan fácilmente mediante un examen dermatológico anual que permite un tratamiento temprano (extirpación del tumor). Los pacientes que se preparan para el trasplante y los pacientes trasplantados deben evitar la exposición prolongada al sol y tomar precauciones de protección (ropa, protector solar).

Vacunas

Puede continuarse con todas las vacunas de virus muertos.

Las vacunas de agentes vivos (sarampión, paperas, fiebre amarilla, varicela, tuberculosis, polio oral, gastroenteritis por rotavirus) están contraindicadas.

Vida cotidiana

La vida normal de un niño es la escuela y también el deporte.

La vida diaria del niño trasplantado se vuelve lo más normal posible, dado el tratamiento.

Después del trasplante, después de unos días, los niños están menos cansados y su crecimiento se reanuda.

La escolarización puede reanudarse rápidamente, al igual que los deportes, si no presentan riesgo de contusión en el órgano trasplantado.

Se deben evitar los deportes violentos (fútbol, rugby), que son peligrosos para el riñón trasplantado.

EL FUTURO

Varía mucho de un niño a otro, ya que depende tanto del éxito en la escuela como del éxito del programa de trasplante de diálisis.

El objetivo que se propone el equipo médico es el de un futuro más cercano al de los demás niños: la mejor integración posible en la sociedad, a través del acceso a una profesión y a través de una vida emocional plena.

Este objetivo se logrará tanto mejor si el niño ha seguido un curso escolar exitoso que corresponda a su proyecto de vida. La calidad de la escolarización, en términos de planificación que satisfaga las necesidades específicas de los jóvenes con insuficiencia renal, es, por tanto, un elemento fundamental de su apoyo, junto con su atención terapéutica.

Los «adolescentes» y el trasplante

La adolescencia es una época difícil. La crisis habitual de la adolescencia se expresa a veces en contra de la toma de tratamientos y sus limitaciones, como el control del consumo de sal y la prohibición del tabaco: los hombres y mujeres jóvenes trasplantados a menudo tienen la tentación de desafiar así la autoridad. Algunos interrumpen todo tratamiento, por lo que corren el riesgo de sufrir rechazo.



La interrupción del tratamiento es la principal causa de pérdida del órgano trasplantado en los jóvenes.

Cuando esta interrupción es prolongada, el rechazo ya no se puede controlar.

Este riesgo se puede prevenir por equipos médicos que deben anticipar estos problemas de comunicación entre adolescentes y adultos. Los equipos médicos están rodeados de psicólogos y psiquiatras familiarizados con estos riesgos, y las consultas de educación terapéutica en torno al tratamiento inmunosupresor son útiles.

Convertirse en un adulto

En el momento de la transición a la edad adulta y la transferencia de archivos a equipos de nefrólogos de adultos, algunos equipos pediátricos organizan consultas de transición (que reúnen a psicólogos, dietistas, nefrólogos pediátricos y nefrólogos adultos); estas consultas permiten hacer balance de la organización del seguimiento de trasplantes en los servicios de adultos.

LA AFECTACIÓN HEPÁTICA

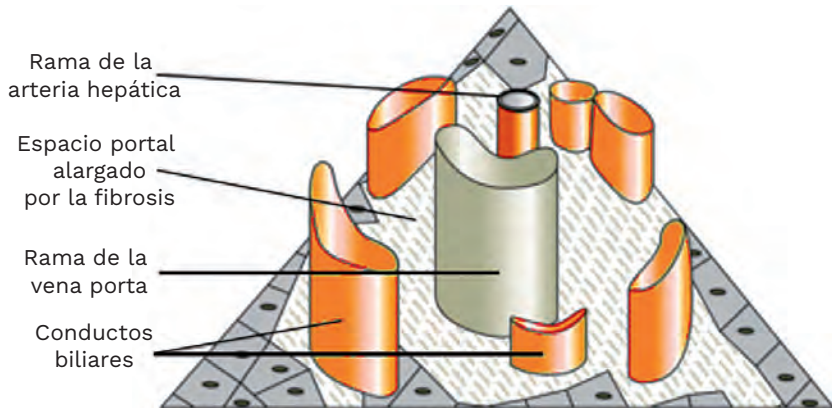
Las anomalías del desarrollo de la placa ductal conducen a:

- anomalías de los conductos biliares;
- y fibrosis que se desarrolla y aumenta gradualmente desde los espacios porta-les, sin causar daño a las células hepáticas.

Estas anomalías se manifiestan clínicamente por un daño específico en el hígado llamado fibrosis hepática congénita.

Las anomalías del hígado

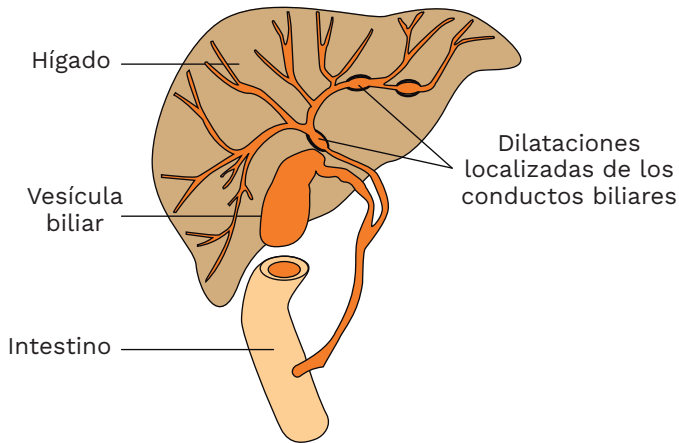
La fibrosis está presente al nacer (no se detecta en las ecografías prenatales).



Este diagrama muestra un mayor número de conductos biliares microscópicos (solo son visibles al microscopio), dilatados irregularmente; se asientan en un espacio portal anormal, agrandado por la fibrosis. Las células del hígado que recubren el espacio portal son normales.

La fibrosis hepática congénita se asocia a menudo (entre el 46% y el 83% de los casos, según la serie de pacientes) a la PQRAR. Puede estar presente en otras enfermedades renales hereditarias.

Las anomalías de los espacios portales pueden asociarse con una dilatación de los conductos biliares de mayor calibre denominada síndrome de Caroli. Los conductos dilatados forman quistes de diferentes tamaños que se comunican con el árbol biliar. Estas anomalías quísticas pueden afectar todo el hígado o solo una parte de él, generalmente el lóbulo izquierdo.



Las dilataciones pseudoquísticas de gran calibre de los conductos biliares afectan parte del hígado (síndrome de Caroli). Estas anomalías se pueden descubrir mediante diferentes técnicas de imagen.

La enfermedad hepática

- La principal consecuencia es la hipertensión portal, es decir, un aumento de presión en la vena gruesa que llega al hígado, la vena porta y en sus ramas que drenan todo el tracto digestivo. Este aumento de presión está relacionado con la obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado por la fibrosis que crece y comprime las venas.
- Las anomalías de los conductos biliares son responsables de la bilis estancada.
- El daño hepático clínico se vuelve sintomático con la edad.

1. El aumento de la presión arterial en la vena porta

Tiene varias consecuencias:

- La constitución de las varices esofágicas. Se trata de dilataciones anormales permanentes de las venas de la parte inferior del esófago y, a veces, del estómago. Son causadas por el desarrollo de venas que desvían la sangre de la propia circulación del hígado (este es el sistema portal) hacia la circulación general (los sistemas de vena cava superior e inferior). Su ruptura es responsable del sangrado dentro del tracto digestivo.
- El desarrollo de una «circulación venosa colateral». Las venas se vuelven inusualmente visibles, de color azulado, debajo de la piel del abdomen y el pecho.
- El aumento en el tamaño del bazo (llamado esplenomegalia) que puede ir acompañado o no por el secuestro de varios elementos sanguíneos responsables de una disminución en el número de glóbulos rojos (o eritrocitos), el número de plaquetas, número de glóbulos blancos (o leucocitos) en la sangre circulante. Estas anomalías sanguíneas se denominan hiperesplenismo.

2. Estancamiento de la bilis en los conductos biliares

Puede ser la causa de una infección bacteriana; la infección puede afectar a todos los conductos biliares: esto es colangitis (a veces hablamos de angiolcolitis).

¿A qué edad y cómo se descubre la fibrosis hepática congénita?

¿A qué edad?

La edad de la detección de la fibrosis puede variar, ya que va desde la infancia hasta la edad adulta.

El diagnóstico se realiza en la mayoría de los pacientes durante la adolescencia.

¿Cómo se descubre?

Las circunstancias del descubrimiento varían.

1. Se conoce la enfermedad renal

El nefrólogo pediátrico busca de manera rutinaria y sistemática signos de daño hepático, especialmente hepatomegalia firme (un hígado grande), predominantemente en el lóbulo izquierdo.

2. Se desconoce la enfermedad renal

Diferentes situaciones clínicas pueden conducir a la detección de la hipertensión portal:

- una cifra baja de las plaquetas sanguíneas;
- un hígado grande;

- un bazo grande;
- circulación venosa colateral abdominal;
- un episodio de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas.

Puede ser vómito con sangre (llamado hematemesis) o la emisión de sangre negra mezclada con heces (llamado melena). Si el sangrado es muy profuso, la sangre en las heces puede ser negra y roja. El primer sangrado se puede notar a la edad de tres años, pero ocurre con mayor frecuencia entre los 5 y los 20 años.

Se estima que el 50% de los niños con fibrosis hepática tienen riesgo de hemorragia al menos una vez. El riesgo de hemorragia aumenta con la edad.

Infección del tracto biliar clínicamente caracterizada por fiebre alta de 39 °C, escalofríos, dolor abdominal intenso.

Exámenes biológicos

Las pruebas hepáticas suelen ser normales, pero puede haber un aumento moderado de algunas de las enzimas producidas por el hígado: fosfatasa alcalina y gamma-GT.

Exámenes radiológicos

Ecografía del hígado y los riñones.

Este es el primer examen radiológico³¹ que se realiza. La ecografía del hígado se combina sistemáticamente con Doppler.

1. La ecografía puede mostrar anomalías características de PQRAR:
 - hígado y bazo agrandados;
 - dilataciones de aspecto quístico de los conductos biliares intrahepáticos;
 - y dilatación de los tubos colectores de los riñones.
2. Confirma el diagnóstico de hipertensión portal la detección de la presencia de venas que desvían sangre de la propia circulación del hígado (sistema portal) a la circulación general.
3. A veces muestra trombosis de la vena porta que puede acompañar a la hipertensión portal.

RMI (resonancia magnética)

Como parte de la exploración de la enfermedad hepática, se realiza una resonancia magnética como segundo paso. La prueba puede adaptarse a un estudio completo del árbol biliar (de ahí el nombre de colangiografía por resonancia magnética). Permite observar las dilataciones de los conductos biliares y posiblemente la presencia de quistes. Parece ser el método más sensible para detectar anomalías en los riñones y los conductos biliares.

³¹ Estas pruebas le permiten estudiar el tamaño, los contornos y la estructura del hígado, el aspecto de la vena porta, las arterias hepáticas y las venas hepáticas y las vías biliares si están dilatadas. Normalmente, los conductos biliares no son visibles en los niños. También te permiten evaluar el tamaño del bazo.

La visualización de los vasos sanguíneos (mediante angiografía por resonancia magnética o angiografía por tomografía computarizada) requiere la inyección de un producto de contraste.

Esofagogastroduodenoscopia

Es esencial.

Puede mostrar varices (hinchazón azulada de las venas), de diferentes tamaños, ubicadas en la parte inferior del esófago y en ocasiones en el estómago.

Permite evaluar el riesgo de rotura y así definir el manejo terapéutico y el modo de seguimiento.

El riesgo de rotura está relacionado con la aparición de varices y su tamaño, así como con la aparición de mucosa esofágica que las recubre.

Se han definido diferentes grados:

- grado 1: pequeñas venas varicosas que se aplanan cuando se sopla aire;
- grado 2: grandes venas varicosas presentes en pequeños grupos y que no se aplanan cuando se sopla aire;
- grado 3: paquetes grandes de venas varicosas grandes que no se aplanan con la insuflación. También se tiene en cuenta la presencia o ausencia de «signos rojos» (manchas, rayas) en la mucosa esofágica.

Biopsia hepática

Como se ha dicho, el descubrimiento de un hígado de gran tamaño asociado a un daño renal característico es suficiente para sugerir un diagnóstico de fibrosis hepática congénita, diagnóstico que se confirmará mediante exámenes radiológicos. En la mayoría de los casos, los resultados no requieren una biopsia de hígado.

Sin embargo, si la biopsia parece necesaria, la extracción de un fragmento de hígado se puede realizar por vía transparietal (a través de la piel) o transyugular (pasando a través de una vena del cuello, la vena yugular) si hay una disminución de la cantidad de plaquetas (que pueden ser responsables de un sangrado anormal).

¿Qué muestra la prueba de hígado?

El examen del hígado al microscopio muestra espacios portales agrandados por fibrosis, numerosos conductos biliares más o menos dilatados que se comunican con los conductos biliares intrahepáticos.

Medición de la fibrosis por fibroscan

Este método evalúa el grado de fibrosis y ayuda a controlar el progreso de ciertas enfermedades hepáticas.

Se usa mucho en adultos.

El desarrollo en el mercado de dispositivos aptos para niños permite su uso en pediatría.

MANEJO, CONTROL Y TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA. TRASPLANTE HEPÁTICO

El control regular ayuda a prevenir ciertas complicaciones.

La enfermedad renal es conocida

El niño es controlado regularmente por el nefrólogo pediátrico, y la frecuencia de las consultas varía según la gravedad del daño renal.

El control se basa en el examen clínico (tamaño del hígado y el bazo) combinado con pruebas de laboratorio simples (hemograma completo y enzimas hepáticas).

La detección de un hígado y bazo agrandados requiere enviar al niño a un departamento especializado en hepatología pediátrica. Posteriormente, el seguimiento será realizado conjuntamente por el nefrólogo pediátrico y el hepatólogo pediátrico.

La enfermedad hepática está reconocida

Los signos de hipertensión portal pueden aparecer en un niño con enfermedad renal conocida o ser reveladores.

Al igual que en la situación anterior, el niño es derivado a un departamento especializado en hepatología pediátrica para la evaluación de la hipertensión portal. Los exámenes se organizan para evaluar el riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado con la presencia de varices esofágicas.

Se establece un protocolo de gestión y seguimiento (frecuencia de consultas y/u hospitalización, seguido en colaboración con el servicio de pediatría más cercano al domicilio) según los resultados.

Vida cotidiana

Organización de la vida

En ausencia de insuficiencia renal ni necesidad de sesiones de hemodiálisis, los niños con fibrosis hepática congénita pueden llevar una vida normal con una escolarización regular.

Los deportes

Se puede practicar una actividad deportiva, pero es necesario evitar los deportes violentos, de contacto, en caso de bazo grande.

Vacaciones

En ausencia de várices esofágicas amenazantes y episodios recurrentes de colangitis, se pueden permitir las vacaciones en el extranjero evitando los países donde el estándar de asistencia médica es insuficiente.

Vacunas

Las vacunaciones deben realizarse de acuerdo con el esquema habitual con recomendaciones de vacunación contra la hepatitis A, hepatitis B y contra bacterias, particularmente neumococo.

Anticoncepción

La anticoncepción en adolescentes jóvenes debe ser recetada por especialistas; la elección de la píldora debe evitar los estrógenos recomendando progestágenos o píldoras minidosis (estrógeno-progestágeno lo más bajo posible).

LA HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL, UNA COMPLICACIÓN IMPORTANTE

Los avances en la atención al paciente, la prevención de diversas complicaciones, el uso de medicamentos vasoactivos, las posibilidades de la radiología intervencionista hacen que mejore el pronóstico de las hemorragias digestivas ligadas a la hipertensión portal.

Los diferentes tratamientos para las varices esofágicas

Actualmente se pueden utilizar varios tratamientos y, a veces, combinarlos. Sus indicaciones difieren.

1. Ligadura con bandas de goma o esclerosis de las venas varicosas

Son técnicas realizadas por vía endoscópica por un gastroenterólogo especialista. Los recientes avances en estas técnicas y la miniaturización de instrumentos hacen que, en general, se puedan practicar en niños pequeños.

Dependiendo del aspecto de las varices y de los resultados obtenidos, el médico determina los tiempos de seguimiento y decide si son necesarias o no más sesiones y el intervalo entre sesiones.

2. Betabloqueantes

Algunos antihipertensivos, como el propranolol, reducen la presión en la vena porta y, por tanto, reducen el riesgo de hemorragia.

Este tratamiento puede continuarse durante años. Si hay alguna indicación para suspender el tratamiento, debe ser gradual.

¡CUIDADO!

El tratamiento con betabloqueantes nunca debe interrumpirse repentinamente. Interrumpirlos repentinamente puede promover el sangrado digestivo.

3. Derivación portosistémica intrahepática transyugular o anastomosis porto-cava intrahepática por vía yugular

Este gesto paliativo lo realizan radiólogos intervencionistas.

Consiste en conectar (anastomosar) bajo control radiológico una gran rama de la vena porta a una vena hepática mediante una prótesis intrahepática; esta prótesis se coloca por vía transyugular (vaso del cuello). Ayuda a reducir la presión en la vena porta.

4. Anastomosis quirúrgica de porto-cava

Esta intervención quirúrgica puede resultar necesaria ante hemorragias incontrolables o recurrentes y/o dificultades para erradicar las varices tras ligadura o esclerosis.

Este es el único tratamiento que puede reducir permanentemente la presión portal.

Protege contra el sangrado gastrointestinal, pero no protege contra las complicaciones cardiopulmonares de la hipertensión portal.

Está contraindicado en un niño que presenta insuficiencia renal o incluso manifestaciones cardiopulmonares.

Seguimiento y tratamiento preventivo

El control endoscópico periódico permite la implementación de tratamientos preventivos.

El hallazgo de las varices que conlleven a un riesgo hemorrágico permite establecer un protocolo de tratamiento endoscópico preventivo. Es necesario, incluso en niños que no haya sangrado, controlar el progreso de las venas varicosas con endoscopias regulares.

Evita la hemorragia digestiva

La tasa de seguimiento endoscópico, la indicación de tratamiento médico o el tratamiento endoscópico dependen del riesgo de sangrado.

El riesgo de hemorragia está relacionado con el aspecto endoscópico de las varices y la mucosa esofágica. Sabiendo que el riesgo de rotura es elevado cuando la fibroscopia revela un estadio II con «signos rojos» en la mucosa esofágica, o un estadio III, el control esquemático propuesto es el siguiente:

- La fibroscopia no muestra varices: se programa una nueva fibroscopia dos años después.
- La endoscopia muestra varices:
 - estadio I: se planifica una fibroscopia 18 meses después;
 - estadio II con mucosa normal: se planifica una fibroscopia 1 año después;
 - estadio II con signos rojos o venas varicosas en estadio III: se considera el tratamiento endoscópico de las venas varicosas, es decir, ligadura o esclerosis. Es necesario un control endoscópico periódico para consolidar el tratamiento y prevenir la reaparición de varices.

¡CUIDADO!

Los medicamentos que contienen aspirina³³ y antiinflamatorios no esteroideos³⁴, que pueden causar hemorragia gastrointestinal, están estrictamente contraindicados. El tratamiento de elección para la fiebre y/o el dolor es el paracetamol.

El sangrado digestivo debe tratarse con urgencia

El sangrado gastrointestinal puede ocurrir de forma espontánea. También se puede desencadenar tomando medicamentos a base de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, que por consiguiente deben evitarse.

32 Se deben evitar los medicamentos a base de aspirina que a veces se recetan a niños en caso de fiebre y otros que a menudo se venden sin receta.

33 Se deben evitar los medicamentos que a veces se recetan a los niños para la fiebre y el dolor y otros que a menudo se venden sin receta.

Un niño con hematemesis o melena debe ser hospitalizado y tratado de urgencia.

El desplazamiento desde la casa al hospital más cercano requiere del servicio de asistencia médica de urgencias o SAMU/SEM, que brindará primeros auxilios y transportará al niño a la unidad de cuidados médicos adecuada para su atención médica.

¿Cuál es la evolución?

A menudo, se logra la estabilización y la detención del sangrado.

Si la hemorragia no se detiene, la ligadura o la esclerosis se pueden realizar urgentemente.

¿Cómo prevenir la recurrencia de las hemorragias?

La evolución está marcada por la posible aparición de episodios hemorrágicos. En caso de reincidencia del sangrado, a pesar del tratamiento endoscópico (ligadura o esclerosis) y el tratamiento farmacológico (betabloqueantes) bien realizados, se puede considerar el establecimiento de una anastomosis porto-cava por vía transyugular o la realización de una anastomosis porto-cava quirúrgica.

LA SEGUNDA GRAN COMPLICACIÓN, LA COLANGITIS

Esta infección necesita tratamiento urgente.

¿Cómo tratar un primer episodio?

Un niño que tiene fiebre de 39 grados y escalofríos, debe ser examinado de inmediato por un médico y admitido en el hospital más cercano a su casa si no se puede encontrar una explicación para la fiebre.

Es necesario hacer un buen diagnóstico para poder establecer un tratamiento adecuado de forma urgente. La hospitalización permite tomar las muestras necesarias: hemocultivos, hemograma completo y el inicio de tratamiento intravenoso combinando varias clases de antibióticos (se dice que son antibióticos de amplio espectro). Este tratamiento puede adaptarse posteriormente a los resultados del antibiograma si los hemocultivos permiten aislar un germen. El desarrollo suele ser rápidamente favorable. El tratamiento con antibióticos se continúa durante algunas semanas por vía oral.

¿Cómo tratar la recurrencia?

La recurrencia puede hacer cuestionar el uso de una punción de las cavidades biliares para la recolección de bilis y/o una biopsia de hígado para cultivo bacteriológico del fragmento de hígado tomado para identificar el agente infeccioso causante. Por ello, se indica un tratamiento antibiótico preventivo a largo plazo.

¿Cuáles son las consecuencias de estas infecciones?

En algunos niños, en determinadas situaciones, el tratamiento con ácido urso-desoxicólico puede mejorar la colestasis.

La frecuencia y la gravedad de los episodios infecciosos pueden poner en peligro la vida tanto antes como después del trasplante de riñón.

OTRAS COMPLICACIONES

Complicaciones cardiopulmonares relacionadas con la hipertensión portal

La aparición de disnea (dificultad para respirar) con el esfuerzo, cianosis, a veces malestar o tos sugerente de asma, deberían hacer pensar en estas complicaciones. Pero estos son signos que pueden aparecer más adelante en la evolución.

Sin embargo, la afectación cardiopulmonar puede ser asintomática y debe detectarse mediante dos exámenes:

- Pulsioximetría o medición de la saturación de oxígeno que buscará una disminución crónica en la cantidad de oxígeno que llega a las células del cuerpo.
- Una ecografía del corazón (o ecocardiografía), realizada anualmente, buscará hipertensión arterial pulmonar: aumento de la presión venosa en la arteria pulmonar que conduce a insuficiencia cardíaca; su hallazgo requiere enviar al paciente a un servicio de cardiología.

Estas complicaciones cardiopulmonares son una indicación de trasplante de hígado, y son contraindicaciones para realizar una anastomosis porto-cava, que pueden empeorarlas.

Tumores hepáticos después de un bypass portosistémico

Es importante detectar la aparición de formaciones nodulares hepáticas mediante monitorización ecográfica y análisis de alfafetoproteína.

Trasplante hepático

A pesar de las posibles complicaciones, el trasplante de hígado ofrece una esperanza de supervivencia a largo plazo y una calidad de vida relativamente buena. Al igual que con el riñón, el donante puede ser un donante fallecido o excepcionalmente un donante vivo emparentado (uno de los padres).

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

El trasplante de hígado requiere hepatectomía.

Riesgo vital

El hígado es un órgano esencial. A diferencia del riñón, no podemos sustituir sus funciones durante unos días con la diálisis. Si el trasplante de hígado no funciona, el paciente debe ser trasplantado de nuevo con urgencia.

Riesgo asociado a los tratamientos antirrechazo

Deben tomarse medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, estos disminuyen las defensas contra las infecciones.

En caso de trasplante de hígado en un paciente con riñones funcionales, algunos medicamentos (como Ciclosporina o Tacrolimus) causan una función renal reducida. Por tanto, en estos pacientes debe limitarse su uso y considerar que estos fármacos son sustituidos por otros.

Disfunción tardía del trasplante

Este es un problema importante que a menudo ocurre en la adolescencia y que puede estar ligado al hecho de no tomar la medicación prescrita.

LAS INDICACIONES

Las decisiones deben ser tomadas conjuntamente por los equipos de hepatología y nefrología.

Trasplante de hígado aislado

Sus indicaciones son excepcionales.

El trasplante de hígado se puede discutir en caso de:

- colangitis recurrente refractaria al tratamiento médico;
- complicaciones cardiopulmonares relacionadas con la hipertensión portal.

Cada situación debe considerarse teniendo en cuenta la función renal residual.

Trasplante de riñón e hígado

Dependiendo de la gravedad del daño renal y hepático, y si es necesario reemplazar ambos órganos, los médicos pueden considerar:

- un trasplante de riñón y luego un trasplante de hígado;
- un primer trasplante de hígado y un trasplante de riñón posterior;
- un trasplante simultáneo de hígado-riñón.

En pacientes con insuficiencia renal, la realización de un bypass portosistémico parece contraindicada, ya que puede provocar el desarrollo de graves

complicaciones neurológicas relacionadas con la aparición de amoníaco en sangre. En esta situación, se puede considerar un trasplante combinado de hígado y riñón.

En el caso de un trasplante simultáneo, es preferible que los trasplantes de hígado y riñón provengan del mismo donante. Esto reduce la cantidad de antígenos HLA contra los que el receptor podría desencadenar el rechazo.

POLYQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA EN ADULTOS

La enfermedad renal

Raras veces, la insuficiencia renal de PQRAR se detecta tarde en un adulto joven.

Muy a menudo, surgen dos situaciones:

1. El paciente tiene daño renal pero no está ni en diálisis ni en trasplante de riñón.
2. El paciente ya ha sido trasplantado. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PQRAR se han sometido a un trasplante de riñón antes de los 15 años.

Independientemente de la situación renal, es necesaria una exploración precisa y periódica del hígado en cualquier paciente adulto con insuficiencia renal. Es obligatorio cuando se está considerando un trasplante de riñón. También se debe explorar el hígado si se planea una cirugía por otro motivo.

LOS RIÑONES FUNCIONAN

Esta es la situación en la que al menos la mitad de los pacientes llegan a la edad adulta. Pero la evolución de la enfermedad renal no se ha estudiado bien en pacientes adultos.

A los 18-20 años, y más tarde, sabemos que:

- La situación renal es muy heterogénea, incluso entre dos miembros de la misma familia que, por lo tanto, tienen las mismas mutaciones del gen *PKHD1*.
- La gravedad del daño renal está completamente dissociada de la gravedad del daño hepático.

Afectación renal

Los síntomas

En la PQRAR, los riñones generalmente no dan dolor, excepto cuando un cálculo ha migrado (litiasis), que es una complicación rara o ante una infección de un riñón (pielonefritis).

Hipertensión arterial

Existe en aproximadamente la mitad de los pacientes. En ausencia de presión arterial alta en la adolescencia, es raro que se desarrolle más tarde en la edad adulta. Su tratamiento puede requerir una combinación de dos o tres medicamentos. El objetivo es mantener la presión arterial dentro de la normalidad según los objetivos de las guías clínicas de hipertensión.

Imágenes de riñón

La ecografía, la tomografía computarizada o la resonancia magnética muestran que los riñones generalmente tienen un tamaño aumentado, pero este aumento depende de la ubicación de las dilataciones tubulares:

- el aumento de tamaño es evidente si las dilataciones se distribuyen en la corteza y la médula de los riñones;
- el aumento es más moderado si las dilataciones son exclusivamente medulares.

Los adultos sin enfermedad renal permanente generalmente no tienen riñones muy grandes. Algunos incluso tienen los riñones disminuidos. El tamaño del riñón permanece estable con el tiempo en adultos.

Función del riñón

Algunos pacientes tienen una función renal normal y estable entre las edades de 20 y 30. Pero en la mayoría de los pacientes, la afectación renal tiene una gravedad variable. La función renal se deteriora gradualmente: la creatinina en sangre aumenta; la tasa de filtración glomerular disminuye. La pérdida de la función renal tiene un promedio de 2-3 mililitros por minuto por año.

Pocos pacientes pueden llegar a los 50-55 años, o incluso más, sin tener una enfermedad renal en etapa terminal.

La insuficiencia renal durante la PQRAR no tiene especificidad, pero tiene una peculiaridad: el trastorno de la concentración de orina persiste, por lo que la producción de orina es abundante.

Tratamiento

Antes de la insuficiencia renal en etapa terminal

Este tratamiento es sintomático y combina:

- ingesta de bicarbonato de sodio, vitamina D y calcio;
- uso de productos que limiten la absorción de fósforo si es necesario;
- uso de eritropoyetina en pacientes con anemia marcada.

Enfermedad renal en etapa terminal

Cuando la progresión es a una insuficiencia renal en etapa terminal, se pueden considerar dos enfoques:

1. Diálisis

Dependiendo de si las complicaciones hepáticas previas, especialmente las infecciosas, fueron graves o no, la posibilidad de diálisis peritoneal estará contraindicada o deberá considerarse. La enfermedad hepática nunca es una contraindicación para la hemodiálisis periódica. No hay información específica sobre el seguimiento de un paciente con PQRAR en diálisis crónica.

2. Trasplante de riñón

Cualquier proyecto de trasplante en la PQRAR debe individualizarse. Dependiendo del estado del hígado, cada paciente debe considerar los fundamentos para:

- un trasplante de riñón aislado;
- un trasplante de riñón y un trasplante de hígado.

Quando está previsto un trasplante de hígado aislado

En un paciente sin insuficiencia renal, se suele observar un marcado deterioro de la función renal durante el primer año del trasplante de hígado; la pérdida de la función renal es de aproximadamente 25 mililitros por minuto/1,73 m²). Esta degradación debe ser anticipada y tenida en cuenta en el posterior proyecto de trasplante renal. Se ha demostrado que ciertos medicamentos antirrechazo juegan un papel en el mecanismo de esta degradación. Pueden estar involucradas otras estrategias inmunosupresoras.

CUANDO EL PACIENTE HA SIDO TRASPLANTADO

El trasplante renal puede realizarse en la infancia o la adolescencia. La PQRAR representa menos del 0,5% de los motivos de trasplante de riñón en Francia. Es una causa muy poco común de enfermedad renal en etapa terminal, debido a la rareza de la enfermedad. Al igual que en los niños, un trasplante de riñón es sin duda la mejor opción de tratamiento. En promedio, el riñón trasplantado funciona bien y durante mucho tiempo: después de 1 año de trasplante, el 92% de los órganos trasplantados siguen funcionando; después de 5 años de trasplante, el 78% sigue siendo funcional.

¿Qué complicaciones específicas de la PQRAR debemos temer?

Complicaciones infecciosas

Son una preocupación muy seria.

Los pacientes con trasplante de riñón por PQRAR tienen una alta tasa de complicaciones infecciosas graves, particularmente de origen hepático (colangitis) relacionadas con anomalías de las vías biliares.

Estas infecciones graves se facilitan con el tratamiento inmunosupresor necesario para prevenir el rechazo del trasplante.

Otras complicaciones hepáticas

Cuando el daño hepático se vuelve amenazante en un paciente con trasplante de riñón en PQRAR, también se puede considerar un trasplante de hígado.

Enfermedad hepática

El daño hepático puede ser conocido desde la niñez y empeorar gradualmente hasta que finalmente requiera un trasplante de hígado. También puede revelarse más tarde.

CUANDO NO SE CONOCE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Manifestaciones clínicas

Al igual que en los niños, la enfermedad se reconoce con mayor frecuencia en casos de hemorragia digestiva que puede ir acompañada de una caída de la presión arterial de diferente gravedad. El sangrado gastrointestinal requiere hospitalización urgente en una unidad de cuidados intensivos acostumbrada al manejo de las complicaciones de la hipertensión portal.

Más raramente, la enfermedad se reconoce cuando se descubre una caída en el nivel de plaquetas, glóbulos blancos y/o glóbulos rojos. El examen busca un bazo grande, un hígado grande y venas visibles debajo de la piel del abdomen.

Y aún menos frecuente, son las infecciones de los conductos biliares las que revelan la enfermedad.

¿Qué exámenes practicar?

Análisis hepáticos en sangre.

Los niveles de bilirrubina, enzimas hepáticas, son generalmente normales, aparte de los episodios infecciosos.

El funcionamiento del hígado suele estar relativamente bien conservado con niveles de albúmina y protrombina poco alterados (lo que refleja la capacidad de síntesis del hígado).

Imágenes

La ecografía Doppler abdominal, la tomografía computarizada o la resonancia magnética revelan un hígado grande, un bazo grande y una vena porta dilatada y sin obstrucciones.

También pueden mostrar la dilatación de grandes conductos biliares (síndrome de Caroli). Las áreas dilatadas de varios tamaños se comunican con el árbol biliar. Estas anomalías pueden afectar a todo el hígado o solo a parte de él, generalmente el lóbulo izquierdo.

Por último, pueden mostrar las alteraciones renales propias de la PQRAR que pueden no haber sido reconocidas hasta ahora.

Biopsia hepática

Si es necesario, se proporciona una prueba formal de la enfermedad mediante el análisis de un fragmento del hígado.

La biopsia permite confirmar el diagnóstico de fibrosis hepática congénita y descartar el posible diagnóstico en un adulto de cirrosis, algunas de cuyas manifestaciones son similares.

Fibroscopia esogastroduodenal

Si se sospecha el diagnóstico de fibrosis hepática congénita (hígado grande, bazo grande, circulación abdominal colateral y/o imágenes anormales y/o ciertos trastornos sanguíneos como un recuento bajo de plaquetas en un adolescente o adulto joven, es imperativo realizarlo rápidamente para comprobar si hay várices esofágicas o gástricas.

Si se encuentran venas varicosas, el riesgo de sangrado se puede predecir en función de su tamaño y la apariencia de la mucosa que las cubre. Dependiendo de este riesgo, se puede proponer el tratamiento con medicamentos betabloqueantes (Propranolol, en ausencia de contraindicación) y/o ligadura endoscópica de varices para evitar un primer sangrado digestivo.

CUANDO LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTÁ DETECTADA

¿Qué complicaciones temer?

Varias deben ser prevenidas y tratadas con urgencia.

Hemorragia digestiva

Cuando las varices ya han sangrado, se sugiere una ligadura o un relleno con pegamento biológico asociado a un tratamiento con betabloqueantes. A veces son necesarias varias sesiones (de 3 a 6 en promedio). Debe mantenerse una monitorización endoscópica posterior más espaciada.

En caso de reincidencia a pesar de un tratamiento bien realizado, se puede considerar una anastomosis porto-cava intrahepática por vía transyugular o una anastomosis porto-cava quirúrgica.

Infecciones del tracto biliar

Aparecen con mayor frecuencia con fiebre, pero no siempre, y dolor abdominal. Se suele ofrecer tratamiento con antibióticos por vía venosa, intramuscular, subcutánea u oral, en un ámbito hospitalario o domiciliario.

La evolución está marcada por el riesgo de reincidencia de infecciones del tracto biliar, cuya frecuencia y gravedad pueden poner en peligro la vida de los pacientes tanto antes como después del trasplante de riñón. Además, se pueden presentar varias complicaciones infecciosas graves: absceso hepático, sepsis.

Para prevenir estas infecciones, puede ser útil tomar antibióticos periódicamente. Cuando predominan grandes dilataciones de los conductos biliares en parte del hígado, se puede considerar su extirpación (hepatectomía parcial). Excepcionalmente, el trasplante de hígado se puede plantear en los casos en los que las dilataciones afectan de forma difusa al conjunto del hígado y se complica con colangitis graves y recurrentes.

Hipertensión portal

Más a menudo en adultos que en niños, la hipertensión portal se complica con manifestaciones cardíacas y respiratorias (esto es síndrome hepatopulmonar o síndrome portopulmonar).

Suele ser la dificultad para respirar durante el esfuerzo o en reposo (disnea). Pero la afectación cardiorrespiratoria puede no dar síntomas y debe detectarse.

Estas complicaciones justifican la medición regular de la saturación de oxígeno de la sangre (utilizando un sensor en la yema del dedo, un procedimiento perfectamente indoloro) y una ecografía cardíaca regular para la hipertensión arterial pulmonar.

Otras complicaciones

El desarrollo de cálculos en el hígado es frecuente con riesgo de migración a los conductos biliares. Se puede ofrecer tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Finalmente, con mayor frecuencia en adultos, la enfermedad hepática puede complicarse con la aparición de un tumor maligno de los conductos biliares o colangiocarcinoma.

¿QUÉ PRECAUCIONES SE DEBENTOMAR?

Prohibir los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y la aspirina que pueden causar sangrado digestivo.

Prohibir el alcohol y combatir la obesidad.

Vacunar contra la hepatitis A y B debido al riesgo adicional de daño hepático debido a la hepatitis viral.

Evite los deportes de contacto cuando el bazo esté agrandado.

El embarazo

Cualquier proyecto de embarazo en una mujer con PQRAR debe ser objeto de información precisa sobre los posibles riesgos, información que se debe brindar a la paciente antes de la concepción.

El papel de los médicos (nefrólogo y hepatólogo) es supervisar el deseo de la joven por tener hijos, derivarla a un equipo de obstetras y supervisar la cooperación multidisciplinaria en torno a su proyecto de embarazo.

¿QUIÉN HACE EL CONTROL Y SEGUIMIENTO?

Debe ser brindado conjuntamente por los equipos de nefrología y hepatología en estrecha colaboración con un obstetra de una unidad de maternidad habilitada para hacerse cargo de embarazos de alto riesgo y en conexión con un servicio neonatal donde la recepción del recién nacido debe estar preparada.

¿ESTÁ EL NIÑO/A POR NACER EN RIESGO DE DESARROLLAR PQRAR?

No. Como la transmisión de PQRAR es autosómica recesiva, este riesgo es cero.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS SI LOS RIÑONES FUNCIONAN?

No hay información específica en la literatura médica.

No obstante, los nefrólogos han podido seguir a pacientes con PQRAR que han completado con éxito uno (o dos) embarazos, antes o después del trasplante renal. Por analogía con lo que se conoce en otras enfermedades renales, probablemente existan dos factores de riesgo a considerar antes de la concepción:

- la existencia de hipertensión arterial;
- la gravedad de la insuficiencia renal.

El riesgo de complicaciones es ciertamente alto si:

- la presión arterial alta está mal controlada;
- se necesitan múltiples fármacos antihipertensivos;
- la insuficiencia renal es marcada (creatinina en sangre superior a 150–180 micromoles por litro).

¿Cuáles son los riesgos para la madre?

Debemos temer un empeoramiento de la hipertensión arterial (responsable de la preeclampsia) o un empeoramiento de la insuficiencia renal.

¿Cuáles son los riesgos para el feto?

Debemos temer un crecimiento insuficiente en el útero (hipotrofia fetal) o, a veces, la muerte fetal.

¿Cuáles son los riesgos si la enfermedad renal progresa?

Cuando la paciente tiene insuficiencia renal avanzada, el obstetra y el nefrólogo deben decidir desaconsejar la planificación de un embarazo. Un trasplante de riñón exitoso luego restaurará la posibilidad de un embarazo exitoso.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS SI LA MUJER TIENE UN TRASPLANTE DE RIÑÓN?

El embarazo es posible, pero al igual que otras enfermedades renales, debe planificarse:

- un plazo de varios meses después del trasplante;
- una función renal satisfactoria.

Por tanto, la anticoncepción eficaz se puede planificar inmediatamente después del trasplante.

¿Cuáles son los riesgos para la madre?

El deterioro de la función renal y el empeoramiento de la presión arterial alta.

¿Cuáles son los riesgos para el feto?

La prematuridad.

¿Qué medicamentos son potencialmente tóxicos para el feto?

Ciertos medicamentos contra el rechazo (micofenolato de mofetilo y sirolimus) deben reemplazarse antes de la concepción.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS SI LA MUJER TIENE DAÑO HEPÁTICO?

Tener fibrosis hepática congénita no contraindica el embarazo. Pero este es un embarazo de alto riesgo que requiere una estrecha vigilancia y colaboración entre los equipos de obstetricia, anestesia, hepatogastroenterología y nefrología.

¿Cuáles son los riesgos para la madre?

Lo más probable es que haya un aumento de la presión en la vena porta durante el embarazo, con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal por rotura de varices esofágicas.

El manejo de la hipertensión portal antes del inicio del embarazo reduce este riesgo:

CONTROL CONTINUO DE LAS VÁRICES ESOFÁGICAS

Se recomienda buscarlas mediante endoscopia esofagogastroduodenal antes del inicio del embarazo.

Su hallazgo requiere un tratamiento preventivo adaptado a su volumen y apariencia.

A veces, se puede ofrecer una nueva endoscopia esofagogastroduodenal en el tercer trimestre del embarazo para verificar un aumento en el tamaño de las venas varicosas. Puede ser necesaria la ligadura de las venas.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal no aumenta con el parto vaginal, siempre que se implementen procedimientos para promover una extracción rápida. La cesárea se reserva, con algunas excepciones, solo para indicaciones obstétricas.

¿Cuáles son los riesgos para el feto?

La tasa de prematuridad es dos o tres veces mayor que en la población general.

¿Qué medicamentos son potencialmente tóxicos para el feto?

El uso de betabloqueantes como tratamiento para las varices no está contraindicado durante el embarazo.

Pero este tratamiento requiere un control cuidadoso del recién nacido, especialmente en términos del corazón (frecuencia cardíaca) y glucemia (nivel de azúcar en sangre) durante los primeros días de vida.

RIÑONES GRANDES HIPERECOGÉNICOS AISLADOS

Frente a estos grandes riñones hiperecoicos aislados, cabe mencionar patologías distintas de la PQRAR, en particular la poliquistosis renal autosómica dominante y las alteraciones renales ligadas a mutaciones en el gen *HNF-1 β /TCF2*.

Estas dos patologías son mucho más frecuentes que la PQRAR.

Es fundamental distinguirlas de la PQRAR, ya que difieren en su evolución, manejo y asesoramiento genético.

En la gran mayoría de los casos, la PQRAR se descubre en ecografías prenatales que revelan dos riñones de tamaño muy aumentado (su tamaño excede de 5 a 6 desviaciones estándar, a veces alcanza 10 desviaciones estándar) e hiperecogénicos.

La situación es sencilla cuando se descubren durante una ecografía orientada en una pareja que ya ha tenido un hijo con PQRAR.

Por el contrario, el descubrimiento inesperado de grandes riñones hiperecogénicos en un feto sin riesgo genético conocido plantea problemas de diagnóstico y pronóstico que a menudo son difíciles. Los medios diagnósticos son limitados y se basan en una ecografía realizada por un experto especializado en el manejo de malformaciones renales.

El propósito de esta evaluación es determinar:

- 1) el tamaño de los riñones, hiperecogenicidad, la presencia o no de una diferencia ecogénica entre la cortical y la medular, la presencia de quistes;
- 2) la ausencia de anomalías del tracto urinario;
- 3) la ausencia de malformación asociada;
- 4) evaluar la cantidad de líquido amniótico que refleja la cantidad de orina excretada por los riñones del feto y su evolución en el tiempo.

Al final de esta evaluación, el pronóstico a veces es catastrófico. La ausencia de líquido amniótico confirma la presencia de una anuria fetal que es responsable de una gran mortalidad. El examen del niño fallecido es fundamental para establecer retrospectivamente un diagnóstico preciso, base para el posterior asesoramiento genético. También es necesario conservar el ADN fetal con fines de diagnóstico molecular.

En otros casos, no se encuentra ningún hallazgo negativo.

POLIKUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

La PQRAD se caracteriza por el desarrollo generalmente lento y gradual de múltiples quistes en cada uno de los dos riñones. Estos quistes se desarrollan a

partir de todos los segmentos de la nefrona, ya sea el glomérulo o el túbulo y afectan solo del 1 al 10% de las nefronas.

La afectación renal se suele ver en un adulto joven, excepcionalmente en la infancia, con hematuria (sangre en la orina), cálculos y presión arterial alta. Los riñones aumentan de tamaño gradualmente. La progresión a insuficiencia renal terminal sucede generalmente en la edad adulta. Los quistes hepáticos pueden desarrollarse tarde.

El posible hallazgo antes del nacimiento

Sin embargo, hay formas de PQRAD que se descubren en período prenatal.

Muy a menudo, los riñones son hiperecogénicos, moderadamente aumentados de tamaño (alrededor de 4 desviaciones estándar). Se conserva la diferenciación cortico-medular. Los quistes pueden ser visibles o aparecer después del nacimiento; preferiblemente se encuentran en la corteza. La cantidad de líquido amniótico suele ser normal.

Más raramente, como en la PQRAR, se manifiesta con riñones grandes y una reducción en la cantidad de líquido amniótico. Estas formas tienen un pronóstico inmediato grave.

ANOMALÍAS RENALES RELACIONADAS CON MUTACIONES DE *HNF-1 β /TCF2*

Estas anomalías se han descubierto recientemente. Los datos acumulados durante los últimos diez años han establecido que *HNF-1 β /TCF2* es uno de los principales genes en el desarrollo de los riñones y el páncreas.

Sus mutaciones son responsables del daño renal y del tracto urinario superior en el 90% de los pacientes que las portan. Pero las anomalías renales son extremadamente heterogéneas. Entre las diversas anomalías renales halladas figuran la hiperecogenicidad renal, los quistes renales principalmente en la cortical, riñones pequeños, anomalías del tracto urinario, riñones en herradura y múltiples quistes en racimos unilaterales. La gran variabilidad de la enfermedad de un paciente a otro e incluso de un familiar a otro en una misma familia puede dificultar el asesoramiento genético.

La progresión a insuficiencia renal es variable, a veces temprana en la infancia, a veces más lenta, progresando a insuficiencia renal en etapa terminal en la edad adulta.

Estas alteraciones renales se asocian a daño no renal, poco frecuente en pediatría, pero más frecuente en adultos. Estos son diabetes en el adulto joven (llamada diabetes MODY), anomalías hepáticas y anomalías genitales en el 45%, 30% y 45% de los casos, respectivamente.

El posible hallazgo antes del nacimiento

Las mutaciones en el gen *HNF-1 β /TCF2* pueden expresarse ya en el período prenatal como riñones hiperecogénicos bilaterales con o sin microquistes corticales.

Muy a menudo, el tamaño de los riñones es normal, así como la cantidad de líquido amniótico.

No obstante, es posible una presentación grave como en PQRAR con riñones grandes hiperecogénicos o quísticos y oligoamnios. El pronóstico entonces es grave.

LA TRANSMISIÓN EN LAS FAMILIAS

Su transmisión es autosómica dominante.

Las ecografías sistemáticas de los riñones de los padres y, en ocasiones, las de los abuelos previamente asintomáticos, pueden revelar anomalías renales. El sondeo a través de un interrogatorio también busca anomalías no renales en la familia, por ejemplo diabetes, que apunta a una mutación en el gen *HNF-1 β /TCF2*. Sin embargo, la ausencia de anomalías en la familia no excluye estos dos diagnósticos. Existe la posibilidad de una mutación de novo de los genes *PKD1* o *PKD2* involucrados en la PQRAD, o del gen *HNF-1 β /TCF2*. Esta mutación ocurre en una de las células reproductoras durante la fertilización y se transmite a la descendencia.

GEN Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Gen, proteína y mutaciones

EL GEN

Las mutaciones en un único gen llamado gen de la «Enfermedad poliquistica renal y hepática 1» o *PKHD1* es responsable de la aparición de PQRAR.

Se identificó por primera vez un gen en una variedad de ratas (la rata PCK) que presentaban espontáneamente insuficiencia renal de PQRAR y síndrome de Caroli con fibrosis hepática congénita.

Posteriormente, los estudios genéticos realizados en humanos con PQRAR mostraron que el gen implicado en la enfermedad humana presentaba similitudes con el gen descubierto en la rata.

El gen en humanos fue identificado en 2002.

Está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (en posición 6p12)³⁴.

Es un gen grande que abarca una región de casi 500 kilobases (una kilobase representa 1000 pares de bases) y tiene 67 exones o partes codificantes.

LA PROTEÍNA

PKHD1 codifica una proteína llamada fibrocistina («fibro» para fibrosis y «cist» para quiste) por algunos equipos y poliductina por otros.

Esta proteína (abreviada FPC) comprende 4074 aminoácidos.

Se expresa fuertemente en el riñón y en el hígado en el cilio primario de las células de los conductos renales y biliares.

El cilio primario

El cilio primario es una antena que se encuentra en la superficie de casi todas las células del cuerpo, involucrada en mecanismos complejos en múltiples funciones celulares. Dado que los cilios están presentes en la mayoría de las células, las anomalías que se deben a ellos afectan a un gran número de órganos y tejidos (no solo los riñones y el hígado, sino también los huesos, el cerebro, el páncreas, etc.).

³⁴ Un gen se ubica de acuerdo con el siguiente nombre: el cromosoma; el brazo del cromosoma (el brazo corto se llama "p" el brazo largo se llama "q"); la posición en las bandas observada cuando se tiñe el cromosoma. *PKHD1* está en el brazo corto del cromosoma 6 en la posición 12.

Se ha demostrado en los últimos años que:

- muchos genes (*PKHD1* y también *PKD1* y *PKD2*, los genes implicados en la PQRAD) se localizan en los cilios;
- que la disfunción de los cilios es responsable de una amplia variedad de anomalías y se denominan colectivamente «ciliopatías».

Fibrocistina

Una gran parte de la proteína se encuentra fuera de la célula y puede interactuar con otras proteínas; una segunda parte atraviesa la membrana celular y una pequeña parte se encuentra dentro de la célula.

Los mecanismos por los cuales las mutaciones en el gen *PKHD1* causan la enfermedad y sus diversas manifestaciones aún se desconocen en gran medida.

Uno de los principales objetivos de la investigación actual es dilucidar los mecanismos moleculares responsables.

LAS MUTACIONES

Se han informado más de 300 mutaciones en el gen *PKHD1*.

- Se distribuyen por todo el gen.
- Las mismas mutaciones se encuentran en varias familias. Pero a menudo las familias tienen sus propias mutaciones (llamadas mutaciones privadas).
- Las mutaciones en el gen *PKHD1* se clasifican en dos grupos principales:
 - aquellas que truncan la proteína (esto se denomina «mutación truncada») dando como resultado una ausencia de proteína;
 - aquellas que solo modifican la secuencia a nivel de un aminoácido (esto se denomina «mutación no truncada»); se produce la proteína, pero tiene menos función que la proteína normal.

Diagnóstico genético molecular

El diagnóstico genético molecular no es necesariamente parte del estudio de PQRAR.

Incluso si la prueba genética revela que un feto o un niño es portador de la anomalía en cuestión, la gravedad de la enfermedad es difícil de predecir, si no imposible.

ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN

Las dos estrategias tienen limitaciones específicas.

Búsqueda directa de mutaciones en el gen *PKHD1*

Este es un estudio delicado y extenso por varias razones:

- el gran tamaño del gen *PKHD1*;
- el gran número de mutaciones;
- la distribución de mutaciones en todo el gen: no existe un «punto específico» en el que puedan buscarse preferentemente;
- las muchas variantes del gen para las que es difícil saber si realmente están involucradas en la enfermedad;
- el hecho de que los pacientes pueden ser heterocigotos compuestos, habiendo heredado diferentes mutaciones en cada alelo, de su padre y madre.

LA BÚSQUEDA DIRECTA DE MUTACIONES ES EL ÚNICO ENFOQUE POSIBLE:

- si el ADN del caso índice no ha sido estudiado (un primer hijo afectado en la familia);
- si el diagnóstico de PQRAR es incierto.

La mayoría de las veces, esta es una búsqueda larga que puede tardar algunos meses en obtener resultados.

En casi el 90% de los casos, el estudio genético puede detectar al menos una de las dos mutaciones, lo que hace que la PQRAR sea muy probable.

En algunos casos, las mutaciones no se identifican a partir del ADN de las células sanguíneas. Entonces es posible proporcionar un análisis molecular complementario a partir de fragmentos de tejido renal o hepático.

Finalmente, conservando el ADN de los pacientes, la anomalía molecular puede identificarse posteriormente cuando mejore el conocimiento sobre el gen.

A pesar de los avances en genética y el desarrollo de nuevos métodos, el número de laboratorios³⁵ en el mundo que actualmente pueden ofrecer investigación directa de mutaciones en el gen es aún reducido.

³⁵ La lista de todos los laboratorios europeos acreditados para el diagnóstico genético de PQRAR se encuentra en el sitio web de Orphanet (www.orpha.net).

Estrategia indirecta utilizando marcadores genéticos

La estrategia indirecta solo es válida si el diagnóstico ha sido confirmado con certeza en un primer niño afectado, mediante el estudio clínico y el examen patológico de ese primer niño afectado realizado por un experto.

Es posible si el laboratorio tiene el ADN tomado del caso índice y de la familia (padres).

Los marcadores genéticos son variantes, no patógenas, ubicadas en el gen *PKHD1* y regiones adyacentes. El enfoque indirecto es identificar los cromosomas asociados con la enfermedad utilizando estos marcadores. Se requiere necesariamente haber podido recolectar el ADN de una primera persona afectada (a veces fallecido), lo que permitirá identificar los cromosomas portadores de la mutación. Permite saber cuál de los dos cromosomas maternos y cuál de los dos cromosomas paternos porta la mutación, y saber si un feto ha heredado o no los alelos deletéreos. En algunas familias, sin embargo, esta estrategia no es posible.

BAJO QUÉ CIRCUNSTANCIAS SE CONSIDERARÁ EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR

Sus indicaciones son:

- solicitud de diagnóstico prenatal con vistas a un embarazo posterior;
- confirmación del diagnóstico.

Diagnóstico prenatal

Lo solicitan la mayoría de las parejas con un hijo afectado, especialmente aquellas que han perdido a un hijo fallecido por una forma incompatible con la vida.

Una ecografía realizada temprano (alrededor de la semana 18 de amenorrea) puede identificar riñones hiperecoicos. Pero las formas menos graves pueden escapar al diagnóstico por ecografía.

El diagnóstico genético por biología molecular permite un diagnóstico más precoz. Puede tener lugar aproximadamente entre la semana 11 a la 13 de amenorrea por biopsia de trofoblasto.

¿Qué estrategia usar?

Algunos laboratorios combinan las dos estrategias.

Se prefiere la búsqueda directa de mutaciones.

Los resultados se dan rápidamente, dentro de una semana, si las mutaciones del gen *PKHD1* se han buscado e identificado previamente en la familia. La bús-

queda lleva mucho más tiempo si no se ha estudiado el caso índice. Sin embargo, a veces se puede realizar con urgencia.

Por tanto, es fundamental que una pareja, tras el nacimiento de un hijo afectado, planifique con suficiente antelación el asesoramiento genético y considere la posibilidad de un diagnóstico prenatal para embarazos posteriores. Es esencial salvar el ADN sanguíneo o el tejido congelado de un primer hijo afectado.

Se considera la estrategia indirecta si no se han identificado previamente mutaciones en el gen *PKHD1* en un primer hijo. Pero sí requiere que el diagnóstico de PQRAR en el primer hijo sea seguro.

Confirmar el diagnóstico

En una persona afectada (niño, adulto), un diagnóstico genético puede confirmar si se trata de una PQRAR o no.

Cuando la historia clínica y las imágenes proporcionan información compleja, los genetistas pueden considerar el estudio de genes distintos de *PKHD1*: por ejemplo, los genes *PKD1* y *PKD2* si el diagnóstico sugerido puede ser el de enfermedad renal poliquística autosómica dominante o anomalías renales relacionadas con mutaciones en el gen *HNF-1 β /TCF2*.

MARCO LEGAL DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Algunos países abogan por la mayor autonomía posible para el paciente en su acceso a los métodos de diagnóstico genético. Otros países han implementado una serie de protecciones.

En España, el uso de pruebas genéticas solo es posible como parte de un seguimiento médico individualizado. Son obligatorios varios pasos (información, consentimiento) antes de la muestra, que solo puede prescribir un médico. En cuanto a las pruebas genéticas de libre acceso que se ofrecen en Internet, no ofrecen seguridad.

LA INVESTIGACIÓN

El objetivo final de los esfuerzos de investigación médica es curar radicalmente, o al menos frenar la gravedad de las consecuencias de una enfermedad, individual o colectivamente.

Para lograr un progreso real en una enfermedad, la investigación médica debe dilucidar las deficiencias, sugerir formas de remediarlas, evaluar su efectividad y finalmente definir las posibilidades de prevención.

Por tanto, la investigación médica se basa en dos componentes estrechamente complementarios: la investigación clínica y la investigación básica.

- La investigación clínica se realiza inicialmente para describir con detalle la diversidad de una enfermedad, identificar las circunstancias en las que ocurre y especificar su frecuencia (epidemiología). La investigación clínica con frecuencia da los primeros pasos decisivos para arrojar luz sobre un mecanismo de lesión o una ruta de tratamiento.
- La investigación básica toma el relevo, para organizar los esfuerzos de investigación, identificar al «culpable» (en PQRAR, el gen *PKHD1* defec-tuoso), comprender el conjunto de consecuencias desencadenantes a nivel de la proteína deficiente, consecuencias del gen (aquí fibrocistina/poli-ductina), luego identificar las células y órganos afectados (en este caso, los riñones y el hígado), y sugerir vías de mejora de remplazo (terapia génica) o, más comúnmente, para atenuar o compensar las consecuencias de los trastornos (tratamientos farmacológicos).
- Y, por último, se recurre de nuevo a la investigación clínica para probar el impacto de los tratamientos y evaluar su tolerancia: es entonces el turno para los ensayos terapéuticos.

Investigación básica. Herramientas

La investigación básica se basa en modelos animales, así como en biología celular y biología molecular.

EL CONCEPTO DEL MODELO ANIMAL

Este término se refiere a animales que desarrollan una enfermedad similar a la enfermedad humana, y que puede usarse para comprender los mecanismos responsables y probar el impacto de los tratamientos para su uso posterior en humanos.

Las analogías que existen entre los genes humanos y los genes del ratón y la rata se aprovechan para explicar ciertas enfermedades genéticas. De hecho,

muchos genes humanos tienen homólogos en estas dos cepas, es decir genes cuya estructura es muy cercana al gen humano y que fabrican una proteína cuya composición y función son similares a los de la proteína humana. La mutación espontánea o la mutación inducida de un gen homólogo en ratones o ratas da como resultado una alteración de la proteína codificada por ese gen y eventualmente conduce al desarrollo de una enfermedad similar a la enfermedad humana.

Modelos animales de PQRAR humana

Mutación espontánea del gen homólogo *PKHD1* en ratas

Es responsable de una cepa de ratas llamada PCK (riñón poliquistico), que apareció en Japón³⁶. Su enfermedad se asemeja a la forma moderada de PQRAR en los hombres. Desarrollan enfermedad renal (los quistes aparecen a las 3 semanas) progresando lentamente a enfermedad renal terminal y enfermedad hepática (anomalías de la placa ductal en el feto) que progresa a fibrosis portal y aparición de quistes.

Mutaciones inducidas de *PKHD1*

Las manipulaciones genéticas llevadas a cabo por los investigadores dan lugar a diversas consecuencias:

- La invalidación completa (es decir, la inactivación completa de la función) del gen *PKHD1* en ratones causa la aparición tardía de una enfermedad renal quística moderada, siendo los riñones normales al nacer; en el hígado, los conductos biliares están dilatados y se asocian con fibrosis.
- La supresión de ciertos exones de *PKHD1* en ratones, como el exón 2 (ratones *PKHD1*^{del2/del2}) o el exón 4 (ratones *PKHD1*^{del4/del4}) conduce a lesiones hepáticas similares a las de la enfermedad humana, pero no afecta a los riñones. La eliminación de los exones 1 a 3 da como resultado la formación de quistes renales y malformaciones de la placa ductal.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

Se han desarrollado muchas técnicas para observar:

- el desarrollo del producto del gen;
- sus sucesivas modificaciones;
- la variabilidad de su expresión a lo largo del tiempo (¿durante la vida fetal?, ¿después del nacimiento?, ¿en la edad adulta?);
- la variabilidad de su expresión en el espacio (¿en qué órganos se expresa?);
- su expresión a nivel celular (¿en qué célula?, ¿en qué parte de la célula?);
- y finalmente comprender su función.

36 Esta nueva cepa apareció en una colonia de ratas criadas en un laboratorio especializado en el comercio de animales de laboratorio.

Investigación clínica. Herramientas

La investigación clínica se basa en:

- constitución de un gran grupo de pacientes;
- descripción de las diferentes formas de la enfermedad, desde las más graves hasta las menos graves;
- la identificación de las diferentes mutaciones.

Etapas fundadoras de la investigación sobre la PQRAR

1994. Localización del gen *PKHD1* en el cromosoma 6 en humanos.

2000. Descubrimiento de la cepa PCK de ratas.

2002. Identificación del gen *PKHD1* en humanos por dos grupos que trabajan de forma independiente y utilizan diferentes estrategias:

- Grupo 1. Localización del gen involucrado en una región del cromosoma 9 en la rata PCK, luego demostración de mutaciones en la región homóloga del cromosoma 6 en pacientes que padecen PQRAR; el producto genético se llamó fibrocistina.
- Grupo 2. Identificación del gen a partir de los ADN de varias familias de pacientes con PQRAR; el producto del gen se llamó poliductina.

Próximas etapas

Por un lado, la identificación del gen ha hecho posible el diagnóstico genético molecular en pacientes. A pesar de que muchos laboratorios son capaces de realizarlo, el diagnóstico genético sigue siendo difícil, siendo el gen *PKHD1* uno de los genes más largos identificados (67 exones a estudiar para encontrar las dos mutaciones responsables en un paciente).

El reciente desarrollo de nuevas tecnologías (Next Generation Sequencing) es un paso adelante para la investigación y el diagnóstico. Permite en pocos días la investigación simultánea de todo el gen *PKHD1* así como el estudio de otros genes si no se confirma el diagnóstico.

Por otro lado, equipos de investigadores de todos los países están tratando de comprender:

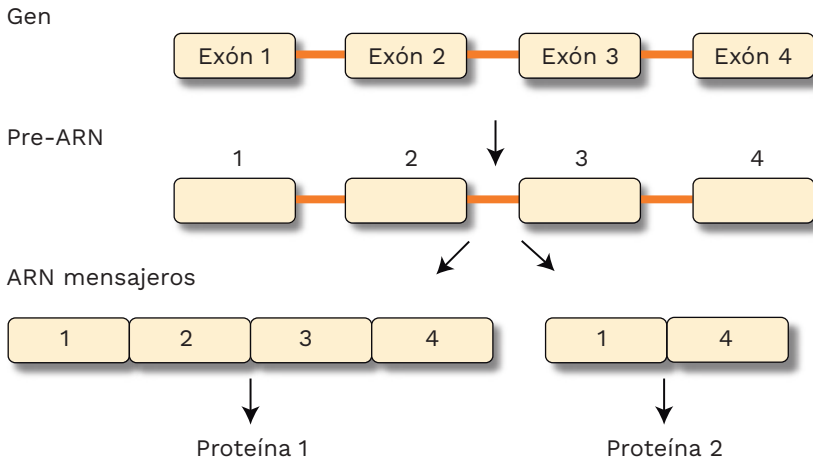
- Las relaciones precisas entre mutaciones en el gen *PKHD1* y lesiones anatómicas renales y hepáticas.
- Los mecanismos responsables de las anomalías de los tubos colectores y las vías biliares: ¿proliferación celular aberrante, indudablemente asociada a la apoptosis?
- El papel normal de la fibrocistina.

Los avances actuales son el resultado de:

- desarrollo acelerado de técnicas de biología molecular y celular;
- mayor conocimiento sobre la aparición y desarrollo de daño renal y hepático en modelos animales de PQRAR y otras patologías;
- mayor conocimiento de los receptores celulares que al interactuar con moléculas externas a la célula, transmiten información dentro de la célula y hacen que esta última pueda o no proporcionar una respuesta adecuada;
- aumento del conocimiento de los mecanismos intracelulares responsables de la proliferación celular excesiva y desordenada asociada con la apoptosis;
- mayor conocimiento sobre el cilio primario, su papel en el desarrollo de órganos;
- mayor conocimiento sobre la disfunción del cilio primario en patologías humanas y en patologías similares a modelos animales;
- mayor conocimiento de patologías que, aunque clínica y genéticamente diferentes, se agrupan bajo el nombre de ciliopatías.

¿QUÉ SABEMOS SOBRE LA SÍNTESIS DE FIBROCISTINA?

La traducción del gen *PKHD1* en fibrocistina es un fenómeno complicado. Los ARN transcritos a partir del gen *PKHD1* (como sucede con otros genes), experimentan una eliminación y empalme diferencial (o alternativo), lo que da como resultado la formación de una gran cantidad de formas separadas de fibrocistina.



Ciertos genes pueden conducir a la producción de varios ARN mensajeros diferentes, que codifican proteínas con diferentes funciones y destinos. En este ejemplo, la proteína 2 carece de los dominios codificados por los exones 2 y 3.

¿Estas diferentes transcripciones juegan un papel en PQRAR?

Se había sugerido que las formas separadas de fibrocistina tendrían actividad parcial o incluso podrían oponerse a la actividad de la forma completa de la proteína. Por tanto, serían responsables de la gran variabilidad en las formas de enfermedad humana.

Esta hipótesis aún no ha sido confirmada ya que, en el ratón *PKHD1*, el empalme alternativo del gen no parece ser un hecho importante y no se han detectado formas alternativas de la proteína en los riñones.

¿A DÓNDE VA LA FIBROCISTINA?

¿En qué órganos?

La distribución de la fibrocistina en los diferentes órganos es un fenómeno complicado de estudiar porque varía con el tiempo.

Se ha demostrado su presencia en riñón, hígado, páncreas, pulmón.

¿Y a nivel celular?

Se han identificado moléculas de fibrocistina en células epiteliales tubulares y colangiocitos.

En estas células, están presentes en el cilio primario y el cuerpo basal, así como en pequeñas vesículas, los exosomas. No están presentes en las membranas celulares.

¿Cuál es su supuesta estructura?

La fibrocistina entra en la membrana del cilio: una gran parte se encuentra fuera de la célula y puede interactuar con otras proteínas; una porción muy pequeña está dentro de la célula.

¿QUÉ HAY QUE SABER SOBRE EL CILIO PRINCIPAL?

El cilio primario es una estructura celular conocida desde finales del siglo XIX. Durante mucho tiempo se pensó que era un vestigio sin función. Ahora sabemos que el cilio coordina y juega un papel en la formación del embrión, en la formación de diferentes órganos y en el funcionamiento de estos órganos. Pero se trata de estructuras celulares complejas cuya implicación en la maquinaria celular aún no se comprende completamente.

La década de 2000 estuvo marcada por la entrada de este nuevo actor en la comprensión de los mecanismos que conducen a la formación de quistes.

¿Cómo puede una anomalía de los cilios conducir a la formación de quistes? ¿Interrupción de la dirección de la división celular? ¿Respuesta anormal a señales externas?

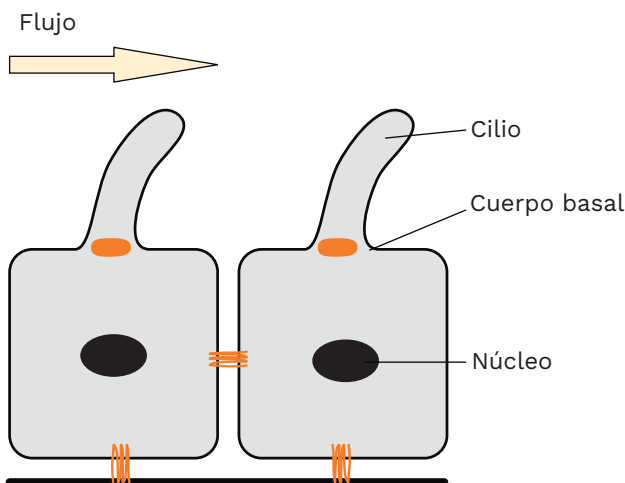
Ubicación

Los cilios se encuentran en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo. Las células epiteliales que recubren la luz de los túbulos y los colangiocitos son células ciliadas.

Estructura normal

Tiene una única expansión similar a un cabello de unas pocas micras (2 a 8) de largo.

Cada cilio se forma como un largo microtúbulo que se eleva desde un centro organizador, el cuerpo basal. Está cubierto por una membrana que extiende la membrana celular.



Cada célula epitelial (que recubre los canales o conductos biliares) tiene un cilio; este cilio se extiende desde la membrana celular hasta la luz del tubo urinario o conducto biliar y por lo tanto entra en contacto con la orina o la bilis.

¿Qué sucede si la fibrocistina es anormal?

El cilio principal está desorganizado.

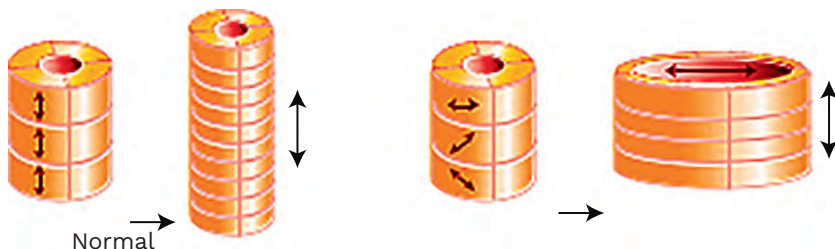
En la rata PCK, los cilios tienen una apariencia anormal: muy cortos o muy largos, a veces son múltiples por células, a veces hinchados o bífidos. Están desprovistos de fibrocistina.

La desactivación del gen *PKHD1* en ratones reproduce las mismas anomalías.

Cilios y polaridad planar

Lo que se sabe

La polaridad planar se refiere a un proceso de organización de las células a lo largo del plano de un órgano (aquí, el riñón o el hígado). De esta manera, se organiza el comportamiento celular coordinado, que se manifiesta por la división celular orientada y concluye en el desarrollo y luego el mantenimiento de la polaridad en todo el órgano. En el riñón, la polaridad planar es responsable de los mecanismos de alargamiento de los túbulos y del mantenimiento de un diámetro fijo durante la formación del riñón. La orientación de los cilios juega un papel fundamental. Todos los cilios apuntan en la misma dirección. Los cilios curvados en la dirección del flujo de orina, podrían indicar el eje a lo largo del cual deben dividirse las células epiteliales.



División celular normal (izquierda). La división coordinada de las células tubulares, todas a lo largo del mismo eje, hace que el tubo se alargue. División celular anormal (derecha). Si la división coordinada es defectuosa, los tubos se expanden. (Las flechas indican la dirección de la división celular).

¿Qué sucede si hay una anomalía en la fibrocistina?

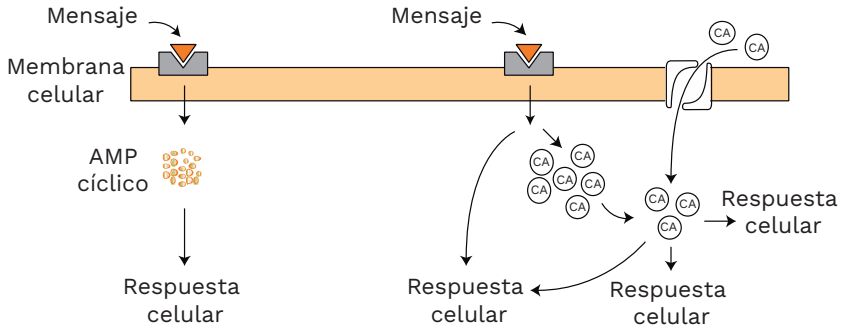
Un defecto de inclinación en los cilios debido a una anomalía en la fibrocistina podría «engañar» a las células y ordenarles que se dividan de manera desordenada según diferentes ejes, dando como resultado la formación de un quiste.

Cilios y señales extracelulares

La membrana celular desempeña un papel en la transmisión de información entre los medios extra e intracelular. Después de recibir una señal desde el exterior, en el interior de la célula se produce una cascada de reacciones para que esta proporcione una respuesta adecuada a la señal recibida.

Numerosos estudios de células tubulares renales y/o colangiocitos han demostrado que:

- los cilios «perciben» cambios (físicos, químicos, etc.) que aparecen en la orina o la bilis;
- en respuesta a una señal externa, transmiten información a la célula que involucra el canal del AMP cíclico o el canal del ion calcio. La activación de uno y/o ambos canales puede, en respuesta a una señal, conducir a la proliferación de células epiteliales que recubren los conductos urinarios y hepáticos.



Acción intracelular del AMP cíclico (izquierda). En respuesta a una señal, se activa el canal del AMP cíclico que, después de una cascada de reacciones, provoca una respuesta de la célula. Acción intracelular del calcio libre (derecha). El aumento de calcio libre intracelular puede estar relacionado con la activación de los canales de calcio que, cuando se abren, permiten que el calcio pase desde el exterior de la célula, o permiten la liberación del calcio almacenado en la célula. Este aumento también se produce después de una cascada de reacciones a una respuesta de la célula. (Las distintas flechas simbolizan las numerosas rutas de señalización).

¿Tiene la fibrocistina «vínculos» con las policistinas?

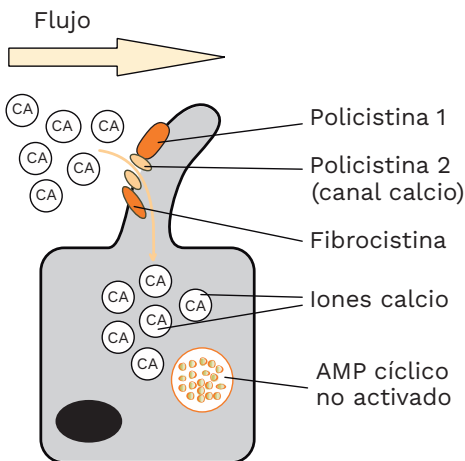
Lo que se conoce

Como se sabe desde hace más de 10 años, las proteínas producidas por los genes *PKD1* y *PKD2* (implicados en PQRAD), es decir policistina-1 y policistina-2, se localizan en el cilio primario y a nivel del cuerpo basal; también están presentes en las membranas celulares.

- Toda su estructura confiere a la policistina-1 las propiedades de un receptor capaz de captar señales extracelulares a través de una porción ubicada fuera de la célula y transmitir las a la célula a través de su porción intracelular; esta interactúa, por un lado, con numerosos canales de señalización intracelular y, por otro lado, con el extremo de la policistina-2 para formar un complejo.
- La policistina-2 es un canal que permite el paso del calcio.

¿Qué pasa con la fibrocistina?

Se cree que interactúa con el otro extremo de la policistina-2 y regula su actividad de los canales de calcio.



El cilio primario detecta cambios en el flujo de orina o bilis. Normalmente, cuando el cilio se curva bajo la acción del flujo de líquido, el calcio entra en la célula cruzando el complejo policistina 1 - policistina 2 - fibrocistina a nivel de la policistina 2. El AMP cíclico no está activado; la célula permanece en calma.

¿Qué sucede si la fibrocistina es anormal?

Una anomalía del complejo policistina 1 - policistina 2 - fibrocistina provoca una disminución del calcio intracelular que aumentará el AMP cíclico³⁷. Las células tienden a multiplicarse y a perder su organización normal con las células vecinas.

¿Cuáles son las proteínas ubicadas en los cilios?

Varios cientos de proteínas especializadas diferentes (receptores, canales iónicos, enzimas, etc.) se encuentran en el cilio.

³⁷ Se ha demostrado que la acumulación de AMP cíclico en ratas PCK juega un papel importante en la formación de quistes renales. Esta acumulación puede ser ralentizada por ciertas moléculas. La aparición de quistes se retrasa y su crecimiento se ralentiza. El Tolvaptan usado en un ensayo terapéutico puede retardar la progresión a insuficiencia renal en pacientes con PQRAD.

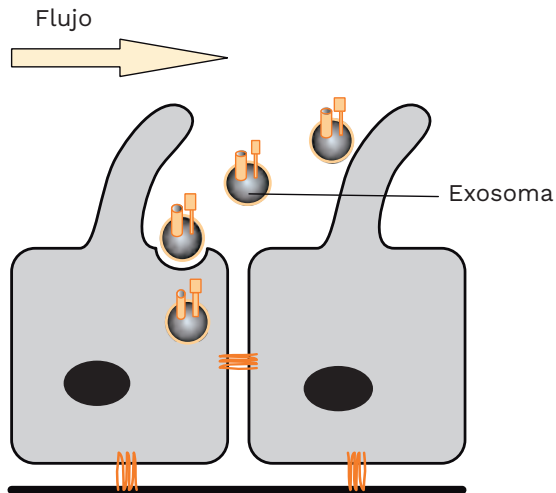
También están presentes productos génicos (unos cincuenta) cuyas mutaciones «perturban» la estructura y función de los cilios y son responsables de este heterogéneo grupo de patologías, las ciliopatías. Debido a que los cilios están presentes en muchas células del cuerpo, las mutaciones en estos genes afectan a una amplia variedad de tejidos y órganos para los cuales las funciones del cilio son esenciales. Estos trastornos van desde la enfermedad renal quística (las poliquistinas implicadas en la PQRAD son las primeras proteínas que se muestran en el cilio) hasta daños retinianos, neurológicos, esqueléticos, por obesidad o por diabetes (no quísticos).

Estas diferentes proteínas interactúan para formar complejos moleculares dinámicos que permiten que los cilios se mantengan y funcionen normalmente.

¿QUÉ HAY QUE SABER SOBRE LOS EXOSOMAS?

Estructura

Son vesículas muy pequeñas, que miden de 30 a 100 nanómetros de diámetro, segregadas por la mayoría de las células del cuerpo.



Los exosomas contienen proteínas, ácidos nucleicos que descargan en las células cercanas o incluso distantes, lo que activa una señal en esas células y provoca sus reacciones.

Papel

Están involucrados en las comunicaciones entre células.

Son lo suficientemente grandes como para permitirles transportar una muestra bastante rica de proteínas y ácidos nucleicos (como el ARN presente en un momento dado en la célula productora) a otras células o fuera de la célula.

Lo que se sabe

En PQRAR se observan exosomas que contienen fibrocistina (así como policistinas 1 y 2) en la orina y la bilis. Rodean el cilio primario y parecen adherirse a su membrana.

Pero ¿y si la fibrocistina es anormal?

La distribución inadecuada de vesículas que contienen fibrocistina anormal puede influir en la pérdida del diámetro tubular y la organización quística.

FINALMENTE, ¿CONOCEMOS EL PAPEL DE LA FIBROCISTINA?

No, aún no.

Diez años después de la identificación del gen, a pesar de la proliferación de trabajos, los investigadores no tienen una visión que resuma bien el papel de la fibrocistina.

Perspectivas farmacológicas

Varias proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular han surgido como objetivos principales en el desarrollo de nuevas moléculas que pueden usarse como tratamientos. Sin describir todos los esfuerzos de investigación básicos llevados a cabo en los últimos años sobre modelos animales de PQRAR, podemos mencionar tres perspectivas farmacológicas probadas en animales, y las puertas entreabiertas para los humanos.

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS FOSFATASAS POR LA VITAMINA K3

Las fosfatasa son enzimas que intervienen en la regulación del ciclo celular controlando la actividad de proteínas muy específicas, Cdk (quinasas dependientes de ciclina). La proliferación celular requiere la acción de Cdk. Durante varios años, muchos enfoques han tenido como objetivo inhibir directa o indirectamente su actividad.

Lo que se sabe

Se ha demostrado que la proliferación de células epiteliales que recubren los tubos y los conductos biliares en ratas PCK está relacionada con el aumento de la división celular provocada por la «sobrexpresión» de una fosfatasa, la fosfatasa Cdc25A.

¿Qué sucede después de la inhibición de las fosfatasas?

De los muchos agentes farmacológicos que inhiben su acción, la vitamina K3 tiene la acción más importante.

Su uso en ratas PCK ha reducido la proliferación de colangiocitos y reducido significativamente el número y tamaño de los quistes hepáticos y renales; se observa el mismo resultado en ratones *PKHD1^{del2/del2}*. Actualmente se están desarrollando otros inhibidores y se está investigando su acción antiproliferación.

ACTIVACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS CANALES DE CALCIO Trpv4

Las proteínas denominadas Receptor de Potencial Transitorio (TRP) (o canales potenciales dependientes³⁸) están presentes en el cilio primario de las células tubulares renales y los colangiocitos. Estos canales actúan como filtros. La apertura de los canales Trpv4, que hacen pasar calcio de forma selectiva, produce un cambio en el flujo de calcio a través de la membrana celular. La célula, en respuesta, desarrollará una reacción apropiada, que es la proliferación. Esta apertura es transitoria, el canal puede volver a cerrarse.

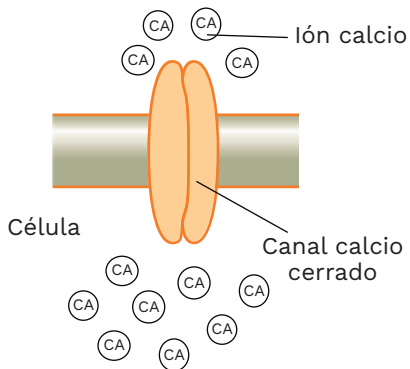
Lo que se sabe

En las células quísticas, se ha demostrado que los niveles de calcio disminuyen.

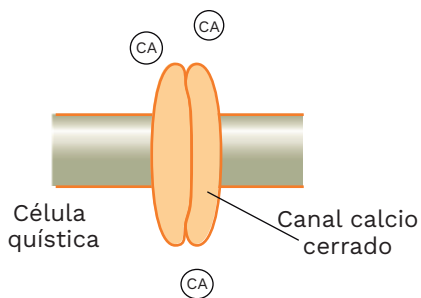
¿Qué sucede después de la activación de los canales de calcio?

Los investigadores han demostrado que, en ratas PCK, el aumento de calcio en la célula, que tiene lugar después de la activación y apertura de los canales Trpv4, provocaba una reducción de los quistes renales y la proliferación de colangiocitos. Actualmente se están investigando cuatro sustancias farmacológicas diferentes.

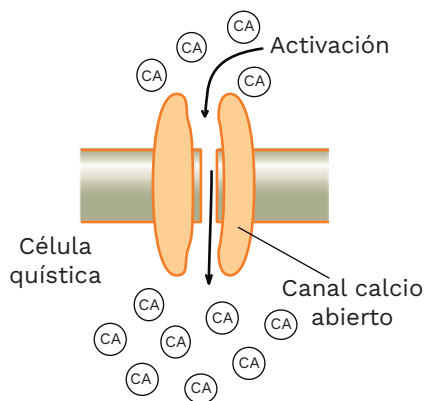
38 La policistina-2 también pertenece a esta familia de TRP.



El canal calcio está cerrado. El nivel de calcio intracelular es normal.



El canal calcio está cerrado. El nivel de calcio intracelular es bajo.



La activación del canal Trpv4 restaura el nivel de calcio normal.

ACTIVACIÓN FARMACOLÓGICA DE RECEPTORES RESPONSABLES DE LA PROLIFERACIÓN

PPAR- γ (receptor activado por proliferador de peroxisomas- γ) es una familia de receptores nucleares que desempeñan un papel importante en la proliferación celular, la fibrosis y la inflamación. Estos receptores se encuentran en muchos tejidos, incluidos los riñones y el hígado.

La Pioglitazona³⁹ se une a estos receptores y aumenta su respuesta.

Lo que ya se ha mostrado

Su uso en ratones mutados para el gen *PKHD1* permitió una supervivencia prolongada de sus embriones y una disminución en el desarrollo de quistes.

¿Qué pasa en la rata?

La Pioglitazona añadida a la dieta de la rata PCK provocó una disminución del tamaño de los quistes renales y una disminución de la fibrosis hepática. El estudio muestra además que los canales de señalización involucrados son diferentes en el hígado y el riñón.

¿Y EN EL HOMBRE?

Hasta el momento, no se ha propuesto ningún ensayo terapéutico.

Investigación clínica. Resultados y perspectivas

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Reconocer formas moderadas de PQRAR

La detección de mutaciones en el gen *PKHD1* en adultos con fibrosis hepática congénita de causa incierta ha identificado formas moderadas, hasta ahora insospechadas, de PQRAR con consecuencias renales moderadas.

Profundizar las correlaciones entre la mutación y la gravedad de la PQRAR

La gravedad de la PQRAR depende del tipo de mutación y no de su lugar en el gen:

³⁹ La Pioglitazona se ha utilizado en el tratamiento de la diabetes. La aparición de cáncer de vejiga en pacientes tratados recientemente lo ha prohibido.

- dos mutaciones denominadas «truncadas» (que provocan la pérdida de la función genética) son responsables de formas graves;
- las mutaciones de «sentido falso» (la proteína residual todavía es algo funcional) generalmente se asocian con formas moderadas, de aparición tardía y de progresión lenta; sin embargo, también pueden ser responsables de formas graves.

Se están realizando varios estudios.

Hay otras pistas genéticas abiertas.

- En algunos pacientes, la gravedad del cuadro clínico podría depender de la presencia conjunta de tres mutaciones: dos mutaciones que afectan al gen *PKHD1* y una tercera que afecta a otro gen, *PKD1* o *PKD2* por ejemplo.
- La variabilidad del cuadro clínico puede depender de los denominados genes «modificadores». Se están realizando estudios en modelos animales.

Comprender las variaciones evolutivas en una familia

En la mayoría de las familias, los hermanos y hermanas afectados (que por lo tanto tienen las mismas mutaciones en el gen *PKHD1*) tienen la misma evolución.

Pero en aproximadamente el veinte por ciento de las familias, el curso es variable (por ejemplo, en una familia, un niño murió neonatal y otro con una forma menos grave, llegando a la edad adulta). ¿Se deben estas variaciones a los genes «modificadores»?

Caracterizar el espectro de mutaciones en el gen *PKHD1*

Una base de datos (<http://www.humgen.rwth-aachen.de/>) que enumera todas las variantes del gen se actualiza periódicamente mediante aportaciones de varios laboratorios de todo el mundo. Esta contribución permite mejorar la caracterización de mutaciones deletéreas y separar mutaciones deletéreas y variantes que normalmente existen en las poblaciones.

En la última actualización, se han documentado más de 300 mutaciones diferentes. Sin embargo, el defecto molecular queda por definir en una proporción aún considerable de cromosomas.

Descubrir con qué otras proteínas pueden interactuar la fibrocistina

Como se ha dicho, la fibrocistina forma un complejo con las policistinas. Pero, ¿interactúa con otras proteínas ubicadas en el cilio primario?

Descubrir si otros genes pudieran estar involucrados

En algunos pacientes, no se encontró ninguna mutación en el gen *PKHD1*. Contrariamente a lo aceptado hasta ahora (*PKHD1* es el único gen responsable), los genetistas sugieren que, en una proporción muy pequeña de familias en las que

el diagnóstico de PQRAR parece seguro, podría estar involucrado otro gen u otros genes. (s).

COMPRENDER LOS MECANISMOS DE LA FIBROSIS PORTAL

La fibrosis hepática se caracteriza por el depósito excesivo de tejido conectivo anormal entre varias células hepáticas. Se sabe que, en respuesta a un «ataque», determinadas células del hígado se activan, se diferencian y adquieren la propiedad de secretar tejido fibroso.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios de PQRAR han intentado comprender por qué proliferan las células.

La gravedad de la enfermedad hepática en PQRAR se debe al desarrollo progresivo de fibrosis portal. Los vínculos entre los colangiocitos y la fibrosis portal están lejos de ser claros.

En la PQRAR, ¿cuál es ese ataque? ¿Es responsable la fibrocistina anormal? ¿Cuáles son las células que se diferencian para dar esta fibrosis?

Los estudios de varios grupos se centran en las características de la fibrosis en sí, en las células que se vuelven «fibrogénicas» y en las moléculas intermedias.

El conocimiento de los mecanismos que inician y hacen avanzar la fibrosis portal permitiría desarrollar tratamientos que detengan o quizás cancelen el proceso. Se han estudiado varios agentes en animales para enfermedades hepáticas distintas de la PQRAR.

COMPRENDER LOS MECANISMOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL ALTA

Como en todas las enfermedades renales crónicas, el cambio renal se acompaña de una disminución gradual de la función renal. Hay una acumulación de tejido fibroso entre las nefronas que resulta en una reducción del suministro de sangre a los riñones. El tratamiento actual para la progresión de la enfermedad renal crónica se basa principalmente en medicamentos antihipertensivos, especialmente bloqueadores del sistema renina-angiotensina.

En la PQRAR, la presión arterial alta suele aparecer temprano y puede ser grave. Hasta ahora, los estudios de los mecanismos responsables han arrojado resultados opuestos.

¿Se activa el sistema renina-angiotensina regulador de la presión arterial en la circulación general? ¿O su activación es local, por ejemplo, en el riñón? Según los resultados de un estudio en ratas PCK, la activación es local.

En la PQRAR, ¿los inhibidores de la angiotensina (además de su función antihipertensiva) también protegen los riñones (como se ha demostrado en la enfermedad renal crónica y la PQRAD)?

IR MÁS ALLÁ EN EL ESTUDIO DE LOS PADRES

Si bien se dice que en una enfermedad autosómica recesiva como la PQRAR los padres son sanos, un estudio ecográfico sistemático reciente mostró anomalías en el hígado o los riñones:

- el diez por ciento tiene múltiples quistes hepáticos;
- el cinco por ciento tiene un aspecto hiperecogénico de la médula de los riñones. ¿Por qué?

¿Deben tenerse en cuenta estos datos cuando se habla del diagnóstico de PQRAR en un niño?

ACUMULAR INFORMACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA

Citemos dos proyectos realizados en Estados Unidos:

- *Evaluation of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Congenital Hepatic Fibrosis* (Evaluación de la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva y la fibrosis hepática congénita)

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00068224>

Su objetivo es comprender la progresión del daño renal y hepático a partir de la recopilación de información y el seguimiento regular de 500 pacientes (niños, adultos) con diversas ciliopatías.

- *The Hepato/Renal Fibrocystic Diseases Translational Resource* (Recurso traslacional de las enfermedades fibroquísticas hepato/renales)

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01401998>

Su objetivo es identificar mutaciones y establecer una base de datos clínica y genética a partir de la recopilación de información de 200 pacientes (niños, adultos) con PQRAR u otra ciliopatía con insuficiencia renal y hepática.

LÉXICO

Abordaje vascular. Acceso, creado por cirugía, a un área del cuerpo donde se puede extraer sangre para que circule a través del circuito de hemodiálisis. El acceso vascular puede ser una fístula arterio-venosa o un catéter venoso central.

Ácido úrico. Producto de degradación de determinadas proteínas. Una parte se filtra normalmente por el riñón y se excreta en la orina. El aumento de su concentración en sangre se denomina hiperuricemia.

Acidosis. Situación anormal del cuerpo que no puede eliminar adecuadamente los desechos, fuentes de exceso de ácido.

Aclaramiento. Volumen de una solución (sangre) completamente libre de una sustancia (por ejemplo, creatinina) por unidad de tiempo.

Adherencia. Cumplimiento de prescripciones medicinales, higiénicas y dietéticas.

ADN. Abreviatura de ácido desoxirribonucleico (ADN en países anglosajones). Es una molécula grande, con forma de bola microscópica, que se encuentra en el núcleo de las células: el ADN es uno de los componentes esenciales de los cromosomas. El ADN contiene la información genética que se encuentra en las células de todos los seres vivos. Esta información es necesaria para la supervivencia de las células y se transmite de generación a generación. Cuando las células se dividen, el ADN se reproduce de forma idéntica y cada célula recibe toda la información genética.

El ADN está organizado en dos hebras enrolladas en una hélice. Sus unidades constituyentes (llamadas nucleótidos) se diferencian por la presencia de una base (adenina, citosina, guanina, timina). Las secuencias que forman los genes están formadas por diferentes combinaciones de estas bases. La molécula de ADN puede verse como una sucesión de genes separados por segmentos cuyo significado aún no se comprende completamente.

Alcalinizar (orina). Disminuye la acidez de la orina.

Alelos. Diferentes formas o posibles versiones del mismo gen. Pueden existir muchos alelos al mismo tiempo en una población. Pero solo dos pueden existir al mismo tiempo en un individuo en este sitio. Debido a que los cromosomas van en pares (uno heredado del padre y el otro de la madre), cada individuo tiene dos alelos que pueden ser iguales o diferentes. Por extensión, las variantes de ADN en un sitio determinado también se denominan alelos.

Alfafetoproteína. Una proteína que, como su nombre indica, se produce en el feto, especialmente en el hígado y el tracto digestivo. Su nivel en sangre desciende rápidamente al nacer. Este nivel aumenta durante el embarazo, cuando la proteína del bebé pasa a la sangre de la madre. La tasa también aumenta en el cáncer de hígado.

Amenorrea. Interrupción de la menstruación.

Aminoácidos. Unidad básica de proteína. Solo veinte aminoácidos permiten la construcción de todas las proteínas. El ensamblaje de cada uno de los aminoácidos en una proteína dada está determinado por la sucesión de tres bases en el gen correspondiente. La cadena de aminoácidos está enrollada y doblada en el espacio. Todas estas características permiten que la proteína realice su función normal en el organismo.

Aminoglucósidos. Familia de antibióticos con la propiedad de «matar» determinadas especies de bacterias. Deben usarse con precaución en la insuficiencia renal, ya que son tóxicos para el riñón (se dice que son nefrotóxicos).

Amniocentesis (o punción amniótica). Acto médico para tomar una pequeña cantidad de líquido amniótico (el líquido en el que se baña el feto) con el fin de obtener información sobre el feto, en parti-

cular el estudio de los cromosomas. Se puede realizar a partir de la semana 16 o 17 de amenorrea. Se prescribe durante una consulta especializada (art. R 16216-7 del Código de Salud Pública).

Amoniaco. Producto de degradación formado en el tracto digestivo durante la digestión de los alimentos y normalmente convertido en urea en el hígado. El amoniaco es tóxico para las células nerviosas.

AMP cíclico (monofosfato de adenosina cíclico). Molécula que actúa como mensajera: transmite información entre el exterior y el interior de la célula. (El otro mensajero principal es el ion calcio). Su papel es particularmente importante en la regulación de las principales funciones biológicas. La estimulación de una proteína receptora ubicada en la membrana celular es una señal que conduce a la formación de AMP cíclico. Esto a su vez activa proteínas (proteína quinasas) que, a su vez, actúan sobre otras moléculas. El AMP cíclico está, por tanto, en el origen de una cascada de reacciones que responden rápidamente a un estímulo fuera de la célula.

Analgésicos. Medicamentos para suprimir el dolor.

Anamnios. Ausencia de líquido amniótico.

Anemia. Disminución del número de glóbulos rojos (también llamados hematíes). Los glóbulos rojos transportan oxígeno por todo el cuerpo; si su cantidad en la sangre disminuye, el cuerpo no está recibiendo suficiente oxígeno. La anemia también se puede definir como una disminución del nivel de hemoglobina en la sangre.

Angiocolitis. Infección del conducto biliar.

Angio-MRI. Imagen de resonancia magnética combinada con la inyección de un medio de contraste para ver las venas y arterias.

Angio-scan. Tomografía computarizada combinada con la inyección intravenosa de un medio de contraste para ver las venas y arterias.

Antipirético. Medicamento cuya función es combatir la fiebre.

Antiséptico. Sustancia que mata las bacterias o previene su crecimiento en las superficies externas del cuerpo.

Apoptosis (muerte celular programada). Proceso normal por el cual ciertas células en una ubicación específica en un momento específico desencadenan su destrucción en respuesta a una señal.

Arteria. Vaso sanguíneo que transporta sangre desde el corazón a diferentes órganos o extremidades.

Asepsia. Conjunto de medidas (higiene de manos, uso de bata, uso de equipo esterilizado, etc.) para evitar la contaminación por agentes infecciosos.

Azúcar (glucosa). Elemento esencial para la energía celular, principalmente de los alimentos. Su concentración en sangre (glucemia) está finamente regulada por una hormona, la insulina, producida por el páncreas.

Base. Producto químico inverso de un ácido. En el ADN están presentes cuatro bases diferentes: adenina, timina, guanina, citosina. Como el ADN está formado por dos cadenas, las bases vienen en pares. Se cree que hay aproximadamente 3 mil millones de pares de bases en los cromosomas humanos.

Bicarbonatos. Productos Químicos. En el organismo, estos son elementos esenciales para luchar contra los ácidos que aportan diariamente los alimentos.

Bilis. Líquido secretado por el hígado, almacenado en la vesícula biliar, luego descargado al intestino a través de los conductos hepáticos y luego al conducto biliar común. La bilis participa en la digestión de las grasas combinándose con ellas.

Biopsia. Toma de un trozo de tejido de una persona viva para su estudio. Su interpretación la realiza un patólogo anatómico.

Biopsia hepática transparietal. Extracción de un trozo de hígado que se realiza pinchando el hígado a través de la piel.

Biopsia hepática transyugular. Extracción de un fragmento del hígado a través de la vena yugular (una vena en el cuello); esta técnica se utiliza cuando un trastorno de la coagulación contraindica la biopsia hepática por vía transparietal.

Brazo (de cromosomas). Los cromosomas pueden adquirir una apariencia característica en forma de X con dos brazos cortos y dos brazos largos. Los genes se encuentran en el brazo corto o en el brazo largo de un cromosoma.

Calcio. Elemento químico. Es proporcionado por los alimentos y es esencial para el funcionamiento de las células: un papel esencial en la construcción, crecimiento y mantenimiento de los huesos; control de la frecuencia cardíaca, contracción y relajación de los músculos (p. ej., la capa muscular de la pared arterial). Los niveles en sangre (o niveles de calcio) están regulados principalmente por las glándulas paratiroides.

Canal de iones. Una especie de túnel que atraviesa la membrana celular. De hecho, son proteínas grandes que se componen de varias subunidades. Bajo el efecto de un estímulo, la disposición de las subunidades cambia: se abre un túnel en toda su longitud. Los canales de iones permiten el intercambio de iones (principalmente sodio, potasio, calcio, iones de cloruro) entre el exterior y el interior de la célula. Por lo general, son selectivos y permiten que pase solo un tipo de ion (calcio, por ejemplo). Es un proceso esencial en la función celular.

Canales dependientes del potencial (o canales dependientes del voltaje). Proteínas ubicadas en la membrana de las células que tienen la propiedad de volverse permeables a ciertos iones dependiendo del estado eléctrico a cada lado de esta membrana.

Capilares sanguíneos. Vasos sanguíneos delgados.

Cariotipo. Examen de los cromosomas al microscopio para detectar una anomalía en su número o apariencia.

Catéter. Un tubo flexible que se inserta a través de la piel dentro de un vaso sanguíneo o una cavidad (como la cavidad peritoneal) para extraer o inyectar líquido.

Catéter venoso central. Un tubo flexible que se coloca en una vena de fácil acceso (con mayor frecuencia una vena del cuello) y se empuja hacia el corazón. Se crea cuando no es posible lograr una fístula arteriovenosa, cuando no hay tiempo para esperar a que se desarrolle, cuando el niño es demasiado pequeño (menos de 10 kilos) o cuando las venas del brazo están en mal estado.

Cavidad peritoneal. Espacio virtual entre las dos capas del peritoneo, ubicado entre la pared del abdomen y los órganos.

Célula. Unidad básica de todos los organismos vivos. En los seres humanos, miles de millones de células se unen en tejidos y órganos. Una célula está formada por tres elementos principales: la membrana externa que la rodea; el citoplasma, semifluido en el que flotan los distintos elementos que aseguran su funcionamiento; el núcleo que contiene toda la herencia genética (o genoma). La célula se alimenta, produce energía, intercambia información con su entorno, se multiplica y muere al cabo de un tiempo.

Células epiteliales. Células que recubren la superficie del cuerpo (la piel) y las superficies de las cavidades naturales (boca, tracto digestivo, bronquios, sistema urinario, ...).

Células fetales amnióticas. Células que se encuentran en el líquido amniótico y se originan en la piel del feto.

Células germinales. Células capaces de dar lugar a células reproductoras o gametas (óvulos, espermatozoides) implicadas en la fecundación.

Células somáticas. Conjunto de células que, a diferencia de las células germinales, no serán fuente de células reproductoras (o gametos).

Centro de procreación médicamente asistida. Equipo clínico y biológico multidisciplinar cuya función es asegurar el nacimiento de un hijo a pesar de la esterilidad de uno de los padres.

Cianosis. Decoloración azulada de los labios, lóbulos de las orejas, uñas debido a la disminución de la cantidad de oxígeno en los tejidos.

Cilio primario. Antena que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo, como las células tubulares del riñón y las células epiteliales de los conductos biliares o pancreáticos. Su función es captar señales fuera de las células y transmitir las dentro de estas. Muchas proteínas están

presentes en los cilios, como por ejemplo poliquistinas 1 y 2 (implicadas en la poliquistosis renal autosómica dominante), fibrocistina (implicadas en la poliquistosis renal autosómica recesiva), nefrocistina (implicadas en la nefronoptosis). Las anomalías en estas proteínas pueden interrumpir la transmisión de señales, lo que lleva a anomalías del desarrollo en diferentes tejidos.

Circulación general de sangre. La sangre sigue una doble ruta en el organismo: -La circulación pulmonar permite la oxigenación de la sangre en los pulmones. La sangre sale del lado derecho del corazón a través de la arteria pulmonar, pasa a través de los capilares sanguíneos de los pulmones y luego regresa al lado izquierdo del corazón a través de las venas pulmonares. -La circulación general permite la oxigenación de todos los órganos del cuerpo. La sangre sale del lado izquierdo del corazón a través de la arteria aorta, pasa a través de los capilares sanguíneos de varios órganos y luego regresa al lado derecho del corazón a través de la vena cava.

Cirrosis. Enfermedad hepática crónica e irreversible, consecuencia de ataques prolongados (alcohol, virus, etc.). Su definición es histológica. La afectación hepática es difusa y se caracteriza por una fibrosis cicatricial progresiva o no progresiva que altera la arquitectura lobulillar normal y por la formación de nódulos. Hay tres consecuencias: -insuficiencia hepatocelular; -hipertensión portal, que da lugar a la formación de várices esofágicas que provocan hemorragia digestiva; -condición precancerosa: es frecuente el desarrollo de carcinoma hepatocelular en el hígado reelaborado por cirrosis.

Cirugía laparoscópica (coelio-chirurgie). Técnica quirúrgica que sustituye a la cirugía de «estómago abierto». Combina la introducción en la cavidad abdominal a través de pequeñas incisiones de un sistema óptico e instrumentos finos para realizar la cirugía.

Cistitis. Inflamación de la vejiga, con mayor frecuencia infecciosa.

Citomegalovirus. Virus responsable de infecciones que suelen pasar desapercibidas en la población general, pero que son graves en un paciente que recibe tratamiento inmunosupresor.

Código genético. Conjunto de reglas de correspondencia que permiten la traducción de mensajes presentes en el genoma (se dice que están codificados) en proteínas con funciones muy específicas en el organismo. Cada grupo de tres bases consecutivas en el ADN corresponde a un aminoácido dado y solo a uno. El código genético es universal.

Colangiocarcinoma. El tumor hepático maligno se desarrolló a partir de las células epiteliales que recubren los conductos biliares. Se revela por el dolor abdominal, la masa abdominal, la ictericia. Las imágenes del conducto biliar a veces pueden ayudar a hacer un diagnóstico. Esto se confirma tras el estudio histológico de un fragmento de hígado extraído por biopsia.

Colangiocitos. Células epiteliales que recubren los conductos biliares.

Colangio-IRM. Imagen de resonancia magnética dedicada al estudio de los conductos biliares. Examen no invasivo, sin radiografías y sin necesidad de medio de contraste.

Colangitis. Infección de la bilis y los conductos biliares.

Colestasis. Disminución o interrupción del flujo de bilis del hígado al intestino.

Colesterol. Variedad de grasas imprescindibles para el funcionamiento de las células. Tiene dos orígenes: una parte es producida naturalmente por el cuerpo y la otra es proporcionada por los alimentos. El exceso de colesterol en sangre es un factor de riesgo de problemas cardíacos.

Conductos biliares. Canales microscópicos, que recolectan la bilis producida por las células del hígado y se comunican con los conductos biliares más grandes que drenan el hígado.

Coriocentesis. Acto médico destinado a extraer células de las vellosidades coriónicas (la futura placenta) para comprobar los cromosomas del feto o realizar un estudio molecular del gen implicado. Se realiza alrededor de la décima o undécima semana de amenorrea. Se prescribe durante una consulta especializada (art R 162-16-7 del Código de Salud Pública).

Corticoides. Medicamentos utilizados principalmente por sus potentes propiedades antiinflamatorias.

Creatinina. Sustancia que resulta en gran parte de la destrucción normal de las células musculares

del cuerpo y que se excreta en la orina. Su concentración en sangre (creatinina sérica) depende del equilibrio entre la cantidad producida por los músculos y la excretada en la orina (creatininuria), lo que la convierte en un excelente marcador de la función renal.

Cromosomas. Portadores de material hereditario, constituidos por una molécula de ADN y proteínas. Están presentes en el núcleo de las células y son visibles como filamentos cuando la célula se divide. El número de cromosomas varía según la especie: 46 en humanos.

Cross-match o prueba cruzada. Prueba en la que participan los linfocitos (una variedad de glóbulos blancos que juegan un papel fundamental en la defensa del organismo) del donante (el que donará un órgano) y el suero del receptor (el que recibirá este órgano). La prueba debe realizarse antes del trasplante. Una compatibilidad cruzada positiva, reflejada por la destrucción de los linfocitos del donante, indica la presencia de anticuerpos anti-HLA en el receptor y contraindica el trasplante.

Deletéreos. Dañinos.

Depuración extrarrenal. Métodos utilizados para reemplazar el trabajo de un riñón defectuoso al filtrar la sangre a través de membranas, ya sean naturales (como el peritoneo que se usa en la diálisis peritoneal) o artificiales (que se usan en hemodiálisis).

Diafragma. Músculo respiratorio que separa el tórax en la parte superior del abdomen de la parte inferior. Desempeña un papel esencial en la respiración al participar activamente en la inspiración.

Diálisis. Depuración extrarrenal de la sangre, en caso de disfunción de los riñones. Elimina los desechos tóxicos y el exceso de agua que se acumula en la sangre. Las dos técnicas de diálisis son la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. Es posible cambiar de uno a otro.

Diálisis peritoneal. Técnica de depuración extrarrenal basada en intercambios a través del peritoneo (la fina membrana ricamente vascularizada, compuesta de dos capas, que recubre la cavidad abdominal y los distintos órganos ubicados en el interior del abdomen). Requiere: 1. Un catéter de diálisis (un tubo flexible) insertado quirúrgicamente (bajo anestesia general) en el abdomen, generalmente 15 días antes del inicio de la diálisis. 2. Un líquido estéril, el dializado, cuya composición fisicoquímica está especialmente diseñada para diálisis. 3. Un sistema de conexión que permita intercambios asépticos. Este método requiere llenar la cavidad peritoneal, ubicada entre las dos capas del peritoneo, con una cantidad definida de líquido y esperar a que este líquido se cargue con toxinas, desechos metabólicos y agua presentes en el plasma el organismo debe deshacerse. Como el intercambio se produce gracias a la permeabilidad del peritoneo, el dializado «capturará» los elementos a eliminar (urea, creatinina, electrolitos que el riñón ya no elimina) presentes en el plasma sanguíneo, así como el exceso de agua. Luego, el líquido se evacuará después de un tiempo de contacto determinado. Un ciclo se compone de un período de llenado seguido de un período de intercambio (también llamado estasis). El tercer período corresponde al drenaje, a veces denominado vaciado. La repetición cíclica de este procedimiento permite, al cabo de un día, eliminar una cantidad nada despreciable de residuos y agua. No es doloroso atravesar estos ciclos. Los cambios se pueden realizar de dos formas: los cambios de dializado se realizan manualmente o mediante una máquina que llena y drena automáticamente la solución de diálisis. La diálisis peritoneal automatizada permite intercambios nocturnos, lo que permite libertad durante el día. Su duración de uso está limitada por el deterioro progresivo de las propiedades del peritoneo. La diálisis peritoneal se utiliza menos que la hemodiálisis en Francia (10% de los pacientes). Es menos costoso. Permite el tratamiento tanto a domicilio como en unidades de cuidados de larga duración y residencias de ancianos. Puede ser realizado íntegramente por la propia persona, siempre que reciba formación o por un tercero (cónyuge o progenitor) que también haya recibido la formación.

Dificultad respiratoria. Asociación de alteraciones de la frecuencia respiratoria, que es demasiado rápida o demasiado lenta, o incluso marcada por pausas respiratorias con cianosis. Sus causas son múltiples. Requiere tratamiento de emergencia.

Diuresis. Eliminación de agua y desechos por orina.

Diuréticos. Medicamentos que aumentan la eliminación de agua y sal en la orina.

Donante. Persona que «dona» sangre o un tejido u órgano para trasplante.

Doppler. Una técnica de imágenes no invasiva que utiliza ultrasonido para estudiar el flujo de sangre a través de arterias y venas. No utiliza rayos X. Por lo general, se combina con una ecografía.

Ecogenicidad. Mayor o menor capacidad de los tejidos y líquidos que componen el cuerpo para devolver los ultrasonidos. Los tejidos y los líquidos tienen diferentes propiedades acústicas que explican la intensidad variable del eco reflejado según el medio a través del cual pasa el ultrasonido. Estas diferencias se reflejan en la imagen mediante niveles de gris que van desde el negro (que no refleja eco o anecoico) al blanco (que refleja un eco fuerte o hiperecoico). Los líquidos (como la orina) que pasan el ultrasonido son anecoicos, negros en la pantalla.

Ecogénico. Que devuelve todo o parte de los ultrasonidos utilizados durante la ecografía en forma de eco. Anecoico significa que no devuelve ningún eco e hiperecoico que devuelve un eco fuerte.

Ecografía. Técnica de imagen médica no invasiva basada en la emisión de ultrasonidos a través de una sonda. Esta sonda se mueve sobre la piel y emite ondas sonoras que se propagan en los diferentes tejidos. El ultrasonido atraviesa el cuerpo y se refleja en forma de eco (este es el principio del sonar). La señal es analizada por un sistema informático que transmite una imagen a la pantalla de una computadora. El ultrasonido es simple, indoloro, económico, seguro y produce resultados inmediatos. Permite la exploración de vasos sanguíneos y órganos (riñón, hígado, corazón, etc.). Es seguro de usar durante el embarazo. La frecuencia de los ultrasonidos se puede modular. La ecografía de alta resolución utiliza sondas que tienen una frecuencia más alta que la ecografía convencional. Mejora enormemente la imagen.

Edad de embarazo. Se puede calcular de dos formas. 1° en las semanas transcurridas desde el primer día del último período menstrual (por lo tanto, es un día confiable) llamadas semanas de amenorrea (que significa ausencia de períodos); 2° durante las semanas que han transcurrido desde la fecundación, se supone que es alrededor del decimocuarto día de la menstruación (es por tanto un día teórico). Por tanto, hay un desfase de dos semanas entre estos dos cálculos; un embarazo normal dura 39 semanas o 41 semanas de amenorrea. Para los embriólogos, las semanas de embarazo siempre se refieren al momento de la fertilización, mientras que los obstetras usan la fecha del último período y cuentan las semanas de amenorrea.

Educación terapéutica. Conjunto de prácticas orientadas a capacitar al paciente en la adquisición de habilidades, con el fin de poder hacerse cargo mejor y activamente de su enfermedad, cuidado y control, en colaboración con sus cuidadores. Las actividades de educación terapéutica se pueden estructurar en torno a un tema, como dieta en insuficiencia renal, o hemodiálisis, o trasplante, o tratamiento inmunosupresor después del trasplante.

Embrión. Nombre que se le da a un organismo durante las primeras etapas de su desarrollo. En los seres humanos, esta etapa dura las primeras ocho semanas de embarazo, que son diez semanas de amenorrea. Más allá y hasta el final del embarazo, hablamos de feto.

Endoscopia. Método de exploración o formación de imágenes para visualizar el interior de conductos o cavidades (por ejemplo, bronquios, esófago, colon, vejiga, etc.) utilizando un tubo óptico. Puede usarse para hacer un diagnóstico o para tratar una enfermedad.

Enzima. Proteína cuya función es facilitar y acelerar las reacciones bioquímicas en la célula.

Eritropoyetina (EPO). Hormona, producida por los riñones, que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. El defecto de fabricación de la eritropoyetina explica la anemia que a menudo acompaña a la insuficiencia renal. La EPO sintética o la EPO humana recombinante, elaborada mediante ingeniería genética, se usa para tratar la anemia.

Esclerosis de varices. Técnica médica que consiste en inyectar una sustancia esclerosante en la vena varicosa para cerrarla.

Esclerosis de varices esofágicas. Técnica que consiste en inyectar un pegamento biológico en la vena varicosa, que permite aplanarla.

Espacios de porta. Cruce de los lóbulos del hígado por donde circulan las venas, arterias y vías biliares.

Esperma. Célula reproductora (o gameto) producida por machos con la capacidad de fertilizar un óvulo.

Esplenomegalia. Agrandamiento del bazo que puede tener múltiples causas.

Examen citobacteriológico de la orina (ECBU). Examen para estudiar y contar células (glóbulos blancos, glóbulos rojos) y cualquier bacteria presente en la orina. En caso de infección del tracto urinario, este examen permite identificar el germen responsable y orientar el tratamiento antibiótico.

Ferritina. Proteína que transporta y almacena hierro.

Fertilización. Unión de dos células reproductoras del sexo opuesto (esperma y óvulo).

Fertilización in vitro (FIV). Técnica de procreación asistida médicamente que consiste en realizar la fecundación en el laboratorio. Los embriones resultantes se vuelven a colocar en el útero.

Feto. Etapa de desarrollo de un organismo, que sucede al embrión. En los humanos, esta etapa dura desde la octava semana de embarazo hasta el nacimiento.

Fetopatólogo. Anatomopatólogo especializado en la búsqueda de anomalías que hayan surgido durante el desarrollo del embrión o feto. Si se interrumpe el embarazo o si el feto muere espontáneamente, la patología fetal puede confirmar o aportar información diagnóstica adicional y conocimiento avanzado sobre la patología identificada.

Fibroscan (o medición de la fibrosis hepática). Técnica cuyo principio se basa en la creación de una pequeña vibración en la superficie de la piel que se propagará al hígado. Usando una sonda ultrasónica, se mide la velocidad de movimiento de esta mini-onda. Cuanto más rápido se mueve esta vibración, más duro es el hígado, mayor es la fibrosis. La medición es no invasiva y completamente indolora. Permite el cribado y seguimiento de la fibrosis.

Fibroscopiasogástrica. Técnica para estudiar la pared interna (llamada mucosa) del esófago, el estómago y el duodeno mediante un tubo flexible provisto de un dispositivo óptico que se introduce a través de la boca.

Fibrosis. Reemplazo de tejido normal por componentes (especialmente fibras) que hacen que se pierdan las propiedades del tejido sano.

Fistula arteriovenosa. Comunicación directa entre una arteria y una vena superficial, con mayor frecuencia en el antebrazo del brazo no dominante (el brazo izquierdo en un paciente diestro). Debe crearse quirúrgicamente varios meses antes de su uso. La vena se distiende gradualmente para permitir un flujo sanguíneo suficiente para la hemodiálisis y volverse fácilmente accesible para las punciones.

Fosa ilíaca. Abdomen bajo, fuera de la región umbilical.

Fosfatasa alcalina. Enzimas producidas por el hígado y eliminadas por la bilis. Son esenciales para la producción de tejido óseo. Su aumento en la sangre puede tener varias causas, incluida una obstrucción a la eliminación de la bilis.

Fósforo. Elemento químico proporcionado por los alimentos y esencial para el funcionamiento de las células. Desempeña un papel vital en la construcción, crecimiento y mantenimiento de los huesos.

Gammaglutamiltranspeptidasas o transferasa (Gamma GT o GGT). Enzimas de diferentes órganos, incluido el hígado. Su aumento se ve en muchas enfermedades del hígado.

Genoma. El conjunto completo de material genético en un organismo.

Glóbulos blancos (o leucocitos). Los glóbulos se forman en la médula ósea. Hay varias clases de glóbulos blancos. Desempeñan un papel en la lucha contra las infecciones.

Glóbulos rojos (o eritrocitos). Formados en la médula ósea, contienen una proteína llamada hemoglobina que ayuda a los glóbulos rojos a transportar oxígeno. Los glóbulos rojos viejos se destruyen; su vida útil es de 120 días.

Glomérulo. Un pequeño grupo de vasos sanguíneos que filtran la sangre a través del riñón.

Glucosa. Fuente de energía para todos los órganos, especialmente el cerebro. El nivel en sangre (o azúcar en sangre) está regulado por varias hormonas, incluida la insulina.

Hematemesis. Vómitos de sangre del tracto digestivo.

Hemocultivo. Muestra de sangre, realizada en condiciones rigurosas para resaltar la presencia de gérmenes infecciosos y para realizar un antibiograma que pueda orientar al médico en el tratamiento antibiótico.

Hemodiálisis. Técnica de purificación extrarrenal basada en intercambios entre sangre y líquido a través de una membrana artificial semipermeable; esta membrana, que separa el compartimento sanguíneo del compartimento del líquido de diálisis, ofrece una gran superficie de intercambio (esta parte del sistema es el dializador o riñón artificial). La sangre del paciente se transporta al dializador y, después de la purificación, se le devuelve. La técnica requiere: 1. Un circuito que permita la circulación sanguínea extracorpórea (fuera del cuerpo), de un solo uso. 2. Un sistema compuesto por un generador de hemodiálisis (una máquina) que permite: la realización y el control de la circulación extracorpórea, así como la fabricación del líquido de diálisis y el control de los intercambios y un dializador (estéril, desechable) que permite la realización de los intercambios. 3. Una instalación de tratamiento de agua utilizando agua de la red pública (para eliminar bacterias, toxinas, metales tóxicos, etc.). 4. Un abordaje vascular que puede ser una fístula arteriovenosa o una prótesis (goretex) que hace un puente entre una arteria y la vena, o un catéter en una llamada vena central (vena yugular interna al cuello o vena femoral). La hemodiálisis puede ser eficaz durante largos períodos de tiempo (hasta 20 años y más). Las sesiones de hemodiálisis generalmente se realizan tres veces por semana y duran de cuatro a seis horas. Se pueden ofrecer otros términos de duración. En adultos se puede realizar en instalaciones o estructuras adaptadas:

- centro de hemodiálisis (hospitalario o privado) con presencia médica constante,

- unidad de diálisis medicalizada con presencia médica intermitente,

- unidad de autodiálisis asistida por enfermera o simple sin presencia médica, ya sea en el domicilio o en el lugar de residencia (unidad de cuidados de larga duración o residencia de ancianos) con la ayuda de una persona capacitada en la técnica. El centro de hemodiálisis para niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) debe estar integrado en una estructura hospitalaria en la que sea posible hospitalizar al niño en la sala de pediatría si es necesario. La mayoría de las veces es un centro hospitalario universitario (CHU).

Es la técnica de diálisis más utilizada en Francia (90% de los pacientes). Es más cara que la diálisis peritoneal.

Hemoglobina. Proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos. Transporta oxígeno a los órganos. La hemoglobina es rica en hierro. La falta de hemoglobina tiene la consecuencia de disminuir el suministro de oxígeno a los diversos tejidos del cuerpo.

Hepatitis B viral. Enfermedad inflamatoria del hígado causada por un virus, el virus de la hepatitis B, que se transmite principalmente a través del sexo o la sangre. Es una enfermedad grave que puede progresar a una infección crónica. Hay una vacuna.

Hepatitis viral C. Enfermedad inflamatoria del hígado causada por un virus, el virus de la hepatitis C, que se transmite por vía sexual o por la sangre. Es una enfermedad grave que puede progresar a una infección crónica. No existe vacuna.

Hepatomegalia. Aumento del volumen del hígado. Sus causas son múltiples.

Heterocigoto. Se refiere a un individuo con dos alelos diferentes en un locus dado de dos cromosomas homólogos. Al contrario de los homocigotos.

Hierro. Elemento esencial para la formación de hemoglobina. Permite el transporte de oxígeno en el cuerpo. La deficiencia de hierro es una causa común de empeoramiento de la anemia.

Hiperecoico (riñones). Se refiere a los riñones que reflejan con más fuerza la onda de ultrasonido enviada por el dispositivo; los riñones aparecen «blancos», más brillantes en la pantalla de ultrasonido.

Hipertensión arterial pulmonar. Grupo de enfermedades que se caracterizan por una presión arterial anormalmente alta en las arterias pulmonares. Puede causar insuficiencia del lado derecho del corazón.

Hipoplasia pulmonar. Anormalidad en la colocación de las estructuras pulmonares durante el embarazo, lo que resulta en una reducción del número de bronquios. El desarrollo pulmonar es complejo, comienza alrededor de las 4-7 semanas de gestación y continúa hasta los 2 años. El crecimiento insuficiente de los pulmones será responsable de una mala adaptación de la función pulmonar al nacer, es decir responsable de la dificultad respiratoria. La hipoplasia pulmonar puede ser causada por múltiples eventos y en particular por una reducción significativa en la cantidad de líquido amniótico, o incluso por su ausencia.

Homocigoto. Se refiere a un individuo con dos alelos idénticos en un locus dado de dos cromosomas homólogos. Lo contrario de heterocigoto.

Hormona. Molécula producida por un órgano especializado y que, transportada por la sangre, actuará sobre un órgano o tejido situado a distancia para desencadenar acciones particulares.

Hormona del crecimiento. Hormona secretada por una glándula, la glándula pituitaria (ubicada cerca del cerebro) y cuya función es estimular el crecimiento. Puede ser modificada genéticamente y recetada como inyecciones para tratar el retraso en el crecimiento.

Hormona paratiroidea o parathormona (PTH). Hormona secretada por las glándulas paratiroides (ubicadas en el cuello). Su efecto es disminuir la eliminación de calcio en la orina y aumentar la eliminación de fósforo. En la enfermedad renal crónica, las glándulas paratiroides secretan más hormona paratiroidea que moviliza el calcio de los huesos. Este fenómeno es responsable de la fragilidad ósea observada en pacientes con insuficiencia renal.

Imágenes por resonancia magnética (IRM). Técnica de imágenes médicas que aprovecha las propiedades magnéticas de los núcleos del átomo de hidrógeno, que abundan en el agua del cuerpo humano. En presencia de un campo magnético, estos núcleos absorben la energía entregada por una onda de radio. El tejido vivo libera energía en forma de señal que se registra. El procesamiento informático permite sintetizar todas las señales recogidas y construir una imagen. Es un examen no invasivo y no hay exposición a rayos X. Permite la observación precisa de muchos órganos.

Inflamación. Conjunto de fenómenos de reacción desencadenados en un organismo vivo por un patógeno.

Ingeniería genética. Conjunto de técnicas que modifican el ADN de células u organismos vivos con el fin de hacer que produzcan en grandes cantidades una sustancia que normalmente no producen (eritropoyetina, hormona del crecimiento, por ejemplo).

Injerto (órgano para trasplantar). Elemento del cuerpo humano que debe ser o es trasplantado: un órgano, un tejido o incluso células.

Inmunosupresores. Medicamentos capaces de reducir o suprimir las respuestas naturales del sistema inmunológico. Se utilizan después de un trasplante para prevenir el rechazo de órganos. También se utilizan en el tratamiento de determinadas enfermedades inmunológicas.

Insuficiencia renal. Pérdida de la función renal.

Insuficiencia renal crónica. Pérdida lenta y progresiva de la función renal. La disminución de la filtración renal se acompaña de la acumulación de muchos desechos producidos por el funcionamiento normal del organismo. Algunos se dosifican fácilmente como urea, potasio, fósforo. Otras funciones renales, como la producción de eritropoyetina y derivados activos de la vitamina D, se ven afectadas, lo que provoca anemia y anomalías óseas. También existe resistencia esquelética a la hormona del crecimiento, que es responsable del retraso en el crecimiento.

Insuficiencia renal en etapa terminal. Pérdida irreversible de la función renal que requiere el uso de terapia de reemplazo (diálisis o trasplante), debido a que el riñón ya no satisface las necesidades del organismo.

Iones de calcio (Ca²⁺). Sirve como mensajero: transmite información entre el exterior y el interior de la célula (el otro mensajero principal es AMP cíclico). El ion calcio juega un papel importante en la señalización celular, responsable de la regulación de un gran número de respuestas celulares muy diversas: crecimiento y proliferación celular, y fenómenos de apoptosis y muerte celular. Su desregulación está involucrada en muchas patologías. Hay dos fuentes de calcio que permiten un aumento: la liberación de depósitos de calcio intracelular y una entrada de calcio del medio extracelular.

Laparoscopia (o laparoscopia). Técnica quirúrgica que sustituye a la cirugía de «vientre abierto» y se realiza con instrumentos finos y una cámara, que permite la asistencia de video, introducida en la cavidad abdominal a través de pequeñas incisiones.

Leucocitos. Células blancas de la sangre. Existen varios tipos de leucocitos, todos ellos están involucrados en los mecanismos de defensa.

Ligadura elástica de varices. Técnica que consiste en estrangular la variz mediante un anillo elástico que conducirá a su necrosis y luego a su aplanamiento. La banda de goma se elimina en las heces unos días después.

Marcador genético. Secuencia de ADN utilizada para identificar una ubicación particular en un cromosoma particular.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Una clase de medicamentos que reducen el dolor, la fiebre y la inflamación; los términos «no esteroideos» se utilizan para distinguirlos de los fármacos «esteroideos», es decir, corticosteroides.

Médula ósea. Tejido ubicado en el centro de los huesos y que produce los distintos glóbulos: glóbulos rojos (también llamados eritrocitos), glóbulos blancos (también llamados leucocitos) y plaquetas.

Melena. Evacuación de sangre por el ano, mezclada o no con las heces.

Metabolismo. Conjunto de todas las transformaciones químicas que tienen lugar en una célula o en un organismo.

Mutaciones. Cambios accidentales en la secuencia de nucleótidos del ADN. Las mutaciones se pueden enumerar según las consecuencias que tienen sobre las proteínas sintetizadas, según su naturaleza, su ubicación en el gen y el papel de los genes.

Mutaciones de la línea germinal. Mutaciones que afectan a las células reproductoras; tienen consecuencias para el individuo que las produce y se transmiten a la descendencia.

Mutaciones somáticas. Mutaciones que afectan a las células no reproductoras; tienen consecuencias solo para el individuo que las produce y no se transmiten a sus descendientes.

Nefrectomía. Extirpación de todo o parte del riñón.

Neonatólogos. Pediatras especialistas en recién nacidos.

Neutrófilos polimorfonucleares. Clase de glóbulos blancos responsables de la defensa contra infecciones.

Núcleo. Centro de comando celular. Está rodeado por una membrana y contiene ADN en forma de cromosomas.

Nucleótido. Unidad elemental del ADN, formada por la unión de un azúcar, un fosfato y una base nitrogenada. Los fosfatos y los azúcares son siempre los mismos; en consecuencia, el nucleótido está determinado por la base nitrogenada que lo constituye. Hay cuatro nucleótidos diferentes correspondientes a las cuatro bases: adenina, timina, citosina, guanina. En la doble hebra de ADN, los nucleótidos se asocian de forma complementaria: adenina con timina, citosina con guanina.

Nutrición enteral. Un método para reemplazar la comida normal por vía oral introduciendo la comida directamente en el tracto digestivo mediante un tubo. Existen varias posibilidades: -el catéter se inserta en una fosa nasal y se empuja hacia el esófago, luego hacia el estómago; -la sonda se inserta directamente en el estómago a través de un pequeño orificio creado en la pared del abdomen.

Oligoamnios. Cantidad baja de líquido amniótico.

Osteodistrofia. Cambios anormales en los huesos responsables del dolor e incluso de la deformación ósea.

Óvulo. Célula sexual (o gameto) producida por hembras con la capacidad de ser fertilizada por espermatozoides.

Paliativo. Que actúa sobre los síntomas y no sobre la causa.

Palpable. Percibido con las manos. Normalmente, los riñones, órganos profundos, no son palpables.

Pancreatitis. Inflamación del páncreas.

Parathormona (PTH). Ver hormona paratiroidea.

Parientes de primer grado. Padres, hermanos e hijos de una persona.

Peritoneo. Membrana fina semipermeable de unos 2 m² de superficie, formada por dos capas: una capa que recubre la cara interna de las paredes (abdomen, pelvis, diafragma) y una capa que envuelve los órganos. El flujo sanguíneo es muy importante allí debido a la gran cantidad de vasos sanguíneos. Entre las dos capas, hay un espacio virtual, la cavidad peritoneal.

Pielonefritis aguda. Infección e inflamación (generalmente causadas por bacterias) de la parte superior del tracto urinario (pelvis y riñón).

Placenta. Órgano que conecta al embrión, luego al feto, al útero de la madre y permite intercambios entre ellos.

Plaquetas. Los elementos de la sangre se forman en la médula ósea. Están involucrados en la coagulación de la sangre.

Potasio. Elemento químico proporcionado por los alimentos y esencial para el funcionamiento de las células. Desempeña un papel esencial en el funcionamiento del corazón, la excitabilidad de las células nerviosas y la contracción de los músculos. El exceso de sangre (o hiperpotasemia) normalmente se elimina por los riñones.

Preeclampsia. Hipertensión arterial, en ocasiones grave, de aparición en la segunda mitad del embarazo, asociada a edema, proteinuria y que requiere tratamiento antihipertensivo urgente en el ámbito hospitalario.

Preferente (trasplante de riñón). Término utilizado para calificar un trasplante de riñón realizado antes de la diálisis.

Procalcitonina. Hormona, normalmente secretada por la tiroides (una glándula en el cuello). Su nivel en la sangre aumenta rápidamente si está infectado con bacterias, mientras que permanece normal si es una infección con virus. La tasa es proporcional a la gravedad de la infección.

Proliferación celular. Multiplicación de células rápida y abundante.

Proteína. Moléculas complejas y variadas (quizás 100.000 diferentes en el cuerpo humano). Cada una está compuesta por una cadena de aminoácidos (decenas o incluso cientos) formada a partir de un repertorio de solo veinte aminoácidos. La cadena se pliega sobre sí misma. Las proteínas están involucradas en la estructura o función de las células y el cuerpo. Realizan la mayoría de las funciones de la célula y pueden considerarse máquinas-herramientas que hacen que el cuerpo funcione. Cada proteína tiene su propia función única. Se encuentran en diferentes formas: enzimas, hormonas, receptores, anticuerpos. Cada uno es hecho por la célula en un momento específico del desarrollo de un individuo, en una cantidad específica, y cada uno realiza una función específica. Además, diferentes proteínas reaccionan entre sí y estas interacciones cambian a lo largo de la vida.

Proteína C reactiva (PCR). Proteína que aumenta de nivel con la infección. Su medida se utiliza en la detección y seguimiento de la evolución de infecciones.

Proteína dietética. Proteínas que se encuentran en muchos alimentos de origen animal (carne, pescado, queso y huevos) o de origen vegetal (cereales como trigo, arroz, maíz, legumbres como soja, lentejas, frutos secos y semillas). Proporcionan desechos como urea y fósforo que normalmente se excretan en la orina.

Proteínas sanguíneas. Proteínas que se encuentran en la sangre: albúmina (predominantemente) y globulinas.

Proteinuria. Presencia de proteína en la orina por encima de lo normal.

Prótesis. Dispositivo artificial.

Proyecto terapéutico. Proyecto que tiene como objetivo definir una actitud de tratamiento y atención adaptada a cada paciente hospitalizado o no hospitalizado. Este proyecto, registrado en un documento específico en el archivo del paciente, permite la consistencia y continuidad de la atención. Se basa en una asociación entre el equipo del hospital y el equipo de seguimiento.

Pulsioximetría o saturación de oxígeno. Un método no invasivo para medir la «saturación de oxígeno de la hemoglobina» en los capilares sanguíneos. Un sensor (conectado a las puntas de los dedos de las manos o de los pies, o las plantas o la parte posterior de los pies, o el lóbulo de la oreja) mide la absorción de luz de la hemoglobina en los glóbulos rojos. Cada molécula de hemoglobina tiene cuatro átomos de hierro, cada uno de los cuales puede unirse a una molécula de oxígeno. Cuando el oxígeno se une al hierro, los glóbulos rojos se cargan de oxígeno y adquieren un color rojo brillante. Cuando el oxígeno se distribuye a los tejidos, el glóbulo rojo casi se descarga con oxígeno. El principio de funcionamiento de los dispositivos de medición se basa en la emisión de dos luces (roja e infrarroja) y la medición de su absorción por la sangre: la hemoglobina oxigenada absorbe más luz infrarroja y deja pasar más luz roja; la hemoglobina desoxigenada absorbe más luz roja y permite que pase más luz infrarroja.

Quistes. «Bolsillos» anormales en el cuerpo que pueden contener líquidos o sólidos.

Radiólogos intervencionistas. Los radiólogos utilizan diferentes técnicas de imagen para tratar y no solo para hacer un diagnóstico. La radiología intervencionista representa una alternativa a los tratamientos quirúrgicos.

Receptor. Persona que se beneficia de un trasplante.

Receptor. Una proteína que generalmente se encuentra en la superficie de una célula y cuya función es recibir un mensaje específico de otra célula y luego convertir ese mensaje en una señal. Esta señal tiene varios efectos moleculares y puede provocar cambios en la célula. Conocemos muchos receptores por célula, de diferentes tipos, adaptados a los mensajes que reciben. Podemos comparar un receptor con una cerradura y las sustancias que actúan a través de ellos con las llaves.

Receptor de vasopresina V2. La vasopresina es una hormona producida en el cerebro. Su función principal es reducir el volumen de orina mediante la reabsorción de agua en el riñón. Ejerce sus efectos a través de receptores. Es el receptor V2, presente en los tubos, el responsable de la reabsorción de agua en el tubo colector.

Rechazo de trasplante. Reacción inmune normal causada por la introducción de un órgano extraño en el cuerpo que se percibe inmediatamente como un ataque. Esta reacción puede provocar la destrucción del injerto si no se trata adecuadamente. El rechazo es un riesgo permanente. Debe contrarrestarse con medicamentos que se tomen durante toda la vida del receptor del trasplante.

Recuento sanguíneo completo (CBC) o Hemograma. Examen de la sangre para contar los glóbulos (glóbulos rojos o eritrocitos, glóbulos blancos o leucocitos, plaquetas) así como la distribución de glóbulos blancos (células polinucleares, linfocitos, monocitos).

Reflujo gastroesofágico. Parte del contenido del estómago se eleva hacia el esófago y se manifiesta por regurgitación y vómitos. El estómago produce sustancias ácidas que ayudan a digerir los alimentos. El revestimiento del esófago no está diseñado para resistir la acidez del contenido del estómago.

Renina. Hormona, producida por el riñón, que ayuda a regular el volumen de agua del cuerpo y la presión arterial.

Reproducción asistida. Conjunto de prácticas clínicas y biológicas a cuyo nivel la medicina interviene más o menos directamente en la procreación fuera del «proceso natural».

Ritmo cardíaco. Frecuencia de contracción de los ventrículos del corazón. Las alteraciones del ritmo cardíaco reflejan contracciones irregulares.

Scanner o escáner (o tomografía computarizada; la palabra scanner o escáner se usa en este libro). Método de obtención de imágenes médicas que utiliza rayos X para ver un órgano en

secciones. Esta técnica permite medir la absorción de radiación según el medio atravesado. La información recopilada es procesada por computadora y reconstruye la parte del cuerpo en secciones de unos pocos milímetros. Se puede utilizar un medio de contraste para mejorar la calidad de las imágenes. Las dosis de rayos X utilizadas son bajas, pero se debe tener cuidado, especialmente en niños y mujeres embarazadas.

Secuenciación. Determinación de la secuencia de bases de una molécula de ADN. La secuenciación se utiliza, entre otras cosas, para detectar una mutación.

Secuenciación de próxima generación. Nueva tecnología que permite una secuenciación de muy alto rendimiento (varios millones de bases de ADN, en unos pocos días) y a un costo menor.

Secuestro esplénico. Un aumento en la cantidad de células sanguíneas almacenadas en un bazo agrandado.

Sistema HLA (Human leukocyte antigen antígeno leucocitario humano). Sistema de reconocimiento de «lo que es propio» y «de lo que no es de uno mismo». Reúne proteínas que se encuentran en todas las células del cuerpo y específicas de la identidad de cada individuo. Estas proteínas están codificadas por un grupo de genes. Los tres genes principales son HLA-A, HLA-B y HLA-C; todos están ubicados en el cromosoma 6. Cada uno de ellos tiene muchos alelos conocidos. El sistema HLA juega un papel fundamental en la tolerancia al trasplante: está en el origen de una reacción inmunológica que conduce al rechazo del órgano trasplantado, en ausencia de tratamiento inmunosupresor.

Sistema inmunitario. Sistema de defensa para proteger al organismo frente a cualquier elemento extraño (bacteria, virus) o anormal (células cancerosas) y que tiene la particularidad de reaccionar muy rápidamente para deshacerse de un elemento extraño.

Sistemas venosos porto y cava. Sistemas venosos independientes. El sistema transporta sangre desde el tracto digestivo hasta el hígado. El sistema de la vena cava asegura el retorno de las arterias de todas las partes del cuerpo al corazón: el sistema de la vena cava superior drena toda la sangre de la parte superior del cuerpo; el sistema de la vena cava inferior drena la sangre de las extremidades inferiores y el abdomen. Pequeñas venas, las anastomosis porto-cava, permiten que los sistemas de porto y cava se comuniquen. Su desarrollo puede ser demasiado grande si hay un obstáculo para el flujo de sangre.

Sobreexpresión de un gen. Aumento del nivel de proteína codificada por este gen en la célula. Puede provocar un mal funcionamiento de la célula.

Sodio. Sustancia química que se encuentra en muchos alimentos y que regula el movimiento del agua a través de las células y los tejidos. Su concentración en sangre (o natremia) juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial.

Tasa o índice de filtración glomerular (TFG). La tasa de formación de orina primaria en los glomérulos. Esto es un reflejo de la cantidad de nefronas activas y, por tanto, de la función renal. Su estimación se realiza mediante fórmulas establecidas a partir del índice de creatinina en sangre y diferentes entre adultos y niños.

Tejido fibroso. Ver fibrosis.

Terapia genética. Estrategia terapéutica que utiliza genes como fármacos para tratar determinadas enfermedades genéticas. Implica transferir el gen normal a las células para reemplazar el gen defectuoso. Tejido. Conjunto de células de estructuras similares, especializadas en la misma función. Un órgano generalmente está formado por varios tejidos.

Tolerancia (a un medicamento). La capacidad del cuerpo para resistir la administración de un fármaco sin interferir con él.

Trasplante. Transferencia de un órgano (riñón o hígado, por ejemplo) o un fragmento de un órgano de un individuo a otro.

Trasplante (acción de injertar). Reemplazo, mediante un acto quirúrgico, de una parte del cuerpo humano que ya no funciona con una parte del cuerpo humano que funciona correctamente.

Triglicéridos. Compuestos lípidos (grasas) en el cuerpo que almacenan energía.

Trofoblasto. Tejido presente desde el comienzo mismo del desarrollo del embrión y que se convertirá en la placenta.

Trombosis. Formación anormal de un coágulo de sangre que obstruye un vaso sanguíneo.

Tubo colector. Parte final del tubo, que recoge la orina producida en los glomérulos y que se encuentra en la parte interna de los riñones. En determinadas circunstancias, desempeña un papel en la reabsorción de agua.

Ultrafiltración. Proceso de purificación extrarrenal que elimina grandes cantidades de exceso de líquido de la sangre.

Urea. Desechos presentes en la sangre resultantes de la descomposición de las proteínas de la dieta. Si los riñones fallan, aumenta el nivel de urea en la sangre.

Uro-MRI. Imagen de resonancia magnética dedicada al estudio del tracto urinario excretor. Hay dos técnicas: una no utiliza ningún medio de contraste; el otro usa una inyección intravenosa de un medio de contraste.

Uro-Scanner. Imagen de TC (o tomografía computarizada) dedicada al estudio de los riñones y del tracto urinario excretor mediante la inyección intravenosa de un medio de contraste.

Vasoactivos (fármacos). Que provocan un cambio en el calibre de los vasos sanguíneos (por encogimiento o dilatación).

Vellosidades coriónicas. Constituyentes del tejido de origen de la placenta y exclusivamente de origen fetal. Las vellosidades contienen el ADN del feto. Es posible realizar un estudio del ADN del feto a partir de una muestra de este tejido (o coriocentesis).

Vena. Vaso sanguíneo que lleva sangre al corazón.

Ventilación asistida. Una técnica para mantener una respiración eficiente utilizando un dispositivo que actúa como un respirador. Requiere la introducción de una sonda por la boca o por la nariz y llegar hasta la tráquea (el conducto que lleva el aire a los bronquios). Existen diferentes modos de ventilación.

Ventrículo izquierdo. El corazón es un músculo hueco formado por las cavidades derecha e izquierda. La sangre de la circulación va a las aurículas y luego vuelve a los ventrículos. Con cada latido del corazón, el ventrículo izquierdo devuelve sangre a la aorta y a todas las arterias del cuerpo. Con la presión arterial alta, tiene que luchar contra la presión excesiva, que aumenta su trabajo y provoca un aumento paulatino de espesor.

Vitamina B12. Vitamina esencial para la formación de glóbulos rojos, el desarrollo del cerebro, el sistema nervioso.

Vitamina D. Vitamina esencial para el correcto desarrollo y funcionamiento normal de huesos y dientes. Algunos son aportados por los alimentos y la otra parte está formada por la piel bajo la acción de la luz solar. Los riñones lo transforman en una forma activa.

La AIRG-España se creó en el 2003 con la voluntad de intercambiar conocimientos y experiencias entre los médicos y las familias afectadas por las enfermedades renales genéticas y con tres objetivos:

Informar de todos los aspectos referentes a las enfermedades renales genéticas así como de la donación y el trasplante de órganos.

Ayudar a los pacientes y a sus familias, ofreciéndoles un lugar para escuchar, compartir y de mutuo apoyo.

Apoyar en la medida de lo posible el desarrollo de cualquier forma de investigación destinada a combatir las causas y consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Este libro ha estado concebido como ayuda para los pacientes afectados de poliquistosis renal autosómica recesiva y para los padres de niños afectados. En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias sobre los riñones y el hígado y explica las particularidades de su transmisión hereditaria. Se especifican también los mecanismos que contribuyen a la progresión de la enfermedad. Enfatiza en la necesidad de una atención médica precoz y la necesidad de abordaje multidisciplinar.

