



Día Mundial del Riñón 2016 Evitando el legado de la Enfermedad Renal – Enfoque en la niñez

Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Franz Schaefer; en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón*

Miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón : Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova

Correspondencia:

World Kidney Day, International Society of Nephrology, en colaboración con la International Federation of Kidney Foundation
Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium
Contacto al correo electrónico: myriam@worldkidneyday.org

Resumen

El Día Mundial del Riñón 2016 se enfoca en las enfermedades renales durante la infancia y en los antecedentes de la enfermedad renal del adulto que puede iniciar en la edad temprana. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la infancia difiere de la de los adultos en que predominan las causas derivadas de anomalías congénitas y trastornos hereditarios, siendo poco frecuentes las glomerulopatías y la enfermedad renal asociada a diabetes. Adicionalmente, muchos niños con Injuria Renal Aguda pueden eventualmente desarrollar secuelas que lleven a hipertensión y ERC durante la adolescencia o la vida adulta. Los niños nacidos prematuros o pequeños para la edad gestacional tienen un incremento del riesgo para desarrollar ERC durante su vida.

Personas con alto riesgo al nacer o en la primera infancia, deberán ser monitorizados estrechamente para ayudar a detectar a tiempo signos tempranos de enfermedad renal a fin de proporcionar una prevención o tratamiento efectivos. Una terapia exitosa es factible para niños con ERC avanzada; existe evidencia que demuestra que los niños evolucionan mejor que los adultos cuando reciben terapia de reemplazo renal, incluyendo diálisis y trasplante, aunque solo una minoría de los niños puede requerir este tratamiento.

Debido a las inequidades en el acceso a la atención médica, es necesario hacer un esfuerzo para que los niños con enfermedad renal, donde sea que vivan, puedan ser tratados de manera eficaz, independientemente de su ubicación geográfica y situación y económica. Nuestra esperanza es que el Día Mundial del Riñón pueda informar al público en general, a los tomadores de decisiones y a los profesionales de la salud, sobre las necesidades y las posibilidades que existen alrededor de la enfermedad renal en la infancia.

"Por que en cada adulto habita el niño que fue y en cada niño se encuentra el adulto que será"
-John Connolly, El libro de las Cosas Perdidas

El 11vo. Día Mundial del Riñón se celebrará el 10 de Marzo del 2016 en todo el mundo. Este evento anual, organizado conjuntamente por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Federación Internacional de Fundaciones del Riñón (IFKF), se ha convertido en un esfuerzo exitoso para informar a la población general y a los responsables de las políticas públicas de salud, sobre la importancia y las consecuencias de la enfermedad renal. En esta ocasión, el Día Mundial del Riñón será dedicado a la enfermedad renal en la infancia y a las enfermedades renales del adulto que pueden iniciar a temprana edad.

Los niños que desarrollan injuria renal aguda (IRA) secundaria a una amplia variedad de causas, pueden tener secuelas a largo plazo que resulten en enfermedad renal crónica (ERC) muchos años después.¹⁻⁴ Además, la ERC en niños, en su mayoría de tipo congénita así como las complicaciones renales secundarias a una gran variedad de enfermedades, no solo resultan en una importante morbilidad y mortalidad

durante la infancia, pero también en complicaciones médicas mas allá de la niñez. De hecho, las muertes infantiles asociadas a una larga lista de enfermedades infecciosas son vinculadas inextricablemente con compromiso de la función renal. Por ejemplo, niños que sucumben al cólera y otras infecciones diarreicas, comúnmente mueren a causa de IRA inducida por depleción de volumen y choque, más que debido al proceso infeccioso. Además, un número importante de estudios indican que los adultos con hipertensión, proteinuria y ERC, tenían antecedentes desde la infancia –tan tempranos como en la vida in-útero y perinatal (Cuadro 1). El Día Mundial del Riñón 2016 pretende concientizar a la población general de que muchas de las enfermedades renales del adulto inician en la infancia. El entendimiento de los eventos y diagnósticos de alto riesgo que ocurren durante la infancia, brindaría la oportunidad de identificar y realizar intervenciones preventivas en aquellas personas con alto riesgo de ERC durante su vida.

Actualmente, los datos

epidemiológicos a nivel mundial sobre el espectro del DRA y ERC en niños son limitados, aunque cada vez se amplían más. La prevalencia de ERC en niños es rara y varía desde 15 a 74.7 casos por millón.⁵ Tales variaciones son debidas a la influencia de los factores culturales y regionales, tanto como a la metodología usada para estimarla. La Organización Mundial de la Salud (OMS), recientemente agregó información sobre la mortalidad a nivel mundial de las enfermedades urológicas y renales y se convertirá en una fuente importante de información –sin embargo, la OMS no reporta la información por grupos de edad.⁶ Las bases de datos como las de los Estudios Colaborativos y Ensayos Renales Pediátricos de Norte América (NAPRTCS)⁶, el Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS)⁷ y el Registro EDTA⁸, incluyen datos de pacientes pediátricos con ERCT y algunos con ERC. Proyectos tales como los estudios Italkid⁹ y Enfermedad Renal Crónica en Niños (CKiD)¹⁰, el Estudio Global de la Carga de Enfermedad 2013, así como los registros que ahora existen en muchos países proporcionan

Cuadro 1. Definiciones de las Etapas de la Infancia**Periodo Perinatal**

De las 22 semanas completas de gestación a 7 días de vida postnatal

Periodo Neonatal

Del nacimiento al día 28 de vida postnatal

Infancia

Del nacimiento a 1 año de edad

Niñez

De 1 año a 10 años de edad

Adolescencia

De 10 años a 19 años de edad

Los datos en esta tabla son definidos por la Organización Mundial de la Salud. El periodo perinatal es definido como 22 semanas de gestación completas hasta 7 días de vida; el periodo neonatal, hasta los 28 días de vida; la infancia hasta el año de vida; la niñez como 1 a 10 años de vida; y el adolescente desde los 10 a los 19 años de edad. Estas definiciones varían en todo el mundo. Algunos definen como “persona joven” a aquellos con ≤ 24 años. En los Estados Unidos, la niñez es considerada hasta los 21 años.

información importante, pero se requiere aún más.¹¹

De acuerdo a algunos estudios seleccionados en población adulta, la IRA puede resultar en ERC.¹² La incidencia de IRA en niños admitidos a unidades de cuidados intensivos varía ampliamente, de 8% a 89%.¹ y los resultados dependen de los recursos disponibles. Se esperan también los resultados de proyectos como el AWARE, un estudio de niños con IRA en 5 países.¹³ Estudios unicéntricos y de meta análisis, indican que tanto la IRA como la ERC en niños, representan una minoría de pacientes con ERC en todo el mundo.^{2,3} Sin embargo, es cada vez más evidente que la enfermedad renal del adulto es un legado de la infancia.

Espectro de la Enfermedades Renales Pediátricas

Las condiciones congénitas y hereditarias que predominan como causa de ERC en la infancia, difieren sustancialmente de aquellas observadas en los adultos. A la fecha, se han encontrado mutaciones en más de 150 genes que alteran el desarrollo renal o alguna función específica glomerular o tubular.¹⁴ Muchos de estos desórdenes genéticos se presentan durante la infancia y pueden llevar progresivamente a ERC. Las Anomalías Congénitas del Riñón o Tracto Urinario (ACRTU) representan la mayor causa de ERC en la niñez (Tabla 1) e incluyen hipoplasia/displasia renal y uropatía obstructiva. Un subgrupo importante de las displasias renales son las enfermedades quísticas, las cuales se originan en defectos genéticos en los cilios de las células túbulo epiteliales.

Muchas glomerulopatías pediátricas

son causadas por defectos genéticos o adquiridos en los podocitos, el tipo de célula especial que recubre los capilares glomerulares. Causas importantes, pero menos comunes, son los desórdenes metabólicos hereditarios tales como la hiperoxaluria y la cistinosis, el síndrome hemolítico urémico atípico (una microangiopatía trombótica relacionada con alteraciones genéticas del complemento), alteraciones en la coagulación o en las vías metabólicas.

En varias clasificaciones no queda claro como categorizar a los niños que presentaron IRA con recuperación aparente, y si se incluyen y como a aquellos niños que presentaron problemas perinatales que derivaron en un número de nefronas relativamente bajo. Entre los niños con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) de inicio en la infancia, las glomerulopatías son ligeramente más frecuente y las alteraciones congénitas menos comunes (Tabla 2), debido a que la pérdida de nefronas es típicamente mayor en enfermedades glomerulares. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que muchos pacientes con formas leves de ACRTU pueden progresar a ERCT durante la edad adulta, con un incremento en la cuarta década de la vida.¹⁵

Existen diferencias nacionales y regionales entre los tipos y el curso del IRA y la ERC durante y después de la infancia. La muerte por enfermedad renal es mayor en países en desarrollo y las disparidades nacionales y regionales en los servicios de salud y sus resultados, deberán ser evaluados. Además, el acceso a la atención médica es variable, dependiendo de la región, el país y su infraestructura. Al centrarse en la

enfermedad renal durante la infancia, se pueden alcanzar soluciones costo-efectivas, tales como el tratamiento preventivo o temprano de la enfermedad, que evite el desarrollo posterior de ERC avanzada. Las expectativas dependerán de la disponibilidad en la atención y en el tratamiento. Tratar a los niños que tienen IRA y ERC que requieren terapia de reemplazo renal puede ser eficaz para mitigar la carga de la enfermedad renal en los adultos. El lograrlo requiere que los recursos se enfoquen en lograr vías más rápidas y costo-efectivas para proporcionar tratamiento de reemplazo renal (TRR) en la infancia.

Enfermedad renal congénita, los orígenes del desarrollo en la salud y la enfermedad, reserva renal y sus implicaciones

En regiones donde los ultrasonidos fetales antenatales son rutinarios, muchos niños con malformaciones urológicas son identificados antes del parto, lo cual permite intervenciones tempranas. Sin embargo, en la mayor parte del mundo, los niños con malformaciones estructurales no son identificados hasta mucho más tarde, cuando presentan síntomas. Mientras el tamizaje generalizado para proteinuria, hematuria e infecciones del tracto urinario se ha realizado en algunas países y regiones, existe una falta de consenso sobre su eficacia. Sin embargo, existe un acuerdo general de que los niños con estudios prenatales que indican posibles alteraciones genitourinarias, niños con una historia familiar de enfermedad renal y/o niños con signos tales como retraso en el crecimiento, historia de infección del tracto urinario recurrente, disfunción vesical o alguna alteración urinaria, deberán de ser estudiados. El tamizaje inicial deberá incluir un examen físico dirigido, tira reactiva de orina, urianálisis completo y una química sanguínea básica, así como otros estudios más específicos según esté indicado.

Dependiendo del diagnóstico, el tratamiento definitivo estará indicado. La evidencia de que alguna terapia puede enlentecer la progresión de la ERC durante la infancia, permanece

siendo limitada. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, antioxidantes y posiblemente cambios en la dieta, pudieran estar indicados dependiendo del diagnóstico. Sin embargo, los cambios en la dieta necesitan permitir un adecuado crecimiento y desarrollo. El estudio ESCAPE proporcionó evidencia de que un control estricto de la presión arterial retarda la progresión de la ERC en el niño, independiente de la enfermedad renal de base.¹⁶

Algunos niños pueden requerir terapia de reemplazo renal en la primera infancia. Datos recientes extrapolados de registros en todo el mundo indican una buena sobrevida, aún cuando la diálisis sea requerida desde la edad neonatal.^{2,17} El trasplante renal, la terapia de reemplazo renal de elección en los niños, es generalmente aceptable después de los 12 meses de edad, con una excelente sobrevida del paciente y del injerto, así como del crecimiento y desarrollo del niño.

Existe evidencia de que la ERC de inicio en la infancia, lleva a una morbilidad cardiovascular acelerada y a una menor esperanza de vida. Se esperan que los resultados de grandes estudios prospectivos, tales como el de Comorbilidad Cardiovascular en Niños con ERC(4C), informen sobre las causas y consecuencias de la enfermedad cardiovascular temprana en los niños con ERC.¹⁸

Además de los niños con enfermedad renal congénita, ahora se sabe que eventos perinatales pueden afectar la salud futura, aún en ausencia de enfermedad renal evidente durante los primeros años de vida.¹⁹ En base a estudios de cohorte observacionales y de reporte de casos, los bebés prematuros parecen tener mayor riesgo de presentar enfermedad renal mucho tiempo después del nacimiento.

Se está incrementando la sobrevida de los bebés prematuros, incluyendo bebés nacidos mucho antes de que la nefrogénesis se haya completado.²⁰ Los datos disponibles, aunque limitados, indican que durante la estancia en la terapias neonatales, los bebés reciben muchos nefrotóxicos y aquellos que mueren previo a su egreso tienen

Tabla 1. Etiología de la Enfermedad Renal Crónica en Niños

ERC		ERCT	
Etiología	Porcentaje (Rango)	Etiología	Porcentaje (Rango)
ACRTU	48-59%	ACRTU	34-43%
GN	5-14%	GN	15-29%
HN	10-19%	HN	12-22%
SHU	2-6%	SHU	2-6%
Quística	5-9%	Quística	6-12%
Isquémica	2-4%	Isquémica	2%

Causas raras incluyen Síndrome Nefrótico Congénito, enfermedades metabólicas, cistinosis. Causas misceláneas dependen de como sean clasificadas. ACRTU, Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario; GN, Glomerulonefritis; HN, Hipertensión; SHU, Síndrome Hemolítico Urémico. *De Harambat y cols. Datos de ERC obtenidos del NAPRTCS, Registro Italiano y Registro Belga. Datos de ERCT obtenidos de ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, Registro Renal del Reino Unido y el Registro Japonés.

glomérulos de mayor tamaño pero en menor cantidad.²¹ Además, los niños que sobreviven tienen evidencia de algún grado de alteración renal que puede ser muy leve.²² Aún más preocupante es la gran cantidad de evidencias que indican que aquellas personas nacidas a término pero con peso bajo al nacer, pueden tener un riesgo alto de desarrollar hipertensión, albuminuria y ERC durante su vida.²³ Cuando se emplean medidas directas, estas personas en la edad adulta pueden tener menor número de nefronas, y por lo tanto, una menor reserva cardiorenal.

Al enfocar a los niños en el Día Mundial del Riñón, queremos hacer hincapié en que es fundamental el seguimiento de la función renal y presión arterial a lo largo de la vida de aquellas personas nacidas prematuramente o pequeñas para su edad gestacional. Al hacerlo y evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos durante su vida, es posible que se pueda evitar la ERC en muchas personas.

Recursos y tratamientos para niños – Diferencias con el tratamiento en el adulto

Existe disparidad en la disponibilidad de recursos para el tratamiento de la IRA en niños y personas jóvenes; en consecuencia muchos niños y jóvenes de países en desarrollo mueren al desarrollar IRA. Para resolver este problema la ISN ha iniciado el Proyecto Salvando Vidas Jóvenes, el cual trata de

prevenir la IRA con el tratamiento oportuno de las infecciones y/o la administración oportuna de líquidos y electrolitos, así como el tratar la IRA cuando esta ocurra. En este proyecto que se lleva a cabo en el África Sub Sahariana y el sudoeste de Asia, participan por igual cuatro fundaciones del riñón (IPNA, ISN, ISPD y SKCF)*, enfocándose en establecer y mantener centros para la atención de la IRA, incluyendo el brindar tratamiento de diálisis peritoneal aguda. Este va de la mano con el proyecto del ISN “0 para 25”, el cual hace el llamado a sus miembros para asegurar que en el 2025 nadie muera de injuria renal aguda prevenible.

En vista del predominio de enfermedades congénitas y hereditarias, los recursos terapéuticos para niños con ERC han sido históricamente limitados a algunas condiciones inmunológicas. Muy recientemente, el progreso en el desarrollo de nuevos fármacos, así como los avances en el conocimiento genético y la capacidad diagnóstica, han comenzado a superar la larga etapa del “nihilismo terapéutico” de la enfermedad renal pediátrica. El SHU atípico, considerado durante mucho tiempo ominoso, con alto riesgo de progresión a ERCT y recurrencia en el post-trasplante, ha comenzado a ser una

* Los cuatro grupos son (en orden alfabético): IPNA (Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica), ISN (Sociedad Internacional de Nefrología), ISPD (Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal), SKCF (Fundación Sustentable del Cuidado Renal)

condición tratable con el advenimiento de un anticuerpo monoclonal que bloquea específicamente la activación de C5.²⁴ Otro ejemplo es el uso de antagonistas del receptor de vasopresina para retardar el crecimiento quístico y preservar la función renal en la enfermedad renal poliquística.²⁵ Una vez demostrada su eficacia en adultos con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, la terapia con vaptanos parece ser prometedora también para la forma recesiva de la enfermedad, la cual se presenta y comúnmente progresa a ERCT durante la infancia.

Sin embargo, el beneficio del paciente ante estos avances en la investigación farmacológica se pone en riesgo a nivel mundial, debido al costo elevado de algunos de los nuevos agentes terapéuticos. La búsqueda de terapias innovadoras asequibles para enfermedades raras será un objetivo clave para la nefrología pediátrica durante los próximos años.

La identificación de niños que se benefician con abordajes terapéuticos novedosos, puede ser facilitada por el desarrollo de registros clínicos que informen sobre el curso natural de la enfermedad, incluyendo correlaciones entre el genotipo y fenotipo. Además de las bases de datos específicas de la enfermedad, también es necesario registros de tratamiento específico. Estos son particularmente relevantes en áreas donde los estudios clínicos son difíciles de realizar debido al pequeño número de pacientes y al desinterés de la

industria, así como para las terapias que necesitan desarrollo o mejora global. Por ejemplo, actualmente existe una gran corriente internacional enfocada en la difusión y realización de diálisis y trasplante pediátricos. Mientras que las tasas de supervivencia del paciente pediátrico y la técnica son excelentes, incluso superiores a las de los adultos en muchos países industrializados, se estima que en cerca de la mitad de todos los niños del mundo no se ofrece terapia alguna de reemplazo renal. Facilitar el acceso a las TRR para todos los niños será un gran desafío para el futuro. Para obtener información confiable sobre datos demográficos y resultados de TRR pediátrica, la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) está a punto de lanzar un registro global basado en población. Si tiene éxito, este registro podría ser un modelo para la recolección de datos a nivel mundial.

Transición de la atención pediátrica a la del adulto

La transición de la atención del adolescente con enfermedad renal hacia el grupo de los adultos es crítico para los pacientes y sus cuidadores. La falta de adherencia es una característica frecuente de la transición entre los cuidados pediátricos y los del adulto.²⁶⁻²⁸ Por tanto, la combinación de procesos sistemáticamente definidos y soportados por vías de validación y guías creíbles, deberán ser establecidos para asegurar resultados exitosos.

En el proceso de cambios de la atención pediátrica a la del adulto, la

“transición” deberá ocurrir gradualmente y debe ser distinguida de la “transferencia” la cual es comúnmente un cambio abrupto y mecánico del médico tratante. La introducción del concepto de transición deberá ser preventivo, iniciar meses a años previos al cambio, conforme el niño se vuelve adolescente y adulto. El objetivo final es fomentar una relación estrecha y una estructura personalizada que permita al paciente sentirse lo suficientemente cómodo como para informar la pérdida de adherencia y otros errores en el tratamiento.

Un plan de transición deberá reconocer que la madurez emocional del niño con enfermedad renal puede variar ampliamente. Evaluar al cuidador, su sobrecarga y la estructura familiar, así como los factores culturales, social y financieros al tiempo de la transición, es fundamental.⁴ El tiempo apropiado y la forma de la transición puede variar ampliamente de acuerdo con el paciente y situaciones diferentes; por lo tanto es preferible un proceso flexible, sin periodos de tiempo determinados e incluso, sin un formato definido.

Es importante destacar, que la transición puede ser lenta, pausada o incluso retroceder temporalmente durante periodos de crisis, tales como exacerbaciones o progresión de la enfermedad o si se presenta inestabilidad familiar o social. Recientemente la ISN y la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) publicaron un consenso donde proponen pasos consistentes con los puntos antes mencionados, con el objetivo de mejorar en la práctica clínica la transición en la atención de la enfermedad renal.^{29,30}

Convocatoria para generar información y acciones adicionales

Tomando en cuenta la vulnerabilidad de los niños con enfermedad renal, incluyendo el impacto en el crecimiento y el desarrollo, así como de su vida futura como adulto, y dada la mayor proporción de niños que enfrentan limitaciones en los países en desarrollo, es imprescindible educar a todos los involucrados con el fin de reordenar vías de comunicación y acciones a tomar.^{31,32} Estos esfuerzos deberán fomentar colaboraciones regionales e

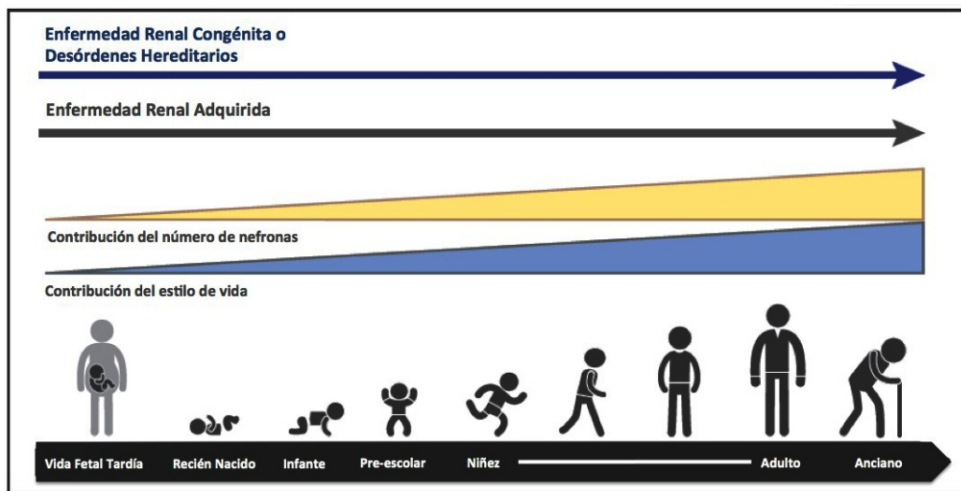


Figura 1. Los tipos y riesgo de la Enfermedad Renal cambia de acuerdo con el ciclo de vida. La contribución del número de nefronas incrementa durante el ciclo de la vida, en conjunto con eventos que provocan insultos directos y cambios a la salud renal.

internacionales y el intercambio de ideas entre fundaciones del riñón locales, sociedades de profesionales, otras organizaciones sin fines de lucro, estados y gobiernos con el fin de involucrar a todas las partes para mejorar la salud, el bienestar y la calidad de vida de los niños con enfermedades renales y asegurar su longevidad durante la edad adulta.

Hasta hace poco, el consenso de la OMS sobre Enfermedades No Transmisibles (ENT) incluía las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias pero no la enfermedad renal.^{33,34} Afortunadamente, y en parte debido a la campaña mundial realizada por la ISN, la declaración política de la Asamblea General de las Naciones Unidas incluyó en el 2011 la enfermedad renal en el apartado 19.³⁵

El incrementar la educación y la

concientización acerca de las enfermedades renales en general y la enfermedad renal en la infancia en particular, es consistente con los objetivos de la OMS para reducir la mortalidad de las ENT, con 10 años de iniciativas dirigidas a la población, enfocadas en cambios en el estilo de vida (incluyendo reducción en el consumo de tabaco, control en la ingesta de sal, control del aporte energético de la dieta y reducción en el consumo de alcohol) e intervenciones eficaces (incluyendo control glucémico, en la presión arterial y colesterol). Es necesario intensificar esfuerzos para realinear y expandir estas colaboraciones multidisciplinarias con un enfoque más efectivo en la detección temprana y manejo oportuno de la enfermedad renal en los niños. Mientras los datos relacionados con las enfermedades renales pueden ser opacados por otras ENT con un

aparente mayor impacto en la salud pública, como es el caso de la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, nuestros esfuerzos también deben dirigirse a incrementar la educación y concientización sobre las interrelaciones que estos padecimientos puedan tener, como son las conexiones cardiorrenales, la naturaleza global de la ERC y ERCT como ENT, así como el papel de la enfermedad renal como agente multiplicador y factor de confusión para otras ENT. Los informes blanco, incluyendo artículos de consenso y proyectos de revisión por expertos de clase mundial puede servir para lograr estas metas.³⁶

Agradecimiento

Agradecemos la traducción al español del artículo original en inglés, a la Dra. Luz María Alcantar Vallín.

Referencias bibliográficas

- Goldstein, S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 33, 131-137 (2012).
- Harambat, J., van Stralen, K.J., et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27, 363-373 (2012).
- Warady, B.A. & Chadha, V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 22, 1999-2009 (2007).
- Furth, S.L., y cols. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 1006-1015 (2006).
- Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- NAPRTCS Annual Reports. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
- Saran, R., y cols. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 65, A7 (2015).
- ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
- Ardissino, G., y cols. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111, e382-387 (2003).
- Wong, C.J., Moxey-Mims, M., et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 60, 1002-1011 (2012).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743-800 (2013).
- Coca, S.G., Singanamala, S. & Parikh, C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81, 442-448 (2012).
- Basu, R.K., y cols. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 16, 24 (2015).
- Eckardt, K.U., y cols. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 382, 158-169 (2013).
- Wuhl, E., y cols. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 67-74 (2013).
- Group, E.T., y cols. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 361, 1639-1650 (2009).
- Van Stralen, K.J., et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 86 (2014).
- Querfeld, U., y cols. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1642-1648 (2010).
- Hoy, W.E., y cols. The early development of the kidney and implications for future health. *Journal of developmental origins of health and disease* 1, 216-233 (2010).
- Flynn, J.T., y cols. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 165, 154-162 e151 (2014).
- Rodriguez, M.M., y cols. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric and developmental pathology*: 7, 17-25 (2004).
- Abitbol, C.L., y cols. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 18, 887-893 (2003).
- Hodgin, J.B., Rasoulpour, M., et al. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 71-76 (2009).
- Verhave, J.C., Wetzels, J.F. & van de Kar, N.C. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 29 Suppl 4, iv131-141 (2014).
- Torres, V.E. Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 66, 195-210 (2015).
- Jarzembowski, T., y cols. Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 8, 367-371 (2004).
- Watson, A.R. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14, 469-472 (2000).
- Aujoulat, I., y cols. Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 15, 148-156 (2011).
- Watson, A.R., y cols. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 80, 704-707 (2011).
- Watson, A.R., y cols. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26, 1753-1757 (2011).
- Gallieni, M., y cols. The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *The Scientific World Journal* 2014, 320869 (2014).
- White, A., Wong, W., Sureshkumar, P. & Singh, G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *Journal of paediatrics and child health* 46, 504-509 (2010).
- Zarocostas, J. Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 341, c7065 (2010).
- Gulland, A. WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 346, f3483 (2013).
- Feehally, J. Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 8, 12-13 (2011).
- Couser, W.G., Remuzzi, G., Mendis, S. & Tonelli, M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 80, 1258-1270 (2011).