



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO:

**Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes
con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4**

Tesis para obtener el título de la especialidad en Nefrología Pediátrica

P R E S E N T A

MARCO ANTONIO ESCALANTE RODRÍGUEZ

TUTORES

**DRA. MARIA ALEJANDRA AGUILAR KITSU, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional Siglo XXI del IMSS**

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional Siglo XXI del IMSS**

MÉXICO, D.F Abril 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
ÍNDICE TEMÁTICO	2
RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	43

RESUMEN

Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4.

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en el tiempo. Existen factores no modificables que intervienen en la progresión de la enfermedad como lo son la edad, el sexo y la etiología, así como otros potencialmente modificables como lo son la anemia, la hiperfosfatemia, la dislipidemia, la obesidad, la proteinuria y la hipertensión siendo estos 2 últimos los más estudiados en la población adulta. Existen escasos estudios que reporten el grado de progresión de la ERC en la población pediátrica. El conocer los factores de progresión en estos pacientes podría llevarnos a establecer medidas que retrasen esta evolución y poder realizar un trasplante anticipado ya que el inicio de la terapia de sustitución con hemodiálisis o diálisis peritoneal conlleva un incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes

Objetivos: Determinar los factores asociados con el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4.

Material y métodos: *Tipo de estudio:* observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo: cohorte retrospectiva. Pacientes menores de 17 años de edad con diagnóstico de ERC en estadios 3 y 4 que acuden a la consulta de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Descripción del estudio:* Se revisaron los expedientes de los pacientes en la consulta de nefrología valorados de Enero de 2010 a Diciembre de 2013 para obtener las variables del estudio siendo la dependiente la progresión de la ERC definida como una disminución en la TFG de cuando menos 3 ml/min/1.73 m² por año, y las independientes que fueron la anemia, la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, la obesidad, la hipertensión, la proteinuria, la adolescencia y la hiperfosfatemia. Se dividió a los pacientes entre los que presentaron progresión de la ERC y los que no la presentaron.

Análisis estadístico: Descriptivo: Medianas, mínimas y máximas para variables cuantitativas y porcentaje para variables cualitativas. Se compararon las variables con y sin progresión de la ERC utilizando la prueba de chi cuadrada y razón de momios (OR) así como análisis multivariado tipo regresión logística, para control de variables de confusión. El nivel de significancia estadística fue de $p < 0.05$.

Resultados: 82 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión con una mediana de TFG de 39.5 ml/min/1.73m². Las principales etiologías fueron las uropatías (50%) y las glomerulopatías (37%). 51 pacientes presentaron progresión de la ERC con una mediana de deterioro de la función renal anual de 6 ml/min/1.73m². El factor asociado a la progresión que demostró significancia estadística fue la hiperfosfatemia ($p=0.03$) con un OR de 0.17. El estadio 3 y la ausencia de obesidad fueron factores protectores contra el deterioro de la función renal

Conclusiones: El grado de progresión de deterioro de la función renal de los pacientes fue similar a otros estudios en población pediátrica encontrándose como factor de progresión la hiperfosfatemia. Como factor protector se identificó el estadio 3 de la ERC.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal o la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen. Con base a la tasa de filtrado glomerular (TFG) la ERC se clasifica en 5 estadios, la cual se basa en la gravedad de la enfermedad, y ayuda para la aplicación de un plan de acción en cada una de las diferentes categorías, con la intención de prevenir o retrasar la pérdida de la función renal y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (1).

Los estadios de ERC se dividen de la siguiente manera (2):

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Daño renal y TFG normal	>90
2	Daño renal y deterioro leve de TFG	60 – 89
3	Daño renal y deterioro moderado de TFG	30 – 59
4	Daño renal y deterioro severo de TFG	15 – 29
5	Falla renal	<15 (o diálisis)

La ERC en la edad pediátrica es poco frecuente, pero cuando sus efectos son devastadores para el desarrollo del niño, generando una alta morbilidad. La mayoría de los pacientes se detectan en etapas poco avanzadas de la enfermedad, en las que todavía pueden aplicarse intervenciones terapéuticas que cambien su curso. Un número reducido de pacientes evolucionan cada año hacia ERC terminal en la cual la única medida terapéutica posible es el tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante). La información sobre las características de la ERC en pediatría es limitada, predominando la relacionada con pacientes en fases terminales de la enfermedad. (3)

La progresión a ERC terminal que se produce a temprana edad conlleva a discapacidad de por vida y una reducción significativa en la esperanza de vida. Por esta razón, tanto la identificación de los factores de progresión, como el poder otorgar tratamiento oportuno, podrían ayudar a que la progresión sea más lenta. Se conoce que los niños sobrevivientes de ERC terminal, los problemas de salud relacionados con la calidad de vida, las tasas de formación profesional y la independencia de los padres son más bajos en comparación con sus compañeros sin enfermedad renal. Comparado con los adultos, los pacientes pediátricos con ERC requieren una mayor cantidad de recursos, atención especializada y coordinación para lograr resultados óptimos. (4)

El curso natural de la ERC se caracteriza por una disminución de la TFG en el tiempo. Aunque las etapas de la ERC se encuentran bien definidas, la historia natural de las primeras etapas es variable y, en general, impredecible. Sin embargo, recientemente se observó una progresión más lenta en pacientes con malformaciones congénitas, en comparación con los pacientes con enfermedad glomerular. Por esta razón, es posible, que la proporción de las enfermedades glomerulares sea mayor en grupos de pacientes con estadios más avanzados de la ERC. (5)

La progresión de la ERC es influenciada por una variedad de factores, algunos de los cuales (por ejemplo, la obesidad, la hipertensión y proteinuria) puede ser modificable mientras que otros, como la genética, la raza, la edad y género, no lo son. Dentro de los factores importantes de deterioro de la función renal se encuentra el tipo de enfermedad renal; por ejemplo la nefropatía diabética, glomerulonefritis crónicas y la enfermedad poliquística progresan rápidamente, mientras que la enfermedad vascular hipertensiva y las nefropatías tubulointersticiales lo hacen más lentamente. En general, las nefropatías con proteinuria progresan con mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal que las nefropatías no proteinúricas. Se conoce que la mayor parte de los factores de progresión de la enfermedad renal son también factores clásicos de riesgo cardiovascular global. Sin embargo, el estudio de

los factores de progresión de deterioro de la función renal en los pacientes pediátricos es muy limitado, por lo que los factores descritos de progresión en adultos, no parecen ser del todo extrapolables a los niños con ERC. (5)

En estudios de progresión de la ERC en pacientes pediátricos, la TFG se ha estimado en la mayoría de ellos con el uso de la fórmula de Schwartz dada la dificultad de realizar una recolección de orina de 24 horas en todos los pacientes. Wingen et al. realizaron en 1997 un estudio prospectivo a 2 años en 191 pacientes de 2 a 18 años con ERC en el cual se comparó el grado de progresión de la enfermedad en pacientes que recibieron una dieta baja en proteínas y otros con un aporte normal para la edad. En este estudio se definió la progresión de la ERC como un deterioro de la tasa de filtrado glomerular de más de 3 ml/min/1.73, siendo este criterio el utilizado en varios artículos en los que se valora la progresión de la enfermedad (6).

Se han publicado estudios relacionados con la evolución de niños a enfermedad renal crónica terminal (ERCT); uno de ellos es el proyecto Italkid, un estudio prospectivo iniciado en 1990 que tuvo como objetivo identificar a los pacientes con ERC en la población pediátrica italiana. Los criterios de inclusión fueron pacientes menores de 20 años, con TFG < 75 ml/min/1.73 (fórmula de Schwartz). Los pacientes se siguieron anualmente registrando peso, talla, presión arterial, estudios de laboratorio (urea, creatinina, fósforo, bicarbonato, parathormona, proteinuria) y el tratamiento recibido. Para diciembre de 2000 se habían registrado 1,197 pacientes; la edad promedio al momento del ingreso fue de 6.9 ± 5.4 años y tenían una media TFG fue de 41.7 ± 20 ml/min/1.73. Las principales causa de ERC fueron: hipoplasia/displasia renal asociada a malformaciones de la vía urinaria (53.6%) y las enfermedades glomerulares (6.8%). Durante los 10 años del estudio, 263 pacientes iniciaron terapia de sustitución renal con una incidencia de 7.3 pacientes por año por cada 100 pacientes. La sobrevivencia renal, considerada como el tiempo en el que se mantuvo el paciente con ERC sin requerir terapia de sustitución, no se relacionó con la edad aunque se observó un incremento del deterioro de la

función renal durante la pubertad. La supervivencia renal a 20 años varió con respecto a la TFG al momento del inicio del seguimiento, siendo de 63% en pacientes con TFG entre 51 y 75, del 30% con TFG de 25 a 50 y del 3% para los de TFG < 25 ml/min/1.73. (7)

En España también se han realizado estudios similares. En el año 2007, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica puso en marcha el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal (REPIR II), en el cual se incluyeron niños menores de 18 con diagnóstico de ERC entre el estadio 2 y 5 (clasificación K/DOQI), que no requerirían tratamiento de sustitución renal (trasplante o diálisis), y con más de 3 meses de disminución de la TFG. Los datos que se incluyen son peso, talla, IMC, presión arterial, BUN, urea, creatinina, hemoglobina, ferritina, índice de saturación de transferrina, calcio, fósforo, PTH y 25 (OH)- Vitamina D y depuración de creatinina de 24 horas, además de la información sobre el tratamiento recibido: estatinas, quelantes de fósforo, vitamina D, hierro, eritropoyetina, cloruro sódico, hormona del crecimiento, ácido fólico, alopurinol, gastrostomía, suplementos nutricionales, fluorhidrocortisona, hipotensores y antiproteinúricos. Para el 2010 se habían incluido 605 pacientes con un promedio de edad al diagnóstico de 3.9 ± 5 años. Las anomalías estructurales fueron la causa más frecuente (59%), mientras que las glomerulopatías representaron el 3%. El valor medio de TFG fue de 52 ± 2 ml/min/1.73m², pero el 82% se encontró en estadios 2 o 3. La prevalencia global de anemia fue del 30%, pero fue del 58% en estadio 4 y del 54% en el 5. En el 33% no recibía algún tipo de tratamiento. La hipertensión arterial se presentó en 19% y un 17% tenía niveles adecuados de calcio, fósforo y PTH (3)

En Canadá se evaluó el pronóstico de los pacientes pediátricos con ERC en prediálisis en 2 cohortes: una del año 2003 con pacientes sin manejo multidisciplinario (junto con los servicios de psicología y nutrición) y la segunda en el 2009 tras el inicio del manejo multidisciplinario. Se dio seguimiento cada 1 a 3 meses, registrándose la edad, sexo, etiología de la enfermedad renal, hemoglobina, calcio, albúmina, PTH, fósforo y el tratamiento recibido. La TFG se midió

con la fórmula de Schwartz y se determinó la progresión de la ERC con base en el deterioro anual de la TFG. Después de 3 mediciones de la TFG, se determinó que en la cohorte del 2009 la TFG fue estadísticamente mayor ($p < 0.001$) que la del 2003 (58.8 ml/min vs. 44.3 ml/min), y que la progresión del deterioro fue menor (0.47 ml/min vs. -3.97 ml/min). Dentro de los factores asociados a menor progresión de la ERC se encontró cifras mayores de hemoglobina (13 g/dl vs 12.2 g/dl, $p=0.03$), mejor control del metabolismo mineral, ya que un mayor porcentaje de los pacientes de la cohorte del 2009 presentaron cifras de PTH adecuadas para el estadio de ERC (35% en 2003 vs 64% en 2009, $p=0.06$). Se observó un mejor estado nutricional, considerando la albúmina como parámetro (4.4 g/dl vs 3.8 g/dl, $p<0.001$) y también un mejor control en las cifras de presión aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (8)

En un estudio prospectivo realizado por Soares et. al. en Brasil un 53% de los pacientes pediátricos en estadios 3 y 4 evolucionaron a estadio 5 en un tiempo medio de 7.9 años (9)

Por otro lado, datos del North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) en más de 4,000 niños con estadios de ERC 2 a 4 mostraron una progresión hacia la ERCT de un 17% al año y del 39% a 3 años con un tiempo medio de inicio de la terapia de sustitución renal de 4.5 años. La tasa de progresión fue inversamente proporcional a la TFG inicial. (10)

Factores individuales asociados a la progresión del daño renal

Además de los estudios poblacionales que se han realizado para tratar de determinar los posibles factores relacionados para la progresión del daño renal, algunos de ellos se han analizado de manera individual para, en parte, establecer posibles implicaciones fisiopatológicas. A continuación se describe esta información, haciendo mención que la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes adultos:

Proteinuria

Se conoce que el aumento de la excreción urinaria de proteínas causa daño a las células tubulares, lo que lleva a la inflamación intersticial y fibrosis. En los pacientes con ERC, el bloqueo del sistema renina-angiotensina reduce la proteinuria: en adultos, la reducción de la proteinuria a 1 gramo al día se asocia con una reducción de la disminución de la TFG por 1-2ml/min por año. La eficacia antiproteinúrica del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona se ha demostrado también en pacientes pediátricos. (11)

En enfermedades glomerulares como la nefropatía por IgA, nefropatía membranosa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria, la tasa de progresión de la ERC también se ha relacionado con el grado de proteinuria. Asimismo, en la ERC de origen no glomerular, como las malformaciones renales y de vías urinarias, se ha demostrado una correlación entre la progresión de ERC y el grado de proteinuria. (12)

En el proyecto Italkid se evaluó la proteinuria en pacientes con riñones hipoplásicos, dividiéndolos en 3 grupos: un grupo sin proteinuria (índice proteínas/creatinina < 0.2), otro con proteinuria leve (índice proteínas/creatinina 0.2 – 0.9) y el tercero con proteinuria moderada (índice proteínas/creatinina > 0.9). Se definió progresión de la ERC al deterioro de la función renal > 3 ml/min/1.73m² por año. Los pacientes se siguieron en un promedio 3 años y medio; se observó mayor deterioro de la función renal en pacientes del grupo con proteinuria moderada (disminución de la TFG de 3.61 ± 5.4 ml/min/1.73 por año) en comparación a los grupos sin proteinuria o proteinuria leve (0.16 ± 3.64 y 0.54 ± 3.67 ml/min/1.73 por año, respectivamente), lo cual fue estadísticamente significativo (p < 0.0001). (13)

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se ha descrito como un factor relacionado a progresión de la ERC ya que condiciona un aumento en la presión intraglomerular que conduce a hipertrofia del

glomérulo y daño. En comparación con pacientes con ERC normotensos, la hipertensión se asocia a una disminución más rápida de la función renal en pacientes adultos y pediátricos (14).

En el estudio ESCAPE se incluyeron 385 pacientes con edad entre 3 a 18 años con ERC (TFG entre 15 a 80 ml/min/1.73), los cuales recibieron ramipril y se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos: uno con control intensivo de la presión arterial (cifras de por debajo de percentila 50), y el otro grupo con control convencional de la presión arterial (entre la percentila 50 y 95). Se dio seguimiento por 5 años y se consideró al deterioro en 50% de la función renal o el inicio de terapia sustitutiva como la variable de resultado principal. Al comparar ambos grupos, se encontró que los que tuvieron tratamiento intensivo evolucionaron con menor frecuencia ($p < 0.05$) a la variable de desenlace (29.9 % vs. 41.7%). Por lo anterior, se concluyó que la hipertensión arterial es un factor de progresión independiente de deterioro de la función renal. (15)

Por otro lado, en un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado con un grupo placebo, con una de duración de 2 años, se evaluó si una dieta baja en proteínas se relaciona con un menor deterioro de la función renal. Se incluyeron 191 pacientes con ERC (con TFG entre 60 y 15 ml/min/1.73), cuya edad varió entre 2 y 18 años. La variable de resultado fue la progresión del deterioro de la función renal, definida como la disminución de la TFG ≥ 3 ml/min/1.73 por año. En el análisis multivariado no se logró corroborar que la dieta tuviera alguna influencia en la disminución de la TFG; no obstante, se determinó que la presión arterial sistólica > 120 mmHg si fue un factor asociado al deterioro. (6)

En el corte realizado en el 2003 del estudio NAPRTCS, Mitsnefes et. al analizaron 3,834 pacientes con edad entre 2 y 17 años con una TFG menor de 75 ml/min/1.73. El punto final del estudio se definió como el inicio de la terapia de sustitución o un deterioro de la TFG de 10 ml/min/1.73 con respecto a la inicial. En los resultados se describe que quienes presentaban hipertensión en el momento del inicio del seguimiento, tuvieron mayor proporción de deterioro

que quienes tenían presión arterial normal (58% vs. 49%); mientras que al realizar el análisis multivariado, la hipertensión arterial sistólica se determinó como un factor independiente ($p = 0.003$) de deterioro de la función renal. (16)

Dislipidemia

Se ha demostrado una asociación entre el incremento en los niveles de colesterol y el deterioro de la TFG en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1. Mientras que en una cohorte de más de 11,000 adultos con función renal normal, la hipertrigliceridemia se asoció 1.68 veces más con riesgo de aumento de 0.4 mg/dl de la creatinina sérica en un período de 3 años. (17)

La disfunción endotelial y aterosclerosis difusa son parte de la fisiopatología común de la dislipidemia en pacientes diabéticos y no diabéticos con ERC, lo cual se ha descrito preferentemente en adultos. Un meta-análisis de Fried et al. de un total de 362 pacientes con ERC en ensayos clínicos con número pequeño de participantes, sugiere que el tratamiento de la dislipidemia se asoció con mejoría de 1.9 ml/min de TFG, al compararse con controles sin este tratamiento (18). En otro meta-análisis recientemente publicado que incluyó 13 estudios y 3,956 pacientes, se comparó el tratamiento con rosuvastatina y placebo. En las personas con una TFG < 60 ml/min, hubo un incremento en la TFG de 2.8 ml/min en 22 meses en el grupo de rosuvastatina (19).

Por otro lado, en un estudio observacional de 1,428 pacientes adultos se comparó a pacientes con TFG < 70 ml/min/1.73 con perfil lipídico normal y alto. Se encontró que en los pacientes con colesterol > 350 mg/dl presentaron un mayor deterioro de la función renal que los pacientes con colesterol < 250 mg/dl. Este hallazgo se encontró tanto en pacientes diabéticos (RR 2.4; IC95%, 1.1 – 5.2), como en los no diabéticos (RR 4.0; IC95%, 1.3 – 12.5 (20).

Mientras que en un estudio realizado en el 2011 en pacientes adolescentes alemanes, suizos y austriacos se demostró que por cada 10 ml/min/1.73 m² de disminución de la TFG, existe una correlación positiva con el incremento en colesterol, triglicéridos y colesterol no HDL, así como

una correlación negativa con el colesterol HDL. En particular en los niños con TFG < 30 ml/min/1.73, tuvieron mayor riesgo de presentar dislipidemia. (21)

Anemia

Existe evidencia creciente que la anemia es un factor de riesgo independiente de progresión de la ERC. Los mecanismos que se han propuesto que se asocian a esta progresión son: estimulación tanto de la producción de moléculas profibróticas por las células tubulares, como de la síntesis de la matriz extracelular, además de aumento del consumo de oxígeno, lo que, a su vez incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno que pueden desempeñar un papel adicional en la progresión de la ERC (11).

Gouva et al. realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el cual se comparó el uso temprano contra el uso diferido de eritropoyetina en pacientes adultos en prediálisis (niveles de creatinina entre 2 y 6 mg/dl). El tratamiento temprano se inició con hemoglobina > 13 g/dl y el diferido cuando la cifra se encontraba < 9 g/dl. Las variables de desenlace principales fueron: aumento de la creatinina al doble de su valor basal, inicio de la terapia de sustitución o la muerte. De un total de 88 pacientes, 45 se ubicaron en el grupo de tratamiento temprano y 43 en el diferido, quienes fueron seguidos durante 22.5 meses; en 13 pacientes del grupo de tratamiento temprano hubo deterioro de la función renal, en comparación a 23 del otro grupo (p = 0.0078). Se concluyó que el inicio temprano con eritropoyetina en pacientes en prediálisis previene la progresión de la ERC y el inicio de terapia de sustitución renal. (22)

En tanto, un estudio multicéntrico y prospectivo de 23 adolescentes con ERC con edad entre los 11 y 18 años observados cada 6 meses por un período de 3 años reportó una disminución de la TFG de 5.6 ml/min/1.73m² por año, sin embargo, fue mayor la disminución en pacientes con anemia (hematocrito < 36%): 7.8 ml/min/1.73m² (IC95%: 3.3 – 12 ml/min/1.73m²). (23)

Metabolismo fosfo-cálcico

Los trastornos del metabolismo calcio-fósforo se consideran factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal. Si bien, la misma enfermedad renal causa trastornos de la homeostasis del calcio-fósforo, ciertos factores relacionados con los trastornos de metabolismo calcio-fósforo, como hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, ausencia de vitamina D activa y, posiblemente, la hormona fosfatúrica FGF23 se han involucrado en la progresión de la enfermedad renal. Por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes adultos con TFG < 40 ml/min/1.73 se encontró que la velocidad de progresión de la ERC se correlacionó con los niveles de fósforo, observando una correlación entre la tasa de variación del FG y el fósforo sérico ($R^2 = 0.03$; $p = 0.02$) (24).

Por otro lado, otros estudios observacionales han examinado la asociación entre la hiperfosfatemia y la progresión de la ERC en pacientes adultos. En uno se estudió la asociación entre el nivel de fósforo y la incidencia de diálisis o el aumento de la creatinina al doble en 985 pacientes masculinos. Se encontró mayor incidencia de progresión a mayor cifras de fósforo: un incremento de 1 mg/dl de fósforo se asoció significativamente a la progresión (HR 1.29; IC95%: 1.12 – 1.48). En un segundo estudio realizado por Norris et al. se determinó que el nivel de fósforo como un factor de riesgo independiente predictor de progresión de ERC, al estudiar 1,094 pacientes de raza negra. El tercer estudio, realizado por Voormolen et al., se describió una asociación entre cifras elevadas de fósforo y un deterioro rápido de la función renal en 432 pacientes con ERC, pero se reporta una disminución de la progresión después del tratamiento dietético con restricción de fósforo. (25)

La vitamina D ha demostrado tener efectos en la disminución de la progresión de la ERC. Existen estudios recientes que demuestran la relevancia del uso de vitamina D o su análogo, el paracalcitol, en los pacientes con proteinuria. En uno, realizado en 10 pacientes adultos con nefropatía por IgA con proteinuria significativa, a pesar del tratamiento con inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina, el calcitriol oral fue efectivo en reducir la proteinuria. En otro, un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, se administró paricalcitol por 6 meses en pacientes con TFG de 90 a 15 ml/min/1.73 y proteinuria de más de 400 mg al día, demostrándose disminución de la proteinuria (26).

Hipoalbuminemia

Se ha utilizado la albúmina como parámetro para determinar el estado nutricional de los pacientes en ERC. Furth et. al. realizaron un estudio de cohorte en 108 adolescentes de 11 a 18 años con TFG menor de 75 ml/min/1.73 que aún no requerían terapia de sustitución. Se valoró la relación entre la progresión de la ERC y la hipoalbuminemia, definiéndose esta como una cifra de albúmina sérica menor de 4 g/dl, encontrándose un mayor deterioro de la función renal siendo de hasta 17 ml/min/1.73 por año en los pacientes con esta condición (95% IC: 12 a 22) (23).

Obesidad

La obesidad se ha descrito como un factor condicionante de diversos factores de progresión como lo son la proteinuria y la hipertensión. Los riñones de los niños obesos son mayores que los de peso normal asociándose a hipoperfusión glomerular e hiperfiltración contribuyendo a una patología llamada glomerulopatía asociada a la obesidad. Se ha reportado, en pacientes tanto pediátricos como adultos, una reducción en la proteinuria y un mejor control de la presión arterial con la reducción de peso siendo la obesidad un factor de riesgo potencialmente modificable en los pacientes con ERC (27). El síndrome metabólico, una consecuencia de la obesidad, se ha relacionado como un factor de riesgo independiente de ERC y su progresión. En un estudio realizado en 150 pacientes pediátricos con obesidad se encontró una correlación positiva con la microalbuminuria ($p < 0.05$), así como de esta con la presencia de hipertensión y dislipidemia. Se consideró en el análisis del estudio la importancia de establecer medidas para prevenir y tratar la obesidad para reducir la progresión de la ERC (28).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales crónicas indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios más avanzados de insuficiencia renal. Desde la publicación de los primeros trabajos del grupo de estudio sobre modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Entre estos, se pueden mencionar a la causa de la enfermedad renal (uropatías, glomerulonefritis, etc.), a la proteinuria (a mayor proteinuria, mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal), dislipidemia, hipertensión arterial, entre otros. Algunos de los factores que se han investigado relacionados con la progresión son modificables, para los cuales se puede intervenir y modular su efecto deletéreo, al frenar la evolución hacia la insuficiencia renal terminal, como la anemia, dislipidemia, o alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Sin embargo, el estudio de los factores de progresión de deterioro de la función renal en los pacientes pediátricos es muy limitado, en los que se ha comprobado que lo que ocurre en adultos es aplicable en niños; sin embargo, algunos otros factores como las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, dislipidemia y la anemia no han sido estudiados en pacientes pediátricos. Por esta razón surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados con el deterioro de la función renal en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4?

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados con el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4.

Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento de la TFG de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4, después de más de 6 meses de establecerse el diagnóstico.
2. Comparar los factores asociados a la progresión entre los pacientes en estadio 3 y estadio 4

JUSTIFICACIÓN

En prácticamente en todo el mundo se ha demostrado un incremento dramático en la prevalencia e incidencia ERC. Se han identificado múltiples factores que pueden acelerar el deterioro de la función renal, pero el estudio de estos factores ha sido principalmente en pacientes adultos. Algunos de estos factores dependen del tipo de enfermedad renal y, en general, las nefropatías con más proteinuria progresan con mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal. A partir de la identificación de factores relacionados a progresión, se establecen medidas encaminadas a corregirlos para limitar o revertir el daño. Está bien establecido en las guías KDOQI y del IMSS que para el manejo del paciente con ERC, es necesario identificar los factores de progresión de la enfermedad, con el fin de retrasar el ingreso del paciente a un tratamiento con terapia sustitutiva renal, lo cual modificaría de manera importante su estilo de vida, así como la morbilidad y mortalidad, relacionado con el uso de diálisis peritoneal o hemodiálisis. Lo cual tendría impacto en los costos de atención.

Pocos estudios se han realizado en niños, tanto sobre el curso clínico y pronóstico de pacientes con ERC en estadios 2, 3 y 4, como de los factores asociados a la progresión, por lo que utiliza la información de pacientes adultos. Por esta razón, parece importante conocer con mayor precisión esta información para establecer medidas específicas en niños, a fin de retrasar la progresión de la ERC y preservar la función renal.

HIPÓTESIS

En pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica, factores como la anemia, proteinuria en rango nefrótico, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial sistémica, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, la etapa de la adolescencia y la obesidad al inicio de los estadios 3 o 4 se asocian a un mayor deterioro de la función renal.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Diseño del estudio: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo: cohorte retrospectiva.

Universo de estudio: Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de ERC en estadios 3 y 4 que acuden a la consulta de Nefrología del Hospital de Pediatría en el Centro Médico Nacional Siglo XXI

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos y femeninos
- Con edad menor de 16 años al momento del diagnóstico de la enfermedad renal crónica (definida como deterioro de la función renal por más de 3 meses)
- Con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4
- Pacientes en seguimiento de más de 6 meses.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de trasplante renal.
- Pacientes con expedientes que contengan información incompleta sobre los factores que se identificarán como asociados al deterioro de la función renal.

Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ERC en estadios 3 y 4 en seguimiento en la consulta de nefrología a partir de enero del 2010 hasta diciembre de 2013.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

- Progresión de la enfermedad renal crónica

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Anemia
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Hipoalbuminemia
- Hiperfosfatemia
- Hipertensión arterial sistólica
- Hipertensión arterial diastólica
- Etiología de la enfermedad renal crónica
- Obesidad
- Adolescencia

VARIABLES DE CONFUSION

- Tiempo de evolución de la ERC
- Estadio de la ERC

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
Progresión de la ERC	Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en ml/min/1.73 m ²	Se consideró progresión cuando la TFG disminuyó más de 3 ml/min/1.73m ² por año medida por fórmula de Schwartz.	Cualitativa nominal dicotómica	- Progresión - Sin progresión
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de la evaluación	Edad en años registrada al momento de encontrarse en estadio 3 o 4 de ERC	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Designado de acuerdo a la exploración física.	Sexo del paciente registrado en el expediente	Cualitativa nominal dicotómica	- Femenino - Masculino

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
Etiología de la enfermedad renal crónica	Se define como la causa que condicionó la lesión renal progresiva	Se registró como etiología el diagnóstico establecido en el expediente clínico por el servicio de Nefrología	Cualitativa nominal	- Uropatías -Glomerulopatías -Malformaciones quísticas -Malformaciones estructurales - Diversos
Tiempo de evolución	Tiempo entre el inicio de la ERC y el actual	Se registró el tiempo desde el inicio del estadio 3 o 4 de ERC hasta el inicio de la terapia de sustitución y en caso contrario, el tiempo hasta el final del estudio.	Cuantitativa continua	Meses y años
Estadio de la ERC	Grado de deterioro de la función renal medido en ml/min/1.73 medida por fórmula de Schwartz	Se registró el estadio de ERC al encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 así como al final del estudio.	Cualitativa nominal	Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5
Hipertensión arterial sistólica	Elevación de la presión arterial sistólica (PAS) por arriba de la percentila 99 para talla y sexo.	Se registró si la PAS se encontraba por arriba de la percentila 99 al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC. (Anexo 3)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipertensión arterial diastólica	Elevación de la presión arterial diastólica (PAD) por arriba de la percentila 99 para talla y sexo.	Se determinó si la PAD se encuentra por arriba de la percentila 99 al momento de encontrarse en estadio 3 o 4 de ERC (Anexo 3)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipercolesterolemia	Colesterol sérico total \geq percentil 95 para la edad y sexo tomando como referencia las guías de la Academia Americana de pediatría (Anexo 4)	Se determinó si el nivel de colesterol se encontraba arriba de la percentila 95 para edad y sexo al encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos \geq percentil 95 para la edad tomando como referencia las guías de la Academia Americana de pediatría (Anexo 4)	Se registró si el nivel de triglicéridos se encontraba por arriba de la percentila 95 para edad y sexo al encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Proteinuria Nefrótica	Cantidad de proteínas en orina medida en una recolección de orina 24 horas para niños continentes mayor de 40 mg/m ² /sc hora y como índice proteína/creatinina en pacientes no continentes mayor de 2 mg/mg	Se determinó la cantidad de proteínas en la orina al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC y se determinó si se encontraba en rango nefrótico o no.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Anemia	Disminución de la hemoglobina asociado a la ERC de acuerdo a tablas del NHANES	Se registró si el nivel de hemoglobina se encontraba por debajo de la percentila 5 para edad y	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
	para edad y sexo (anexo 5)	sexo al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC.		
Hiperfosfatemia	Incremento del fósforo sanguíneo condicionado por una disminución en la excreción a nivel renal o un aumento en su producción.	Se determinó si el nivel de fósforo se encontraba por arriba de los rangos esperados para la edad al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC. (anexo 6)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipoalbuminemia	Disminución en la cifra séricas de albúmina	Nivel de albúmina menor de 3.5 g/dl al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Obesidad	Incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio en las proporciones de los diferentes componentes del organismo, en la que aumenta fundamentalmente la masa grasa con anormal distribución corporal	Índice de masa corporal, al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC, por arriba de la percentila 95 para edad y sexo, tomando en cuenta las gráficas de CDC (Anexo 2)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI con número de registro: 2013-3603-64
2. Al aprobarse el estudio se identificó a los pacientes en la consulta externa de prediálisis con ERC estadios 3 y 4 del servicio de Nefrología Pediátrica, para lo cual se revisaron los listados de pacientes que se encuentran en vigilancia para identificar los participantes y los que se han registrado en la consulta a partir de enero de 2010 considerándose como criterio de inclusión que tuvieran por lo menos 6 meses de seguimiento en el servicio y que en los expedientes contengan las variables solicitados para el estudio.

3. Se registraron datos como el estado nutricional, sexo, etiología de la ERC, tiempo de evolución de la ERC así como determinaciones de creatinina sérica, hemoglobina, colesterol, triglicéridos, fósforo, albúmina y proteínas en orina así como la tensión arterial, a partir de las notas del expediente clínico al momento de encontrarse el paciente por primera vez en estadio 3 o 4 de la ERC así como al momento de iniciar terapia de sustitución, o de lo contrario, al final del estudio.
4. Se registró la creatinina al encontrarse el paciente con una TFG entre 15 y 60 ml/min/1.73m² y la creatinina registrada antes del inicio de la terapia de sustitución renal o la realización del trasplante renal y, en quienes no presentaron estas condiciones, hasta lo ocurrido en diciembre del 2013 y con esta se estimó la TFG en base a la fórmula de Schwartz.
5. Para determinar la progresión de la función renal se tomó en la disminución de la TFG de 3 ml/min/1.73 o más por año medido por fórmula de Schwartz hasta el inicio de la terapia de sustitución o hasta el final del estudio.
6. Se registró esta información en una hoja de recolección de datos y posteriormente se realizó una hoja de concentrado de la información (Anexo 1).
7. La información obtenida, se vació en una base de datos electrónica, para proceder a realizar el análisis respectivo.
8. Finalmente se llevó a cabo la escritura del reporte final para presentar la tesis de subespecialidad.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: Se realizó de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, calculando medidas de tendencia central y dispersión. Las variables con escala cualitativa se presentaron con números absolutos y porcentajes, las cuantitativas, con mediana

como medida de tendencia central y se utilizaron como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

Análisis inferencial: La comparación entre dos grupos para las variables cuantitativas se realizó con prueba de U-Mann Whitney, y la comparación de proporciones con la prueba Chi-cuadrada. Para la identificación de factores relacionados con la progresión se calculó razón de momios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Por último se realizó análisis multivariado tipo regresión logística, para control de variables de confusión. El nivel de significancia estadística fue de $p < 0.05$.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que solamente se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que fueron atendidos en el servicio de Nefrología.

Antes del inicio del estudio, se solicitó la aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud, de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI siendo autorizado con el número de registro: 2013-3603-64

RESULTADOS

En el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2013 se identificaron 82 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 3 y 4 quienes se encontraban en seguimiento en la consulta de Nefrología. Como se muestra en el Cuadro 1, la edad varió entre 2 meses y 16 años siendo la mediana 10 años y hubo un ligero predominio de pacientes del sexo femenino (52.5%). La mediana de la TFG al inicio del estudio fue de 39.5 ml/min/1.73m², con una variación entre 15 y 59. El 77% (n=63) de los pacientes al momento del inicio del seguimiento se encontraba en estadio 3 y el 23% (n=19) en estadio 4. La mediana de tiempo de seguimiento desde el momento del diagnóstico de ERC hasta el momento del presente estudio fue de 1.9 años, siendo el periodo mínimo de 6 meses y el máximo de 8.5 años.

Cuadro 1. Características generales y bioquímicas de 82 pacientes con ERC en estadio 3 y 4

Característica	Total (n=82)
Edad (años)	10 (0.1-16)*
Sexo	
Masculino	39 (47.5)
Femenino	43 (52.5)
Estadio de la ERC al inicio del estudio	
Estadio 3	63 (77)
Estadio 4	19 (23)
Etiología de la ERC	
Uropatía	41 (50)
Glomerulopatía	30 (37)
Malformacion estructural	5 (6)
Enfermedad quística renal	2 (2)
Diversos**	4 (5)
TFG, ml/min/1.73m ²	39.5 (15-59)*
Tiempo de evolución previo al estudio (años)	2 (0-11.5)*
Tiempo de seguimiento a partir del estadio 3 y 4 (años)	1.9 (0.5 – 8.5)*

Mediana *(min-max) (%) **Tumor de Willms (2) necrosis cortical, Sx Bartter

Como también se muestra en el Cuadro 1, la etiología de la ERC se dividió en 4 grupos, correspondiente a la mayoría de los pacientes al grupo con alguna uropatía con 41 casos (50%)

seguido de las glomerulopatías con 30 pacientes (37%) y las malformaciones estructurales (n=5, 6%). Dentro del grupo de uropatías, los diagnósticos más frecuentes fueron reflujo vesicoureteral, valvas uretrales y vejiga neurogénica. En el grupo de glomerulopatías en algunos casos no se logró determinar la patología de base, sin embargo, en otros se corroboró por biopsia los siguientes hallazgos: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, proliferación mesangial o glomerulonefritis membranoproliferativa.

Durante el seguimiento se observó que la mayoría de los pacientes cambiaron de estadio. Del total, 25 (31%) se mantuvieron en el mismo estadio, mientras que 47 pacientes (57%) evolucionaron a deterioro de la función renal y en 10 (12%) hubo mejoría. En los pacientes que se mantuvieron en el mismo estadio, 8 se encontraban en estadio 4 y, 17 en el estadio 3; en los casos con deterioro, 6 pasaron del estadio 4 al 5, 22 pacientes del estadio 3 al 4 y 19 del estadio 3 al 5. En cuanto a los pacientes con mejoría de la función renal, 4 pasaron del estadio 4 al 3, 5 del estadio 3 al 2, y 1 paciente que se encontraba en estadio 4 pasó al 2.

En el Cuadro 2 se describen de manera cuantitativa los valores de los factores estudiados relacionados con la progresión de la ERC, de acuerdo con el estadio de la función renal en el momento del inicio de la vigilancia. En general, los valores de cada uno de los factores son muy similares entre ambos grupos, con excepción de los niveles séricos de fósforo, de creatinina y de la TFG que fueron estadísticamente menores en los pacientes en estadio 3 en comparación al grupo de estadio 4. En el caso de la proteinuria, a pesar que en el estadio 3 la mediana es muy inferior que el estadio 4, no hubo diferencia estadística.

Cuadro 2. Comparación de los factores asociados a la progresión en 82 pacientes en el momento del diagnóstico de la ERC en estadio 3 y en estadio 4.

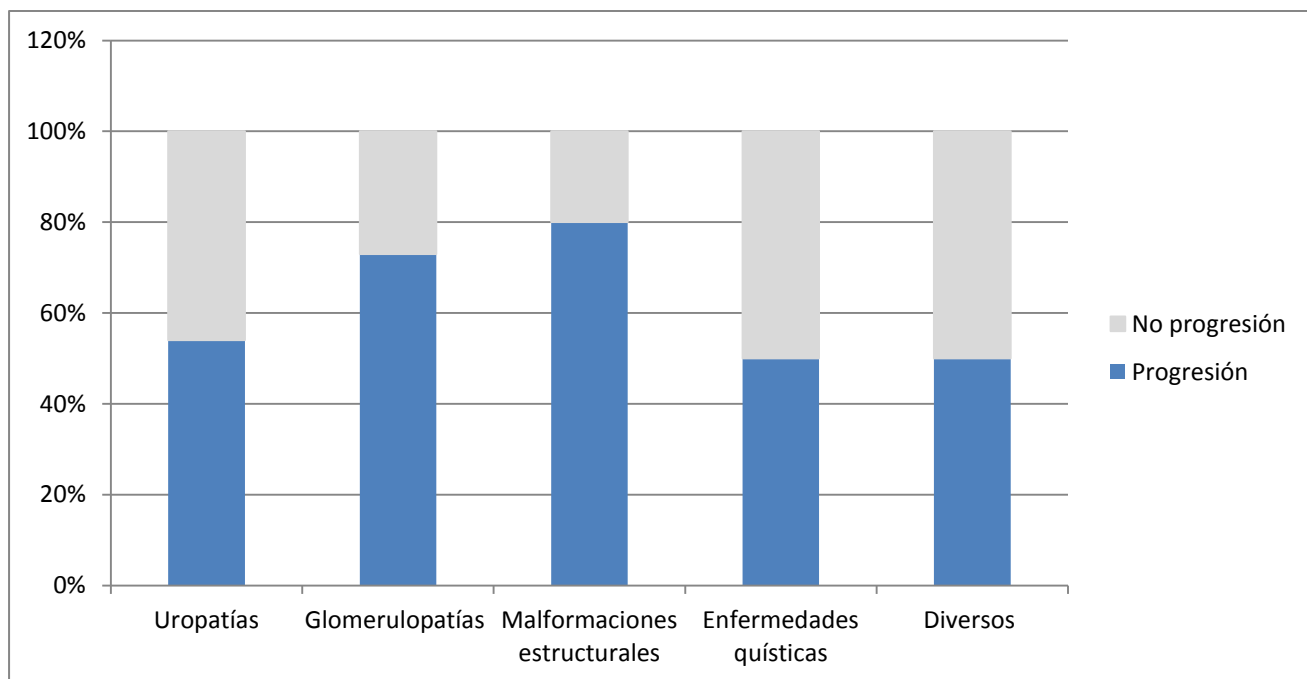
Factor	Estadio 3 N = 63	Estadio 4 N = 19	p
	Mediana (Min – Max)	Mediana (Min – Max)	
Hemoglobina, g/dl	11.7 (7.6 – 17.5)	11.2 (8.7 – 13.4)	0.05
Proteinuria, mg/m ² /h	27 (1.5 – 317)	41 (9 - 134)	≥ 0.05
Fósforo, mg/dl	4.8 (2.7 – 8.2)	5.4 (4.2 – 7.8)	0.01
Colesterol , mg/dl	177 (90 – 686)	179 (101 – 325)	≥ 0.05
Triglicéridos, mg/dl	141 (63 - 973)	152 (58 - 317)	≥ 0.05
Tensión arterial sistólica, mmHg	100 (80 - 140)	100 (80 – 123)	≥ 0.05
Tensión arterial diastólica, mmHg	60 (50-100)	60 (56 – 90)	≥ 0.05
Creatinina, mg/dl	1.7 (0.5 -4.1)	2.5 (1.2 – 6.7)	0.0001
TFG, ml/min/1.73m ²	48 (30 - 59)	20 (15 – 29)	0.0001

Factores asociados con el deterioro de la función renal

Al considerar la definición de progresión de la ERC como disminución de más de 3 ml/min/1.73m² en la TFG por año se observó que, de los 82 pacientes, 51 (62%) presentaron progresión de la ERC, 18 (22%) presentaron mejoría de la función renal con respecto a la registrada al inicio del estudio, 2 pacientes (3%) se mantuvieron sin modificación de la tasa de filtrado glomerular, y hubo 11 (13%) con deterioro pero sin llegar a 3 ml/min/1.73m².

Se compararon los factores asociados al deterioro entre el grupo que progresó (n=51) y entre quienes no progresó (n=31) la ERC. En cuanto a la etiología, como se observa en la Gráfica 1, hubo un porcentaje similar entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de uropatías, enfermedad quística y el grupo de diversos, pero entre los pacientes con glomerulopatías hubo mayor porcentaje de pacientes con progresión (73%), lo cual también se observó en el grupo de malformaciones estructurales (80%). Aunque hubo un mayor porcentaje de pacientes con glomerulopatías y progresión de la enfermedad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.41).

Gráfica 1. Etiología de ERC como factor de progresión de deterioro de función renal en 82 pacientes,



En el Cuadro 3 se describen los factores que se analizaron para determinar el riesgo de deterioro de la función renal; como se observa, solamente la hiperfosfatemia (OR 2.7) y la proteinuria (OR 2.8) fueron los factores que se relacionaron estadísticamente a la progresión. Sin embargo, es conveniente mencionar que el estadio de la ERC (estadio 3) y la ausencia de obesidad se identificaron como factores protectores, pero sin alcanzar significancia estadística.

Cuadro 3. Factores asociados a la progresión de la ERC

Factor	Grupo sin progresión de ERC	Grupo con progresión de ERC	OR (IC95%)	P
	N = 31	N = 51		
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		
Anemia	18 (58.1)	31 (60.8)	1.1 (0.4-2.7)	0.90
Hiperfosfatemia	9 (29.0)	27 (52.9)	2.7 (1.06-7.1)	0.04
Hipertensión arterial	4 (12.9)	13 (25.5)	2.3 (0.6-7.8)	0.28
Hipoalbuminemia	6 (19.4)	13 (25.5)	1.4 (0.4-4.2)	0.71
Proteinuria	11 (35.5)	31 (60.8)	2.8 (1.1-7.1)	0.04
Hipercolesterolemia	6 (19.4)	19 (37.3)	2.4 (0.8-7.1)	0.14
Hipertrigliceridemia	15 (48.4)	33 (64.7)	1.9 (0.7-4.8)	0.22
Obesidad	4 (12.9)	3 (5.9)	0.4 (0.08-2.0)	0.48
Estadio ERC 4 inicial	10 (32.3)	9 (17.6)	0.4 (0.1-1.2)	0.21
Sexo (masculino)	15 (48.4)	24 (47.1)	0.9 (0.3-2.3)	0.90

Por último se realizó un análisis multivariado tipo regresión logística para determinar los factores con mayor peso para la progresión. Se determinó que la hiperfosfatemia fue el único factor de riesgo (OR 3.87; IC95% 1.12-13.32, $p=0.03$), mientras que únicamente el estadio 3 (OR 0.17; IC95% 0.04-0.72, $p=0.01$) se asoció significativamente como factor protector para la progresión.

DISCUSIÓN

El curso clínico de los pacientes con ERC es hacia la progresión con un deterioro de la función renal con el paso del tiempo hasta requerir terapia de sustitución renal. Desde hace 40 años se han descrito factores asociados a la progresión en pacientes con ERC, sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes adultos. Uno de los primeros estudios publicados en pacientes pediátricos fue realizado en 1997 por Wingen et. al. en el cual se estableció un deterioro de 3 o más $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por año para definir progresión en los pacientes con ERC, refiriéndose un cambio aproximado de $-5.3 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ año en los pacientes con progresión relacionándose principalmente con la proteinuria y la hipertensión. En el presente estudio se encontró un cambio similar en los pacientes siendo la mediana de $-6 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por año. La mediana de TFG al inicio del estudio de los pacientes que presentaron progresión fue de $45 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ con una mediana de progresión anual de $-9.39 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por año por lo que los pacientes estarían iniciando terapia de sustitución en un tiempo aproximado de 3 años y medio a este grado de deterioro. La mediana de TFG de los pacientes sin progresión fue levemente menor, reportándose en $39 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Se han realizado estudios previos en pacientes pediátricos con ERC, uno de ellos es el proyecto Italkid en el cual se incluyeron 1197 pacientes italianos menores de 20 años con ERC con una TFG menor de $75 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, en este estudio, la mediana de tasa de filtrado glomerular fue de $41.7 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ al inicio siendo la principal etiología el grupo de uropatías (53.6%) seguido de la hipoplasia renal (13.9%) y las glomerulopatías (6.8%). Un estudio similar realizado en España como parte del proyecto REPIR II en pacientes en estadios 2 a 5 de ERC reportó a las uropatías como grupo predominante (59%) siendo muy reducido el de las glomerulopatías (3%) con un valor medio de TFG en $52 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, la mediana de TFG de este estudio fue de $39.5 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ siendo similar al del proyecto Italkid. NAPRTCS reúne información de pacientes pediátricos con ERC de países como Canadá, Estados Unidos de

Norteamérica y México, este estudio reportó en el 2011 como principal etiología de ERC las uropatías (48%) seguido de las glomerulopatías (24%). En el presente estudio el grupo de uropatías también representó la principal etiología de ERC en un porcentaje similar (50%) a los 3 estudios comentados previamente, sin embargo, el grupo de glomerulopatías fue uno de los más reducidos (3% y 6%) en los estudios europeos, explicándose por la mayor progresión que presentan estos pacientes hacia la enfermedad renal terminal no logrando ser captados en estudios que incluyan pacientes en estadios 3 y 4. En el presente estudio existió una diferencia importante en el porcentaje de pacientes (37%) con este tipo de alteración lo cual se correlaciona con estudios en los que se reporta esta etiología como condicionante de un 30 a 60% de los caso de ERC en Latinoamérica en donde procesos de tipo viral, bacteriano y parasitario afectan los riñones condicionado el incremento en el número de glomerulopatías con respecto a países desarrollados. Otro factor que pudo influir en un mayor número de pacientes con esta patología se explica por la ausencia de un diagnóstico preciso en los pacientes con ERC en nuestro hospital ya que en algunos casos, dado el estado avanzado de la enfermedad ya no es factible realizar biopsia renal encontrándose únicamente proteinuria o hematuria y, al no encontrarse datos de afectación de la vía urinaria, se cataloga a los pacientes en el grupo de glomerulopatías y, por último, también la organización del sistema de salud en México y del Instituto Mexicano Del Seguro Social influye en la prevalencia de este tipo de patologías ya que los médicos pediatras envían a los pacientes en etapas tempranas de la ERC (estadios 1 y 3) permaneciendo en seguimiento y manejo únicamente por el servicio de nefrología de este hospital.

La etiología de la ERC se ha asociado en varios estudios con el grado de progresión; el grupo de glomerulopatías se ha relacionado con un mayor grado de progresión de la ERC ya que las patologías con proteinuria nefrótica son las que progresan con mayor rapidez a la enfermedad renal terminal (5). Esta alteración se explica por la afectación del glomérulo siendo este el lugar

donde se realiza la filtración y un daño a este nivel afecta directamente la depuración de creatinina estando con esto en estrecha relación con la función renal. En el caso de las malformaciones de la vía urinaria el daño principal es a nivel túbulo-intersticial por lo que la progresión es más lenta manteniéndose por mayor tiempo la función renal residual. En el proyecto Italkid se reportó un menor porcentaje de pacientes con glomerulopatías en estadios avanzados de la enfermedad en comparación al grupo de uropatías, sin embargo, el porcentaje de pacientes con glomerulopatías se incrementaba de un 6.8 a un 15.2% en el grupo de pacientes con ERC terminal lo cual se explica por la mayor progresión que presentan este tipo de patologías. En 2 estudios realizados en pacientes pediátricos se ha demostrado un menor grado de progresión de la ERC en pacientes con uropatías y malformaciones estructurales (7,13). En el presente estudio se encontró esta asociación ya que un 73% de los pacientes que presentaron progresión se encontraban en el grupo de glomerulopatías contra un 54% del grupo de uropatías.

Uno de los principales factores asociados a la progresión es la proteinuria, se ha documentado que produce daño a nivel túbulo-intersticial condicionando inflamación intersticial y fibrosis siendo uno de los factores más relacionados a la progresión demostrado en estudios realizados en adultos y en pacientes pediátricos. En 2004 Ardissino et. al. (13) demostraron una fuerte asociación entre la progresión de la ERC y la proteinuria. En este estudio se correlacionó la proteinuria inicial, al encontrarse los pacientes en estadios avanzados de ERC, como un factor predictivo de progresión en los pacientes pediátricos y también, como un marcador de daño renal ya que a mayor proteinuria existe mayor daño a este nivel. En el presente estudio 59% de los pacientes que desarrollaron progresión presentaron proteinuria nefrótica siendo esta alteración estadísticamente significativa ($p=0.04$) con un OR al comparar con los pacientes que no progresaron de 2.8 (1.1-7.1) demostrándose la asociación que existe entre la proteinuria nefrótica y la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos; sin embargo, esta

asociación en el análisis multivariado no resultó significativa lo cual puede estar dado por el tamaño de muestra.

La hipertensión es un factor que se ha asociado al deterioro de la función renal en pacientes pediátricos (15), el estudio ESCAPE, realizado en pacientes pediátricos hipertensos con ERC, relacionó el control estricto de la presión arterial con una menor progresión de la enfermedad. En el presente estudio, 13 pacientes (5%) presentaron hipertensión en el grupo con progresión y 11 (13%) en el de no progresión sin encontrarse una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.28$) con un OR de 2.3 (0.6-7.8). La ausencia de asociación entre hipertensión con la progresión pudo estar influida por diversos factores, como la técnica en la toma de la presión ya que esta es observador dependiente y habitualmente no se realiza en aparatos automatizados, pero quizá lo más importante es que únicamente se consideró el valor inicial por lo que no desconoce cómo pudo afectar el cambio (elevación o disminución) o el tratamiento durante el tiempo de seguimiento del paciente.

La dislipidemia se ha relacionado con daño endotelial capilar glomerular, las células mesangiales y los podocitos. Se han realizado estudios en adultos que relacionan la dislipidemia con una mayor progresión de la ERC (16) sin encontrarse una asociación en el caso de los pacientes pediátricos, sin embargo, en el presente estudio un porcentaje importante de pacientes presentaron esta alteración; 30 pacientes (56%) con hipertrigliceridemia presentaron progresión contra 19 (61%) en el de no progresión sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.22$) con OR de 1.9 (0.7-4.8). A pesar que en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia 19 (37%) presentaron progresión contra 6 (19%) que no progresaron, no se encontró diferencia significativa ($p=0.14$) con OR de 2.4 (0.8-7.1).

La anemia se ha relacionado con hipoxia a nivel celular que incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno que pueden jugar un rol en la progresión de la ERC. Se han reportado estudios en los que se ha demostrado como un factor de riesgo independiente para la

progresión de la ERC (20,21). Gouva et. al. (22) estudiaron un grupo de adolescentes en los cuales se demostró un mayor grado de progresión en los pacientes con anemia. En el caso de este estudio, el porcentaje entre pacientes que presentaron esta alteración en los pacientes con progresión y no progresión fue de 59 vs 55% no siendo estadísticamente significativa ($p=0.90$) con un OR de 1.1 (0.4-2.7), sin embargo, es posible que la falta de asociación en este estudio se deba a que un porcentaje de pacientes ya recibía tratamiento previo al inicio del estudio, lo cual pudo modificar las cifras de hemoglobina.

Las alteraciones del metabolismo fósforo-calcio se han relacionado con un mayor deterioro de la función renal siendo la más estudiada la hiperfosfatemia, la cual condiciona un aumento en la presión arterial, circulación hiperdinámica y daño al podocito. La hiperfosfatemia ha demostrado ser un factor predictivo de progresión ya que un control estricto de la misma disminuye el deterioro de la función renal, estas alteraciones se han correlacionado con la progresión de la ERC en pacientes adultos (23) encontrándose que la velocidad de progresión fue proporcional al nivel de fósforo. En el presente estudio 36 pacientes presentaban hiperfosfatemia presentando progresión 27 (53%) por lo que se logró demostrar diferencia significativa con respecto al grupo que no presentó progresión; de hecho, en el análisis de multivariado la hiperfosfatemia fue el único factor que se asoció significativamente como factor de riesgo para la progresión (OR 3.87; IC95% 1.12-13.32, $p = 0.03$). Dados estos hallazgos, en vista que la hiperfosfatemia es un factor potencialmente modificable, se recomienda la vigilancia de las cifras de fósforo desde el estadio 2 como recomiendan las guías KDIGO, así como un adecuado tratamiento. Para esta condición existe tratamiento farmacológico, como los quelantes a base de calcio, los cuales son los únicos que se disponen en nuestro medio, sin embargo, la reducción del aporte de fósforo al 80% del requerimiento diario así como los medicamentos como el Sevelamer se recomiendan en las guías de manejo del metabolismo fosfocálcico que parecen ser una mejor alternativa para el control de la cifras de fósforo y del

metabolismo fosfocálcico, especialmente en pacientes con enfermedad ósea adinámica, hipercalcemia y calcificaciones intravasculares (29).

La pubertad es un factor que se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, existen estudios que refieren que el deterioro de la función renal no es lineal ya que existe un mayor aumento en la progresión durante la pubertad y en la edad post-puberal temprana. En un estudio realizado en pacientes con hipoplasia y displasia renal se postularon 3 etapas en el curso de la ERC, una inicial con mejoría de la función renal durante los primeros 3 años, seguida de una con estabilización de la función y finalmente una de deterioro gradual hasta la enfermedad terminal. La pubertad se ha asociado a una mayor progresión de la ERC considerándose como posibles mecanismos el incremento en la presión arterial, el incremento en la masa muscular de manera concomitante a un riñón con escasa masa nefronal así como alteraciones en la fisiología hormonal. Este hallazgo se encontró en el estudio Italkid donde la sobrevida renal disminuyó a partir de los 11 años. En el presente estudio no se encontró relación entre la edad y la progresión de la enfermedad ($p=0.60$).

Se ha descrito en pacientes obesos la presencia de glomerulomegalia así como de esclerosis focal y segmentaria que pueden condicionar la presencia de hipertensión y proteinuria, con lo cual, incrementan el grado de progresión de la enfermedad. La obesidad se ha correlacionado como factor de progresión en pacientes con ERC en diversos estudios (21, 27). En el presente estudio, solamente 3 pacientes (5.9%) presentaron esta condición en el grupo de progresión y 4 (12.9%) en el de no progresión por lo cual no hubo diferencia estadística ($p=0.48$). Sin embargo, en vista de los resultados de estudios previos, es necesario que en los niños con ERC y obesidad se establezca un plan dietético para evitar la progresión del daño renal.

Por otro lado, la hipoalbuminemia se ha estudiado recientemente como un posible factor relacionado a la progresión ya que se ha asociado a estados de desnutrición, inflamación u infección, sin embargo, también está presente en los pacientes con proteinuria nefrótica en

algunas ocasiones siendo entonces un factor secundario. NAPRTCS reportó una mayor progresión en pacientes con albúmina menor a 4 g/dl y Furth et. al. demostraron la asociación entre la hipoalbuminemia y el deterioro de la función renal. Esta relación se explica por la asociación que presentan los pacientes con la proteinuria. En el presente estudio 13 pacientes (25%) que presentaron hipoalbuminemia desarrollaron progresión de la ERC contra 6 (19%) de los que no progresaron sin encontrarse una diferencia significativa ($p=0.71$; OR 1.4, IC95% 0.4-4.2). Cabe mencionar que esta asociación se ha descrito en únicamente 2 estudios y en uno de ellos se dio seguimiento promedio a los pacientes por espacio de 3 años, lo cual contrasta con el presente donde el promedio fue de 2; de ahí que es posible que en un seguimiento prolongado se pueda determinar si puede ser considerado como un factor para la progresión.

Al hacer la comparación entre las cifras de los factores asociados a la progresión en los pacientes en estadio 3 y estadio 4 al inicio del estudio, únicamente se encontró una diferencia significativa en la cifra de fósforo entre ambos grupos siendo mayor en el estadio 4 ($p=0.01$) lo cual demuestra un peor control en el metabolismo fosfocálcico en los pacientes en este estadio siendo necesario un manejo más enérgico de este factor para evitar la progresión ya demostrada en el presente estudio. El detectar la ERC en etapas tempranas es importante ya que el estadio 3 se asoció significativamente en el análisis multivariado (OR 0.17; IC95% 0.04-0.72, $p = 0.01$) como factor protector para la progresión

En síntesis, en este estudio encontramos factores de progresión de la ERC que pueden ser modificables con tratamiento dietético o farmacológico como es el caso de la hiperfosfatemia, la anemia y la obesidad y, por consiguiente, un retraso en la progresión de la ERC. Por otra parte, existen factores que son potencialmente modificables como lo es la dislipidemia, sin embargo, no existen guías de tratamiento en pacientes pediátricos describiéndose únicamente el uso de estatinas en relación a una disminución en la cifra de colesterol. Otro factor en esta categoría es la proteinuria nefrótica ya que se trata más bien de un marcador de daño renal y el tratamiento

con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es controvertido y se recomienda principalmente en pacientes con proteinuria significativa. La hipoalbuminemia es también un factor potencialmente modificable aunque no cuenta con un tratamiento específico estando en relación principalmente al control de la proteinuria y otros factores como el estado nutricional y la inflamación. En este estudio únicamente se encontraron 2 factores que se asocian de manera significativa a la progresión de la enfermedad que son la proteinuria y la hiperfosfatemia, sin encontrarse asociación en el caso de la dislipidemia, anemia, obesidad, adolescencia e hipoalbuminemia.

El presente estudio tiene como debilidades el estudio de los factores únicamente al principio del estudio sin conocerse la evolución de estos durante el tiempo de seguimiento. Otra debilidad es el escaso tiempo de seguimiento que se dio en el caso de algunos pacientes siendo 23 los que se vigilaron por menos de 1 año (28%) necesitándose un mayor tiempo para establecer de manera más certera la asociación de los factores con la progresión. También existe el inconveniente de contar con pacientes que llegan a la consulta de prediálisis y posteriormente se pierde el seguimiento dada la mayoría de edad continuando vigilancia en unidades de adultos. Además como se trata de un estudio retrospectivo, no fue posible observar el comportamiento puntual de cada factor ya que hay omisiones de información en los expedientes, o bien, no existe un protocolo de manejo sistematizado para este grupo de pacientes. Por el contrario podemos destacar algunas fortalezas del estudio, como la existencia de una clínica de prediálisis dentro del servicio de Nefrología donde los pacientes se encuentran identificados y llevan un seguimiento regular con citas cada 2 meses aproximadamente y la pérdida de pacientes es escasa por lo que el tratamiento se da de manera exclusiva prácticamente en esta unidad.

Como propuestas que se pueden concretar tras este estudio podemos considerar dado el establecimiento de una consulta formal para el seguimiento de estos pacientes en el grupo de

prediálisis, un mayor énfasis en diagnóstico y el tratamiento de los factores de progresión. En el estudio se encontró la hiperfosfatemia como uno de los factores relacionados principalmente a la progresión, por lo que sería recomendable realizar un control más estricto de la dieta, la educación del paciente en cuanto a los alimentos ricos en fósforo, la disminución en la ingesta de alimentos industrializados y verificar que el apego se lleve de manera adecuada ya que en pacientes adolescentes es frecuente que no se lleve la prescripción del tratamiento de manera adecuada. Además, únicamente contamos en el Instituto con el calcitriol como análogo de vitamina D para el control del hiperparatiroidismo secundario, el cual cuenta con el inconveniente de incrementar la cifra de fósforo como efecto secundario siendo necesario utilizar otro tipo de análogos que eviten la reabsorción del fósforo permitiendo un mejor control del mismo. Dentro de los quelantes de fósforo se encuentra el carbonato de calcio, sin embargo, este presenta el inconveniente de no estar indicado en el caso de los pacientes con un hiperparatiroidismo de bajo remodelamiento y en el de los pacientes con hipercalcemia siendo necesario utilizar otro tipo de quelantes no cálcicos como el sevelamer, no encontrándose este último en el cuadro básico de medicamentos.

Así mismo, proponer la creación de un registro de pacientes en prediálisis a nivel nacional donde se pueda conocer la evolución de estos pacientes para un mejor seguimiento y control de los mismos. Otra recomendación sería el realizar este estudio de manera prospectiva para poder controlar mejor los factores de progresión y estudiar su evolución de manera más periódica.

CONCLUSIONES

1. En niños con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4, la tasa de filtrado glomerular presentó una mediana de deterioro anual de $-6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
2. Las cifras de fósforo se encuentran significativamente más elevadas en el estadio 4 comparadas con el estadio 3
3. En niños con enfermedad renal crónica, la hiperfosfatemia fue el factor que se asoció significativamente con la progresión del daño renal. Mientras que en comparación con el estadio 4, el estadio 3 de la ERC es un factor protector contra el deterioro de la función renal.

RECOMENDACIONES

1. Establecer un protocolo de tratamiento tanto dietético como farmacológico para los factores que son potencialmente modificables como la anemia, la hiperfosfatemia, la dislipidemia y la hipertensión.
2. Valorar el inicio de tratamiento en los pacientes con dislipidemia desde el estadio 3 de la enfermedad.
3. Proponer la inclusión de nuevos medicamentos para el control de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico.
4. Establecer con el servicio de nutrición un programa de educación en los pacientes con enfermedad renal crónica desde el estadio 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J KidneyDis* 2002; 39:261-6.
2. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney Int Supplements* 2013; 3:1-3
3. Areses R, Sanahuja M, Navarro M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II. *Nefrología* 2010; 30: 508-17
4. Staples A, Greenbaun L, Smith J, Gipson D, Filler G, Warady B, Martz K, Wong C. Association Between Clinical Risk Factors and Progression of Chronic Kidney Disease in Children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 December; 12: 2172-9.
5. García, S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología* 2008; 3: 17-21.
6. Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O, Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349: 1117–23
7. Ardissino G, Testa S, Dacco V, Viganò S, Taioli E, Clari-Appiani A, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data from de Italkid Pediatrics 2013; 111:e382
8. Ajarmeh, S. The effect of a multidisciplinary care clinic on the outcomes in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1921-1927
9. Soares C, Diniz J, Lima E, Oliveira G, Canhestro M, Colosimo E. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 848-55
10. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. 2008 annual report. Rockville, MD: The EMMES Corporation; 2008
11. Staples A, Wong C. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 161–169.
12. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1049 - 58
13. Ardissino G, Testa S, Dacco V, Viganò S, Taioli E, Clari-Appiani A, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy *Pediatr Nephrol* 2004; 19:172–177

14. Hadstein, T. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management, *Pediatr Nephrol* 2008; 23:363–371.
15. Schaefer F, Mehls O. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639 – 50
16. Mitsnefes, M. Leung, P, McEnery, P. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618–22
17. Gyebi L, Soltaini Z, Reisin E. Lipid Nephrotoxicity: New Concept for an Old Disease *Curr Hypertens Rep* 2012; 14:177–81
18. Sandhu S, Wiebe N, Fried L, Tonelli M. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–16
19. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 357-362
20. Muntner P, Coresh J, Smith C, Eckfeldt J, Klag M. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
21. Holl R, Hoffmeister U, Thamm M, Stachow R, Keller K, L'Allemand D. Does obesity lead to specific lipid disorder? Analysis from the German/Austrian/Swiss APV registry. *Int J Pediatr Obes* 2011; 1: 53-58
22. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis J, Siamapoulos K. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney International* 2004; 66: 753–60
23. L, Susan. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:265 –71
24. Kurajoh, M. Association of increased active PTH(1–84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D. *Osteoporos Int* 2008; 19:709–16.
25. Kovesd C, Kalantar, K. Bone and mineral disorders in pre-dialysis CKD. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 427–440
26. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2012; 12:2167-7

27. Gunta S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1949-56
28. Sanad M, Gharib A. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:2193-9
29. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), S111–S114

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Fecha de recolección de datos: _____

Edad al inicio: Edad al final:	Sexo:	Fecha de nacimiento:	Diagnóstico clínico:	Fecha del diagnóstico de ERC
Peso al inicio Peso al final	Talla al inicio Talla al final	IMC inicial Percentila IMC final Percentila	Fecha de inicio de terapia de sustitución renal o trasplante renal o final del seguimiento:	Tipo de terapia de sustitución iniciada
IMC Normal Desnutricion Sobrepeso Obesidad	Tiempo de evolución Progresión: Ausente Presente	Etiología dela ERC -Glomerulopatía -Uropatía -Malformación estructural -Malformación quística -Diversos	Creatinina inicial: TFG por Schwartz inicial:	Creatinina final: TFG por Schwartz final:
ANEMIA HB		Presente Percentila 5	Ausente	
DISLIPIDEMIA Colesterol Triglicéridos		Presente Presente	Ausente Ausente	
HIPERFOSFATEMIA Fósforo		Presente Fósforo máximo para la edad	Ausente	
HIPERTENSIÓN TA sistólica TA sistólica		Percentila 99 Percentila 99	Presente Ausente Presente Ausente	
PROTEINURIA		Presente	Ausente	
HIPOALBUMINEMIA g/dl		Presente	Ausente	

ANEXO 3

TABLAS DE PERCENTILES DE PRESIÓN ARTERIAL PARA LA EDAD Y TALLA

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		-- Percentile of Height --								-- Percentile of Height --							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	80	81	82	83	87	88	89	84	85	86	87	88	89	89		
	90th	84	85	87	88	100	102	103	88	89	91	92	93	94	94		
	25th	80	80	101	100	104	106	106	84	84	85	86	87	88	88		
	95th	105	106	108	110	112	113	114	81	82	83	84	85	86	86		
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	88	89	91	92	93	94	94		
	90th	87	88	100	102	104	105	106	84	85	88	87	88	89	89		
	25th	101	102	104	106	108	109	110	82	82	83	84	85	86	86		
	95th	103	110	111	112	115	117	117	85	87	88	89	90	91	91		
3	50th	88	87	88	91	93	94	95	84	84	85	86	87	88	88		
	90th	100	101	103	105	107	108	109	82	82	83	84	85	86	86		
	25th	104	105	107	109	110	112	113	82	82	84	85	86	87	87		
	95th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	87	88	89	90	91	91	92		
	90th	102	103	105	107	109	110	111	82	82	84	85	86	86	87		
	25th	106	107	109	111	112	114	115	85	87	88	89	90	91	91		
	95th	112	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	79	79		
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	85	85	87	88	89	90	90		
	90th	104	105	108	109	110	111	112	83	85	87	88	89	90	90		
	25th	108	109	110	112	114	115	116	83	85	87	88	89	90	90		
	95th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	83	83	84	85	86	87	87		
	90th	105	106	108	110	111	112	113	82	82	83	84	85	86	86		
	25th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	95th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84		
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	83	85	86	87	88	89	89		
	90th	106	107	109	111	112	114	115	70	70	71	72	73	74	74		
	25th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
	95th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	85	87	88	89	90	90	91		
	90th	107	108	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76		
	25th	111	112	114	116	118	119	120	73	75	77	78	79	80	80		
	95th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	87	88	89	90	91	91	92		
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77		
	25th	113	114	116	118	119	121	121	75	77	78	79	80	81	81		
	95th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	89	89		
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	88	89	90	91	91	92	93		
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78		
	25th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	95th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	89	90	90		

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	85	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	93	94	95	95	99	99	99	99	39	39	39	40	41	41	42	
	90th	97	97	98	100	101	102	103	92	93	93	94	95	95	95	96	
	25th	100	101	102	104	105	106	107	95	97	97	98	99	99	99	100	
	5th	109	109	109	111	112	113	114	84	84	85	85	86	87	87	87	
2	50th	95	95	97	98	99	99	99	43	44	44	45	46	46	46	47	
	90th	98	99	100	101	103	104	105	37	38	38	39	40	40	41	41	
	25th	102	103	104	105	107	109	109	61	62	62	63	64	64	64	65	
	5th	109	110	111	112	114	115	116	89	89	90	90	91	91	92	92	
3	50th	96	97	98	99	99	99	99	47	48	48	49	50	50	50	51	
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	64	65	
	25th	104	104	105	107	109	109	110	89	89	89	89	90	90	90	90	
	5th	111	111	112	114	115	116	117	73	73	74	74	75	75	75	76	
4	50th	98	99	99	99	99	99	99	50	50	51	52	52	52	52	54	
	90th	101	102	103	104	106	107	109	64	64	65	65	66	67	67	69	
	25th	105	106	107	109	110	111	112	89	89	89	90	91	91	91	92	
	5th	112	113	114	115	117	119	119	76	76	76	77	78	78	78	79	
5	50th	99	99	99	99	99	99	99	52	53	53	54	55	55	55	56	
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70	70	
	25th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	73	74	
	5th	114	114	116	117	119	120	120	79	79	79	79	80	80	81	81	
6	50th	99	99	99	99	99	99	99	54	54	55	56	56	56	57	58	
	90th	104	105	106	108	109	110	111	69	69	69	70	70	71	71	72	
	25th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	74	75	76	
	5th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	82	82	83	
7	50th	99	99	99	99	99	99	99	55	56	56	57	58	58	58	59	
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73		
	25th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77		
	5th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84		
8	50th	99	99	99	99	99	99	99	57	57	57	58	59	59	59	60	
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74		
	25th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78		
	5th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	85		
9	50th	99	99	99	100	101	102	103	59	59	59	59	60	61	61	61	
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75		
	25th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79		
	5th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	85	87		
10	50th	99	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62	62	
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76		
	25th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80		
	5th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	85	86	87	88		

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)						Diastolic BP (mmHg)							
		← Percentile of Height →						← Percentile of Height →							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	105	105	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	91	92	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

ANEXO 4

DISTRIBUCIÓN DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN SUJETOS DE 5 A 19 AÑOS DE EDAD

	Males			Females		
	5-9 y	10-14 y	15-19 y	5-9 y	10-14 y	15-19 y
Total cholesterol, mg/dL						
50th percentile	153	161	152	164	159	157
75th percentile	168	173	168	177	171	176
90th percentile	183	191	183	189	191	198
95th percentile	186	201	191	197	205	208
Triglyceride, mg/dL						
50th percentile	48	58	68	57	68	64
75th percentile	58	74	88	74	85	85
90th percentile	70	94	125	103	104	112
95th percentile	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dL						
50th percentile	90	94	93	98	94	93
75th percentile	103	109	109	115	110	110
90th percentile	117	123	123	125	126	129
95th percentile	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dL						
5th percentile	38	37	30	36	37	35
10th percentile	43	40	34	38	40	38
25th percentile	49	46	39	48	45	43
50th percentile	55	55	46	52	52	51

Adapted from the Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study.¹²

ANEXO 5

NIVEL DE HEMOGLOBINA PARA LA EDAD Y SEXO

Table 39. Hb Levels (g/dL) In Children Between 1 and 19 Years for Initiation of Anemia Workup^a

All Races/Ethnic Groups	Number of Subjects	Mean	Standard Deviation	Anemia Definition Met if Value is <5 th Percentile
<i>BOYS</i>				
1 yr and over	12,623	14.7	1.4	12.1
1-2 yr	931	12.0	0.8	10.7
3-5 yr	1,281	12.4	0.8	11.2
6-8 yr	709	12.9	0.8	11.5
9-11 yr	773	13.3	0.8	12.0
12-14 yr	540	14.1	1.1	12.4
15-19 yr	836	15.1	1.0	13.5
<i>GIRLS</i>				
1 yr and over	13,749	13.2	1.1	11.4
1-2 yr	858	12.0	0.8	10.8
3-5 yr	1,337	12.4	0.8	11.1
6-8 yr	675	12.8	0.8	11.5
9-11 yr	734	13.1	0.8	11.9
12-14 yr ^b	621	13.3	1.0	11.7
15-19 yr ^b	950	13.2	1.0	11.5

a. Based on NHANES III data, United States, 1988-94; data abstracted from Tables 2 & 3.⁴⁶

b. Menstrual losses contribute to lower mean and 5th percentile Hb values for group.

ANEXO 6
NIVELES DE FÓSFORO ESPERADOS PARA LA EDAD

Table 6, Representative Normal Values for Serum Phosphorus, Total Calcium, Blood Ionized Calcium, and Alkaline Phosphatase Concentrations

Age (yrs.)	Serum Phosphorus (mg/dL)	Serum Total Calcium (mg/dL)	Blood Ionized Calcium (mM)	Alkaline Phosphatase (IU)
0-0,25	4,8-7,4	8,8-11,3	1,22-1,40	
1-5	4,5-6,5	9,4-10,8	1,22-1,32	100-350
6-12	3,6-5,8	9,4-10,3	1,15-1,32	60-450
13-20	2,3-4,5	8,8-10,2	1,12-1,30	40-180