



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “SILVESTRE FRENK FREUND”

TÍTULO:

FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIOS 3 Y 4 EN UN
PERIODO DE SEGUIMIENTO MÍNIMO DE 6 MESES.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Alma Rebeca Mota Nova
Residente de Sexto año de Nefrología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Tel: 5513 92 7431
almarmn2000@hotmail.com

TUTOR

Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu.
Nefróloga. Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel: 57612594
aleakit@prodigy.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Maestro en Ciencias. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel 57610704
miguel.villasis@imss.gob.mx

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2016.



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.

Tesis titulada:

**FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO DE LA
FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
ESTADIOS 3 Y 4 EN UN PERIODO DE SEGUIMIENTO MÍNIMO DE 6 MESES.**

Sinodales	Firma
Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu	
Dra. Claudia Díaz Pérez	
Dra. María del Pilar Ibarra Cázares	
Dra. Karina Alicia Díaz de León Felix	



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Modificación Autorizada

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 16/12/2014

DRA. MARÍA ALEJANDRA AGUILAR KITSU

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4** y con número de registro institucional: **R-2013-3603-64** y que consiste en:

Cambio de alumnos
Cambio metodológico

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

	Págs
Índice	3
Resumen Estructurado.....	4
Antecedentes	5
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación	17
Objetivo general	18
Hipótesis	19
Metodología	20
Definición de las variables	21
Descripción general del estudio	23
Análisis estadístico	24
Recursos	24
Aspectos éticos	24
Factibilidad	24
Resultados	25
Discusión	30
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
Anexos	37
Cronograma de actividades	48
Bibliografía.....	49

Resumen Estructurado.

Título: “FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIOS 3 Y 4 EN UN PERIODO DE SEGUIMIENTO MÍNIMO DE 6 MESES.”

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública para nuestro país, es bien conocido que la evolución natural de la enfermedad es hacia la pérdida de la función renal progresivamente, hasta el momento de requerir alguna terapia de sustitución renal sea diálisis, hemodiálisis o trasplante renal. Estas últimas representan uno de los gastos más importantes del sector salud y las primeras 2 disminuyen la calidad de vida del paciente. Con el fin de favorecer el retraso de la progresión de la ERC, es importante identificar los factores de riesgo asociados y tratarlos en la medida de lo posible, de manera oportuna.

Objetivo: Determinar los factores asociados con el deterioro de la función renal en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4, en un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses.

Material y métodos: Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo: cohorte prospectiva. Se realizó seguimiento de octubre del 2014 a octubre del 2015, de una muestra de 35 pacientes, menores de 16 años 6 meses 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 registrando somatometría, tensión arterial, creatinina sérica, hemoglobina, colesterol, triglicéridos, fósforo sérico, bicarbonato sérico, recolección de orina para determinar la proteinuria, se estableció la existencia o no de progresión de ERC cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuyó más de 3 ml/min/1.73 m² por año, dividiendo la muestra en 2 grupos: los que presentaron progresión y los que no.

Análisis estadístico: Descriptivo: Para las variables cualitativas se representaron con números absolutos y porcentajes; para las variables cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo. **Inferencial:** La comparación entre dos grupos para las variables cuantitativas se realizó con la prueba de U de Mann – Whitney y la comparación de proporciones con la prueba Chi-cuadrada.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes, con una mediana de edad en la primera consulta de 10 años, 18 pacientes de sexo femenino (54.4%) y mediana de seguimiento global de 2.95 años, la mediana de tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada por talla de 31.7ml/min/1.73m² y las malformaciones de las vías urinarias fueron la etiología más común (57%). En estadio 3 hubo 20 pacientes, la mediana de edad fue de 8.7 años, 60% del sexo femenino, la mediana de seguimiento fue de 2.8 años. En estadio 4 hubo 15 pacientes, cuya mediana de edad fue de 11.4 años, el 66.7% fueron de sexo masculino, con una mediana de seguimiento de 3.1 años. La mediana de velocidad de progresión global fue de 6.7ml/min/1.73m² por año, siendo de 6.6ml/min/1.73m² por año para el estadio 3 y de 2.8ml/min/1.73 para el estadio 4. Al término del seguimiento se identificaron 2 grupos con respecto a la progresión. En el grupo que presentó progresión de la enfermedad renal, incrementaron la mediana de la proteinuria y los triglicéridos con respecto al inicio. Disminuyeron las medianas de las percentilas de tensión arterial sistólica y colesterol (p>0.05). El grupo sin progresión de la enfermedad renal crónica, presentó disminución en la mediana para los triglicéridos. (p>0.05). Al comparar ambos grupos con respecto al inicio, se observó que sólo el colesterol al inicio de seguimiento se encuentra asociado a la progresión del daño renal (p=0.03). La hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia al final de seguimiento a pesar del tratamiento instaurado, era mas frecuente en el grupo que progresó. (p>0.05). En el grupo que no progresó disminuyó el número de pacientes con hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia e incremento el numero de pacientes con proteinuria nefrótica. En ambos grupos incrementó el número de pacientes con obesidad. (p>0.05)

Conclusiones: Durante el primer año de seguimiento se observó que aproximadamente el 50% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad renal. Los pacientes en estadio 3 tienen una velocidad mayor de progresión en comparación con los que se encuentran en el estadio 4. Entre los factores de progresión renal que se estudiaron el único factor que se relacionó con la progresión fue la hipercolesterolemia al inicio del estudio.

Antecedentes.

Se define como enfermedad renal crónica (ERC) a la disminución de la función renal o la presencia de daño renal que persiste por más de 3 meses, la cual se manifiesta de forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en la forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria y proteinuria, además se incluyen alteraciones en el sedimento urinario o alteración en los estudios de imagen a este nivel. ¹

Es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, el número de pacientes se viene incrementando tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En lo que respecta al panorama epidemiológico mundial de la situación de la ERC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que en el mundo hay aproximadamente 150 millones de personas con diabetes las cuales si no reciben un cuidado estricto de su padecimiento serán las que estarán llenando las Unidades Nefrológicas, seguida de patologías cardiovasculares como principales factores de riesgo. En Estados Unidos de Norteamérica y en Japón la incidencia de habitantes con ERC es de 150 a 200 pacientes por millón de habitantes y la prevalencia está entre 1100 y 1300 pacientes por millón de habitantes, con un total de 300 mil pacientes con algún tipo de tratamiento en los EE.UU. En contraste con países latinoamericanos que tienen entre 200 y 600 pacientes por millón de habitantes. ²

Mientras que en los adultos mexicanos las principales causas de enfermedad renal terminal son la diabetes y la hipertensión arterial, en los niños, en la mayoría de los casos, no puede realizarse el diagnóstico preciso de la causa que ocasionó la uremia ya que acuden tarde en busca de atención médica. Las principales causas conocidas son las malformaciones congénitas (displasia, hipoplasia, malformaciones urinarias) seguidas de las glomerulopatías. ³

Un estudio realizado en nuestro país por Méndez – Durán y colaboradores en el 2010 estimó un total de 1352 niños con terapia de sustitución renal en el país, siendo 690 varones y 662 mujeres. Estimando así que casi 1 de cada 25 pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal corresponde a un paciente pediátrico. ⁴

Los estadios de la ERC se dividen de la siguiente manera: ⁶

Tabla N°1: Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica

Estadio	FG (ml/min/1.73m ² SC)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con TFG normal
2	60-89	Daño renal ligero descenso del TFG
3	30-59	Descenso moderado de TFG
4	15-29	Descenso grave de TFG
5	< 15 o diálisis	Falla renal (Prediálisis/diálisis)
*Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses		

La enfermedad renal crónica se clasifica en 5 estadios tomando en cuenta la tasa de filtración glomerular (TFG), se considera que existe Insuficiencia Renal Crónica (IRC) cuando cae por debajo de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, la cual se basa en la gravedad de la enfermedad, su importancia radica en las acciones que se deberán de seguir en cuanto a tratamiento se refiere, con el objetivo de prevenir o retrasar la pérdida de la función renal y el desarrollo de complicaciones sobre todo cardiovasculares. ^{1,5}

Es importante destacar que en la edad pediátrica, la enfermedad renal crónica se considera poco frecuente, sin embargo sus efectos impactan la salud de los niños, sobre todo en su desarrollo, generando así una alta mortalidad. La ventaja actual es el diagnóstico en etapas poco avanzadas de la enfermedad, en las que todavía podemos realizar acciones para detener o retrasar el curso de la misma. ⁷

En nuestro país desgraciadamente el tratamiento de la enfermedad renal crónica depende de la posibilidad de acceder a algún sistema de seguridad social (Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios) que cubra el alto costo de dicho tratamiento. ⁸ En los adultos tan sólo uno de cada 4 pacientes con insuficiencia renal tiene acceso al tratamiento, si bien no se tienen cifras exactas, en los niños la situación debe ser muy similar.

Se deben implementar estrategias de detección temprana de la enfermedad renal en niños, ya que una intervención oportuna puede ayudar a retrasar el desarrollo de la falla renal crónica. Una propuesta sería realizar un examen general de orina a todos los niños en edad escolar, medida que ha dado buenos resultados en Japón o bien dirigir los esfuerzos a la población en riesgo, que incluirían a los niños prematuros, a los pacientes con infecciones en vías urinarias, a los que presentan malformaciones congénitas de cualquier índole, a los pacientes que han presentado insuficiencia renal aguda o que tienen familiares directos con insuficiencia renal y, por supuesto, actualmente a los niños obesos.

La IRC se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el IMSS, ocupa la octava causa de defunción en el varón de edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años ¹, mientras que por demanda de atención en los servicios de urgencias de segundo nivel de atención ocupa el décimo tercer lugar, el noveno en las unidades de tercer nivel y el octavo como causa de egreso hospitalario por defunción. ⁵

Desafortunadamente, la principal causa de salida (**drop out**) en los programas de diálisis en México es la defunción ⁸. El gasto médico total derivado de la atención de IRC, considerando los supuestos del escenario base, se estimó en 4.013 millones de pesos para el año 2007, equivalentes al 2,5% del gasto del servicio de emergencias medicas de ese año. ⁵

Se sabe que los niños sobrevivientes de ERC terminal tienen problemas de salud relacionados con la calidad de vida, tasas de formación profesional e

independencia de los padres, mostrando así incremento de los mismos con respecto a sus iguales sin enfermedad renal. Se conoce que comparados con los adultos, los pacientes pediátricos con ERC requieren de más recursos, así como de atención y coordinación interdisciplinaria para obtener resultados óptimos.

La progresión de la enfermedad renal crónica es influenciada por una variedad de factores, algunos de los cuales pueden ser modificables, los cuales se muestran en la siguiente tabla.⁷

Tabla Nº 2. Factores que influyen en la progresión de la ERC

Factores no modificables	Factores modificables.
Grado de función renal residual	Proteinuria
Sexo	Presión arterial elevada
Raza	Mal control glucémico en diabetes
Peso al nacimiento	Tabaquismo
Otros factores genéticos	Obesidad
	Síndrome metabólico/Resistencia a la insulina
	Dislipidemia
	Anemia
	Factores metabólicos (Ca ²⁺ P, ácido úrico)
	Evitar el uso de nefrotóxicos.

Desde la publicación de los primeros trabajos del grupo de estudio sobre modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)¹⁰⁻¹², se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Algunos de estos factores dependen del tipo de enfermedad renal por ejemplo: la nefropatía diabética, las glomerulonefritis crónicas y la enfermedad poliquística del adulto son las que progresan más rápidamente, mientras que la enfermedad vascular hipertensiva y las nefropatías tubulointersticiales lo hacen más lentamente. En general las nefropatías con más proteinuria progresan con mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal que las nefropatías no proteinúricas. La proteinuria no solo es un marcador de daño renal sino también es un potente factor de progresión.¹³

La mayor parte de los factores de progresión de la enfermedad renal son también factores clásicos de riesgo cardiovascular global (RCV), como también lo es la propia ERC. Por este motivo la corrección de estos factores tendría un doble efecto positivo sobre los pacientes ya que no solo frenaría el deterioro de la enfermedad renal, sino que además contribuiría a mejorar el elevado RCV asociado a la ERC. Sin embargo, la descripción de como los factores se asocian a la progresión de daño renal en la población pediátrica es muy limitado, por lo que transpolar los resultados obtenidos en la población adulta no sería adecuado.¹³

En el presente estudio, para poder estimar la progresión del deterioro de la función renal se ha utilizado la fórmula de Schwartz Update, para calcular Depuración de Creatinina ajustada por talla, donde utilizamos la creatinina sérica, ya que en los pacientes que no tienen control del esfínter vesical es difícil en realizar una recolección adecuada de orina de 24h. Sin embargo como sabemos tiene sus limitaciones debido a

que es confiable mientras se encuentre una TFG 21.1 a 75.9ml/min/1.73m².

Así mismo para establecer la existencia de la progresión de deterioro de la función renal para este estudio se utilizó la cifra establecida por Wingen y colaboradores en 1997, quienes realizaron un estudio prospectivo a 2 años, reuniendo 191 pacientes de 2 a 18 años con enfermedad renal crónica, comparando entre éstos el grado de progresión de la ERC en pacientes que recibieron una dieta baja en proteínas y otros con una aporte de proteínas normal para la edad, estableciendo el decremento de la tasa de filtrado glomerular de más de 3ml/min/1.73m²SC por año como progresión de la enfermedad renal. ¹⁴

Se han publicado múltiples estudios relacionados con la evolución de la enfermedad renal crónica terminal entre ellos se destacan 3 en la etapa pediátrica:

*Proyecto Italkid (1990) cuyo objetivo era identificar los pacientes pediátricos con ERC en Italia, con una muestra estimada de 1197 pacientes para el 2000, con edad promedio de 6.9 ± 5.4 años y una media de TFG de 41.7±20ml/min/1.73m²SC. Se identificaron como principales causas de ERC: hipoplasia/displasia renal asociada a malformaciones de la vía urinaria (53.6%) y enfermedades glomerulares (6.8%). Se identificó que 263 pacientes iniciaron terapia de sustitución renal durante el periodo de estudio con una incidencia de 7.3 pacientes por año por cada 100 pacientes. Se determinó la sobrevivencia renal definida como el tiempo en el que el paciente con ERC se mantuvo sin terapia de sustitución renal, se observó la siguiente variación: 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. ¹⁵

*Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal (2007) REPIR II: Incluye pacientes menores de 18 años 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 evolución de la 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 solo representaron el 3%. El valor medio de TFG fue de 52 ± 2 ml/min/1.73m², el 82% se encontró en estadios 2 o 3. La prevalencia global de anemia fue del 30%, siendo para el estadio 4 de 58% 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. ⁷

*El registro Americano, *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), iniciado en 1987 con el objetivo de recoger los datos de la mayoría de los centros de trasplante renal pediátricos de EE.UU., Canadá, México y Costa Rica. Para 1994, incorporaron al registro todos los pacientes menores de 20 años en situación de ERC no terminal con un GFR < 75 ml/min/1,73 m² se incluyeron 7037 pacientes con enfermedad renal crónica sin terapia de sustitución renal. En este estudio se demostró que el 64% de los pacientes incluidos eran varones y la uropatía obstructiva era la causa más común de enfermedad renal crónica con un 20.7%. Al término del estudio un 23.5% requirió inicio de terapia de sustitución renal, considerándose esto como progresión de enfermedad renal.

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 con un tiempo medio de supervivencia renal fue de 7.9 años. ¹⁶

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 los factores de riesgo de manera individual siendo ejemplo de ello los siguientes:

Proteinuria

La proteinuria causa daño a las células tubulares, lo que lleva a la inflamación intersticial y fibrosis. Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la pérdida progresiva de función renal y con base a ello hoy se considera a la proteinuria como el más potente predictor de progresión de la ERC, por encima incluso de la hipertensión arterial. Así el MDR Study Group demostró que el riesgo asociado al incremento de la presión arterial (PA) es más relevante en presencia de proteinuria significativa y con base a ello recomienda el control estricto en las cifras de PA ($< 125/75$ mm Hg) en pacientes con proteinuria superior a 1 g/día. Es de suponer que cualquier medida que consiga disminuir la proteinuria debería frenar esta evolución, la mayoría de los estudios se han realizado utilizando bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), Inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o Antagonistas de las receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II), con el objetivo de reducir la presión intraglomerular y bloqueando los efectos tisulares proliferativos de la angiotensina, lo que condiciona un efecto antiproteinúrico añadido a la acción antihipertensiva. ¹³

En lo que respecta a niños 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 ($p < 0.0001$).¹⁵

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC¹⁷⁻¹⁹ y de progresión de la enfermedad renal. Por ello, el objetivo del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ERC es doble: reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y enlentecer la progresión de la enfermedad renal. La mayoría de los estudios realizados en pacientes con ERC analizan el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la evolución de la enfermedad renal. De hecho, la evidencia de que la reducción de la presión arterial se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular proviene de estudios en pacientes hipertensos, aunque es probable que en estos estudios se incluyeran pacientes con ERC incipiente; así como en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados en pacientes con nefropatía.²⁰

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.²⁰

Según datos del estudio NHANES III aproximadamente el 40% de los pacientes con FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² tenían una presión arterial (PA) > 140/90mmHg y su prevalencia aumentaba paralelamente con el descenso del FG, alcanzando el 75% en los pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m².⁸ En el estudio MDRD la prevalencia de HTA aumentaba progresivamente del 65 al 95% cuando el filtrado glomerular disminuía de 85 a 15 ml/min/1.73m². Los factores que parecen contribuir al incremento de la prevalencia y severidad de la hipertensión son: 1) Retención hidrosalina. 2) Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina (SRAA) y del sistema nervioso simpático. 3) Hiperparatiroidismo por aumento de la concentración de calcio intracelular. 4) Alteración de la síntesis de óxido nítrico y de la vasodilatación endotelio-dependiente. 5) Aumento de la presión de pulso por el aumento de la rigidez arterial. 6) El tratamiento de la anemia con factores estimuladores de la eritropoyesis, entre otros.²⁰

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 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.²²

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.²³

Dislipidemia

En los pacientes con ERC la prevalencia de dislipidemia es muy elevada. Hay evidencia de estudios observacionales que, además de las dislipidemias, existen otros factores de riesgo asociados a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con ERC como lo son los niveles séricos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, homocisteína, así como la inflamación sistémica. Desafortunadamente no existen ensayos controlados de intervención en pacientes con ERC que demuestre que el tratamiento de las dislipidemias reduzca la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Es posible que en algunas subpoblaciones de pacientes con ERC, el tratamiento de dislipidemias no puede ser tan seguro - o efectivo- en la reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de LDL-C y triglicéridos y descienden los de HDL-C. En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con IRC tienen dislipidemia. Esta dislipidemia se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de remanentes de lipoproteínas (remanentes de quilomicrones e IDL), una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fracción HDL2), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV32.²⁴

Existen pocos estudios que documenten la prevalencia de dislipidemia en niños y adolescentes con ERC. 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.²⁵

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).²⁶

Mientras que en un estudio realizado en el 2011 por Holl R y cols 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.²⁷

Anemia

La presencia de anemia y su severidad se relaciona con el grado de insuficiencia renal y con la etiología de la misma. Se inicia en fases tempranas, cuando el filtrado glomerular es inferior a 60 ml/min/1.73 m² e incrementa su frecuencia y severidad en estadios 4 y 5, aunque hay variabilidad interpaciente a cualquier nivel de función renal. La corrección de la anemia repercutirá en una mayor calidad de vida, mayor apetito y mayor crecimiento, y menos frecuencia de enfermedad cardiovascular. Sabemos que a mayor grado de anemia mayor crecimiento de ventrículo izquierdo, patología frecuente en el niño con ERC aun cuando sea asintomática y que dicha hipertrofia ventricular izquierda es por si sola un factor de riesgo cardiovascular importante.²⁸

El control de la anemia se basa en la monitorización de: Hemoglobina, número total de hematíes, porcentaje de hematíes o reticulocitos hipocromos, cifras de hierro sérico, ferritina e índice de saturación de transferrina, Vitamina B12 y ácido fólico. Es conocido que la anemia en la IRC es normocítica, normocrómica. Se desarrolla por falta de síntesis de la eritropoyetina por el riñón y/o presencia de inhibidores de la eritropoyesis, existe también disminución de la vida media de los hematíes probablemente debido a las toxinas urémicas. Puede asociarse déficit absoluto o funcional de hierro o carencia de vitamina B12 y ácido fólico por lo que es necesario su monitorización para su buen control y tratamiento.²⁹

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.³⁰

En tanto, un estudio multicéntrico y prospectivo de 23 adolescentes con ERC de 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, y fue mayor la disminución en pacientes con anemia (hematocrito < 36%): 7.8 ml/min/1.73m² (IC95%: 3.3 – 12 ml/min/1.73m²).³¹

Acidosis metabólica.

La acidosis metabólica es una complicación muy frecuente de la ERC con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min.⁴¹ Aumenta el catabolismo proteico, la oxidación de aminoácidos esenciales y reduce la síntesis de albúmina. Se define acidosis metabólica cuando existe una concentración en plasma <22-24 mEq/L en niños y <20-22 mEq/L en lactantes, con una pCO₂ baja (<40 mm Hg en niños y <35 mm en lactantes). Existen numerosos trabajos, fundamentalmente en población de diálisis, en los que se demuestra que la corrección de la acidosis mejora el estado nutricional, aumenta las concentraciones de albúmina y reduce la tasa de catabolismo proteico. Hasta el momento, no existen evidencias de que la acidosis metabólica contribuya a la progresión de la insuficiencia renal. Los estudios experimentales en ratas presentan resultados contradictorios. En algunos trabajos la acidosis tiene un efecto negativo. Mitch et al.⁴² postulan que la acidosis metabólica activa la vía ubiquitina-proteasoma, lo que aumenta la degradación de aminoácidos y produce un incremento de excreción de amonio. Nath et al.⁴³ demuestran que el amonio tiene un efecto nocivo túbulo-intersticial activando el complemento y causando inflamación, lesión y fibrosis. En cambio, Jara et al.⁴⁴ en ratas con dieta rica en fósforo observaron que la acidosis metabólica era beneficiosa, ya que prevenía el depósito de fosfato cálcico en el riñón.

Hiperfosfatemia

Las alteraciones que se observan con el metabolismo calcio-fósforo se consideran factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal, la hiperfosfatemia y especialmente el aumento de FGF-23 son los parámetros que se asocian a mayor riesgo relativo (RR) a mortalidad, por encima incluso de la PTH, Calcio plasmático o fosfatasa alcalina.^{32-33.}

El fósforo (P) podría promover la progresión de la ERC a través de mecanismos todavía no bien conocidos. Algunos autores postulan la hipótesis de la precipitación-calcificación, basada en el depósito de cristales de fosfato cálcico en la célula tubular e intersticial, provocando daño celular y proliferación de fibroblastos. También se sabe que la sobrecarga de fósforo daña el podocito en animales de experimentación, pudiendo explicar la relación descrita entre el P y la gravedad de la proteinuria. 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 (R² = 0.03; p = 0.02).³⁴

Caravaca et al. observaron también cómo existía una correlación lineal entre la variación del FG y el P sérico en pacientes con ERC avanzada. En este mismo trabajo se observó que los pacientes tratados con diuréticos mostraban una concentración media de P sérico significativamente más elevado. Otros autores describen que, por cada mg/dl de aumento del P, el FG disminuye significativamente 0.154 ml/min/mes. En el estudio anterior se observó cómo la velocidad de deterioro de función renal era más intensa cuanto más alta era la función renal residual basal, sugiriendo que el P podría jugar un papel independiente en la progresión de la ERC.³⁵⁻³⁶

Obesidad

La obesidad ha sido determinada en varios estudios como un factor de riesgo para el desarrollo de ERC y progresión de la misma. Se ha visto en la población obesa mayor prevalencia de proteinuria, con el desarrollo de glomerulosclerosis focal y segmentaria, como hallazgo en la histopatología renal de estos pacientes.³⁷

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.³⁸

Cao y cols en el 2015, estudiaron a 6852 pacientes de 20 a 79 años, para identificar si la coexistencia de síndrome metabólico es una condición necesaria para desarrollar ERC en pacientes con sobrepeso y obesidad. En el seguimiento de 5 años, 776 pacientes desarrollaron ERC (TFG menor a 60ml/min/1.73). El riesgo de ERC, ajustado a proporciones de riesgo multivariable para peso normal en personas sin síndrome metabólico vs en sobrepeso fue de 1,31 (95% CI, 0,89 a 1,92) y para obesos fue de 2,39 (IC del 95%, 1.27- 4,52), siendo más alto en los pacientes con síndrome metabólico con peso normal de 1,54 (IC 95%, 1,18-3,95), 2,06 (95% CI, 1,27 a 3,36) en sobrepeso, y CI 2,77 (95%,1,42 a 4,31) en los individuos obesos con síndrome metabólico. Lo que sugiere que el sobrepeso y la obesidad, por si solos son factores de riesgo para enfermedad renal crónica, independiente de la presencia o no de síndrome metabólico.

Con respecto al diseño de estudio se realizó un estudio similar en nuestro Hospital realizado por Escalante Rodríguez y colaboradores en el 2014 en un estudio retrospectivo donde se incluyeron 82 pacientes, en estadio 3 y 4, se obtuvo una mediana de TFG de 39.5 ml/min/1.73m². Las principales etiologías fueron las uropatías (50%) seguidas de 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. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad fueron la hiperfosfatemia (p=0.03) y la proteinuria (p=0.02).

Justificación

La Enfermedad Renal Crónica es un problema de Salud en México, se ha convertido en una de las principales causas de atención médica. Genera altos costos de inversión, demanda de infraestructura y de recursos humanos. Se esperaba que para el año 2010 más de 2 millones de individuos en el mundo requirieran terapia de sustitución renal a un costo aproximado de un trillón de dólares. Muchos países en vías de desarrollo no tienen posibilidad de brindar estas terapias, e incluso puede ser muy costosas, por lo cual la mortalidad sigue siendo alta.

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. 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 IRC, 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 que modificaría de manera importante su estilo de vida, 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 la población pediátrica, 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. Es por ello que identificar dichos factores de riesgo e intervenir en los mismos con el fin de retrasar o detener la progresión del daño renal en nuestra población es importante, así como llevar un seguimiento estrecho de estos pacientes y establecer nuestras propias pautas de tratamiento con el fin de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de los padecimientos de más alta prevalencia a nivel mundial, detener la progresión del deterioro del filtrado glomerular (FG) se ha convertido en el objetivo terapéutico primordial para los clínicos en la actualidad.

Una vez que se pierde una cantidad crítica de masa renal se desarrolla la ERC, que progresa a velocidad variable hasta llegar a la etapa terminal y para prevenir el deterioro y evolución de la misma es necesario identificar los factores implicados en esta progresión. En primer lugar, la propia evolución natural de la nefropatía primaria causante de la ERC; sin embargo, existen claras evidencias de que la ERC progresa a pesar de que se haya detenido el proceso inicialmente responsable, y se han implicado a otros diversos factores que pueden acelerar la progresión a la Enfermedad renal crónica terminal.

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 etiología de la enfermedad renal (uropatías, glomerulonefritis, etc.), la proteinuria (a mayor proteinuria, mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal), dislipidemia, hipertensión arterial, hiperfosfatemia entre otros. Algunos de los factores que se han investigado relacionados con la progresión son modificables, como lo son la anemia, la dislipidemia, la obesidad y la hiperfosfatemia, debido a ello es factible modular su efecto deletéreo, al frenar la evolución hacia la insuficiencia renal terminal,.

Con respecto a todo lo anterior en nuestro hospital se realizó un estudio retrospectivo en el 2014 que se basó en identificar los factores de riesgo asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4, donde se identificaron factores de progresión de la enfermedad renal que pueden ser modificables con tratamiento dietético o farmacológico como lo es la hiperfosfatemia, anemia y obesidad, con un consiguiente retraso en la progresión de la ERC. Además se identificaron otros factores potencialmente modificables como lo son las dislipidemias, la presencia de proteinuria en rango nefrótico identificado como un marcador de daño renal. Solo se identificaron 2 factores que se asocian de manera significativa a la progresión del daño renal: proteinuria e hiperfosfatemia.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a la progresión del daño renal en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 en el seguimiento por un periodo mínimo de 6 meses?

Objetivo General

Identificar los factores asociados con el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 de nuestro hospital por un periodo mínimo de 6 meses.

Objetivo Específico

1. Determinar la velocidad de progresión de enfermedad renal crónica en la población.
2. Establecer si existe asociación entre factores relacionados con la progresión del daño renal identificados en la población estudiada.

Hipótesis

En pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4, la proteinuria en rango nefrótico, hiperfosfatemia y la hipertensión arterial se asocian al deterioro de la función renal.

Metodología

Diseño del estudio:

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo: encuesta descriptiva prospectiva. Estudio de Cohorte prospectiva.

Lugar del estudio:

Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Universo de estudio:

Pacientes menores de 16 años 6 meses con diagnóstico de ERC en estadio 3 y 4 que recibieron atención médica en el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tiempo de estudio

Se realizó el seguimiento de los pacientes desde el 1 de octubre del 2014 a 1 de octubre del 2015.

Tipo de muestreo:

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de ERC en estadios 3 y 4 en seguimiento en la consulta de Nefrología por un periodo de 12 meses.

Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes masculinos y femeninos• Con edad menor de 16 años 6 meses 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	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con antecedente de trasplante renal	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que no acudieron a consulta de seguimiento durante el periodo de estudio.• Pacientes que perdieron seguridad social en el periodo de estudio.• Pacientes que por edad, continúen su seguimiento por nefrólogo de adultos.

Definición de las variables

Variable Dependiente: Progresión de enfermedad renal crónica.

Variables Independientes

- Anemia
- Proteinuria en rango nefrótico
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Hiperfosfatemia
- Hipertensión arterial sistólica
- Hipertensión arterial diastólica
- Etiología de la enfermedad renal crónica

- Obesidad
- Edad
- Sexo

Variables de Confusión

- Tratamiento recibido
- Tiempo de evolución de la ERC
- Estadio de la ERC.

Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
Progresión de la enfermedad renal crónica	Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) medida en ml/min/1.73 m ²	Se consideró deterioro cuando la TFG disminuyó más 3ml/min/1.73 por año medida por fórmula de Schwartz Update.	Cualitativa nominal dicotómica	- Con progresión del deterioro de la función renal - Sin progresión del deterioro de la función renal
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de la evaluación	Edad en años registrada al momento del diagnóstico de ERC	Cuantitativa continua	Meses y años.
Sexo	Designado de acuerdo a la exploración física.	Sexo del paciente registrado en el expediente	Cualitativa nominal dicotómica	- Femenino - Masculino
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	Glomerulonefritis crónica Enfermedad de Alport Malformaciones de las vías urinarias Neoplasia Otra causa
Tiempo de evolución	Tiempo entre el inicio de la ERC y el actual	Se registró el tiempo desde el diagnóstico de ERC hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Meses y años
Estadio de la Enfermedad Crónica	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 momento de inicio de estudio.	Cualitativa nominal	Estadio 3 Estadio 4
Hipertensión arterial sistólica	Elevación de la presión arterial sistólica (PAS) por arriba de la percentila 95 para talla y sexo.	Se registró si la PAS se encontró por arriba de la percentila 95 al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipertensión arterial diastólica	Elevación de la presión arterial diastólica (PAD) por arriba de la percentila 95 para talla y sexo.	Se registró si la PAD se encontró por arriba de la percentila 95 al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento	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	Se registró el nivel de colesterol al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento se valoró si se encontraba arriba de la percentila 95 para la edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos \geq percentil 95 para la edad tomando como referencia las guías de la Academia Americana de pediatría	Se registró el nivel de triglicéridos al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento se valoró si se encontraba arriba de la percentila 95 para la edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

Proteinuria en rango nefrótico	Cantidad de proteínas en orina medida en una recolección de orina 24 horas para niños continentales mayor de 40 mg/m ² /sc hora y como índice proteína/creatinina mayor de 2 mg/mg	Se determinó la cantidad de proteínas en la orina, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento y se definió si se encontraba en rango nefrótico o no.	Cuantitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Anemia	Disminución de la hemoglobina asociado a la ERC de acuerdo a tablas del NHANES para edad y sexo (anexo 5)	Se registró el nivel de hemoglobina, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento, se determinó si se encontró debajo de la percentila 5 para edad y sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Presente Ausente
Hiperfosfatemia	Niveles séricos de fosforo por arriba de lo esperado para su edad.	Se registró la cifra de fosforo sérico, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento, se determinó si se encontró por arriba de lo esperado para su edad	Cualitativa Nominal dicotómica	Normal Alterado
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

Descripción General del Estudio

1. Posterior a la aprobación de enmienda, por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, para continuar con el estudio realizado titulado: "Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4" autor: Marco Antonio Escalante Rodríguez, con número de registro: 2013-3603-64.
2. Se identificaron a los pacientes en la consulta del servicio de Nefrología de este hospital, continuando el seguimiento a partir de 1 de octubre del 2014 y terminando el mismo el 1ro de octubre del 2015.
3. Previo consentimiento informado firmado por los padres y de asentimiento por parte de los pacientes mayores de 10 años, se vació en una hoja de recolección de datos las variables descritas anteriormente en aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ya establecidos.
4. Se registró la creatinina sérica, de cada consulta de seguimiento a partir del inicio del estudio en aquellos pacientes con diagnóstico de ERC estadio 3 y 4, el paciente se siguió hasta el inicio de la terapia de sustitución renal o la realización del trasplante renal y en quienes no lleguen a estas condiciones hasta por un periodo mínimo de 6 meses de inicio del protocolo.
5. Para determinar el deterioro de la función renal se estableció disminución de la TFG de 3 ml/min/1.73 o más por año, medido por fórmula de Schwartz Update.
6. Se percentilaron las cifras tensionales de acuerdo a las tablas de tensión arterial por talla reportadas en "The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents", así como se consideraron los niveles séricos estimados por edad para fósforo, colesterol, triglicéridos, bicarbonato sérico y hemoglobina.
7. Se registró el tratamiento recibido para las alteraciones de la ERC de manera evolutiva, de acuerdo con lo revisado en la consulta médica por un periodo mínimo de 6 meses, asentándose el tratamiento instaurado .
8. La información obtenida se registró en una hoja de recolección de datos y posteriormente se estructuró la base de datos obtenidos.

Análisis Estadístico

Análisis descriptivo: Se calcularon de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se presentarán con números absolutos y porcentajes; para las variables cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

Análisis inferencial: La comparación entre dos grupos para las variables cuantitativas se realizará con la prueba de U de Mann - Whitney, y la comparación de proporciones con la prueba Chi-cuadrada.

No se realizó el cálculo de razón de momios (OR) para la identificación de factores relacionados con la progresión.

El nivel de significancia estadística fue de $p < 0.05$.

Recursos:

Recursos Humanos:

Alumno:

- Médico residente de la especialidad de Nefrología Pediátrica. Alma Rebeca Mota Nova

Tutores:

- Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu.
- Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Pacientes.

Recursos Materiales:

Hojas de papel

Pluma

Computadora personal

Recursos financieros:

Los generados fueron aportados por los investigadores.

Factibilidad:

La realización de este estudio fue factible, ya que se realizó con los pacientes de la consulta externa del servicio de nefrología, en la que se encontraron en seguimiento aproximadamente de 79 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4 en los últimos 3 meses previos al inicio del seguimiento.

Aspectos Éticos

De acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo, ya que se llevó a cabo una revisión clínica y de laboratorios durante la atención médica en la consulta de los pacientes atendidos en el servicio y que aceptaron participar en el presente estudio. Todos los datos obtenidos son de carácter confidencial.

RESULTADOS

El periodo de estudio fue del 1ro de Octubre del 2014 al 1ro de Octubre del 2015. Los pacientes fueron seleccionados de la lista de la consulta externa de Nefrología de Julio a Septiembre del 2014, siendo un total de 79 pacientes elegibles, de los cuales 62 cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron del seguimiento 27 pacientes por pérdida de seguridad social o por alta por edad.

Los resultados que se presentan a continuación corresponden a los 35 pacientes que cumplieron un seguimiento de 8 meses, la mediana de edad al momento de la primera consulta en esta unidad fue de 10 años, el sexo que predominó en esta muestra fue el femenino con 18 pacientes (54.4%), la mediana de seguimiento global fue de 2.95 años, se calculó una mediana de tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada por talla de 31.7ml/min/1.73m², en lo que a la etiología se refiere las malformaciones de las vías urinarias fueron la etiología más común(57%): reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica, valvas de uretra posterior.

Se clasificó a la población de estudio por la tasa de filtrado glomerular, situándose en estadio 3 o 4 de Enfermedad Renal Crónica (ERC).

El grupo de pacientes en estadio 3 lo conformaron 20 pacientes, la mediana para la edad fue de 8.7 años, siendo un 60% del sexo femenino, la mediana de seguimiento fue de 2.8 años.

El grupo de pacientes en estadio 4 estaba conformado por 15 pacientes, cuya mediana de edad fue de 11.4 años, el 66.7% fueron de sexo masculino, con una mediana de seguimiento de 3.1 años (véase tabla 1).

Para ambos estadios, las malformaciones de vías urinarias fueron la etiología más frecuente.

Tabla 1. Descripción de la población según estadio de ERC al inicio del estudio.		
	Estadio 3 n=20	Estadio 4 n=15
Edad al diagnóstico de ERC (años)*	8.7 (1.4 – 16.2)	11.4 (2.5-16.6)
Sexo		
Femenino	12 (60%)	5 (33.3%)
Masculino	8 (40%)	10 (66.7%)
Tiempo de seguimiento a partir del estadio 3 y 4 (años)	2.8(0-12)	3.1 (0.16-9)
Etiología de ERC		
Glomerulonefritis crónica	1 (5%)	2 (13.3%)
Enfermedad de Alport	2 (10%)	1 (6.7%)
Malformaciones de las vías urinarias	11 (55%)	9 (60%)
Neoplasia	3 (15%)	1 (6.7%)
Otra causa **	3 (15%)	2 (13.3%)

*Mediana (mínimo-máximo) (porcentaje) ** Secuelas de necrosis tubular aguda, Síndrome de Bartter, Enfermedad quística renal

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) en este estudio se estimó calculando la Depuración de Creatinina con la fórmula de Schwartz update, obteniendo una mediana global al inicio del estudio de 31.7ml/min/1.73m², para el estadio 3 fue de 42.5ml/min/1.73m² y del estadio 4 fue de 18 ml/min/1.73m².

En 18 pacientes (54.42%) se observó una disminución de la tasa de filtrado glomerular de más de 3ml/min/1.73m² por año, 11 (31.4%) pacientes no tuvieron disminución de la Depuración de Creatinina de más de 3ml/min/1.73m² por año y en 6 pacientes (17.5%) se observó mejoría de la Depuración de Creatinina.

Por lo anterior, se pudo realizar el cálculo de la mediana de velocidad de progresión global de 6.7ml/min/1.73m² por año, siendo de 6.6ml/min/1.73m² por año para los pacientes en estadio 3 y de 2.8ml/min/1.73 por año para los que se situaban en estadio 4.

FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se estudiaron las siguientes variables al inicio y durante el período de seguimiento, con el fin de medir la magnitud de los factores asociados la progresión del daño renal: el índice de masa corporal (IMC), tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, niveles séricos de colesterol, triglicéridos, hemoglobina, bicarbonato sérico, fósforo sérico y proteínas en orina. Se observó que al inicio del estudio, estas características eran similares para ambos grupos, excepto por la proteinuria y los triglicéridos, cuyas medianas calculadas son menores en el estadio 3 en comparación con el estadio 4 (véase Tabla 2).

Tabla 2. Variables estudiadas en población al inicio del estudio, en general y clasificando a la población según estadio de enfermedad renal crónica*			
	Total n=35	Estadio 3 n=20	Estadio 4 n=15
Percentil de Índice de masa corporal	67 (0-98)	67 (0-98)	61.4 (8.7-98)
Z Score de Índice de masa corporal	0.48 (-3.04 - 2.21)	0.48 (-3.04- 2.15)	0.30 (- 2 -2.21)
Percentil Tensión arterial sistólica	69.1 (2.6-99.8)	64.2 (2.7- 99.8)	69.1 (2.6 – 97.4)
Percentil Tensión arterial diastólica	61.4 (2.7-99.8)	62.8 (2.7- 99.8)	58.3 (30.2 - 93.4)
TFG estimada por talla (ml/min/1.73m²)	31.7 (9.3-59)	42.5 (30- 59)	18 (9.3 -29.7)
Proteinuria (mg/m²/h)	17.5 (1-109)	12 (1-70.2)	25.6 (4.2 – 109)
Índice UPr/UCr	0.96 (0.05-7)	0.37 (0.05 -3.6)	1.98(0.05 -7)
Hemoglobina en suero (g/dl)	13 (9.8-15.4)	13.4 (9.9-15.4)	12.5 (9.8-13.4)
Colesterol en suero (mg/dl)	154.5 (101-241)	158 (101-241)	151 (126-226)
Triglicéridos en suero (mg/dl)	104 (42-374)	96 (42-242)	130 (74-374)
HCO₃ sérico (mmol/l)	22.7 (16.6-29.7)	23.3 (16.6-29.7)	22.3 (19.1-27.4)
Fósforo sérico (mg/dl)	5 (2.9-6)	5 (3.8-6)	4.9 (2.9 -5.9)

*Mediana (mínimo-máximo)

Al clasificar cada factor de acuerdo al punto de corte de anormalidad, observamos que en el grupo de pacientes situados en estadio 3, el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial tanto sistólica como diastólica era más alto con respecto al grupo que corresponde al estadio 4; por otra parte, el porcentaje que corresponde a la proteinuria nefrótica, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia era mayor en este último grupo. El porcentaje que corresponde a la anemia, la acidosis metabólica y la hiperfosfatemia eran similares para ambos grupos (véase tabla 3).

Tabla 3. Factores asociados a la progresión del daño renal al inicio del estudio y según estadio de enfermedad renal crónica.			
	Estadio 3 n=20	Estadio 4 n=15	p**
Obesidad (IMC >PC 95)	2 (10%)	2(13.3%)	0.58
Hipertensión arterial sistólica (TAS >PC95)	4 (20%)	1(6.7%)	0.27
Hipertensión arterial diastólica (TAD >PC95)	3 (15%)	0 (0%)	0.36
Proteinuria Nefrótica (> 40mg/m2sc/h)	2 (10%)	3 (26.7%)	0.63
Anemia (< PC5)	5 (25%)	4 (26.7%)	1.0
Hipercolesterolemia (>P95)	2 (10%)	3 (20%)	0.63
Hipertrigliceridemia (>P95)	6 (30%)	6 (40%)	0.72
Acidosis Metabólica*	6 (30%)	5 (35.7%)	1.0
Hiperfosfatemia*	2 (10%)	2 (13.3%)	0.58

*Rango según la edad. ** Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por Chi- cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Al término del estudio se clasificó a la población, de acuerdo si progresó o no la enfermedad renal crónica y se compararon las variables estudiadas. En el grupo que presentó progresión de la enfermedad renal, incrementaron la mediana de la proteinuria y los triglicéridos con respecto al inicio. Disminuyeron las medianas de las percentilas de tensión arterial sistólica y colesterol (ver tabla 4).

El grupo sin progresión de la enfermedad renal crónica, presentó disminución en la mediana para los triglicéridos, para el resto de las variables identificadas no hubo una diferencia importante (ver tabla 4).

Para comparar ambos grupos al inicio se utilizó prueba U de Mann-Whitney. Observándose, sólo los niveles de colesterol elevados al inicio de seguimiento se asocian a la progresión del daño renal (p=0.03).

Tabla 4. Características de la población según la progresión de enfermedad renal crónica al inicio y término del estudio.							
		PROGRESION n=18		NO PROGRESION n=17		P**	P***
		Inicio	Termino	Inicio	Termino		
Sexo	Femenino	8 (44.4%)		11 (64.7%)		0.29	
	Masculino	10 (55.6%)		6 (35.3%)			
Estadio	3	12 (66.7%)		8 (47.1%)		0.31	
	4	6 (33.3%)		9 (52.9%)			
Z Score Índice de masa corporal		0.49(-1.50- 2.15)	0.34(-1.6- 2.11)	0.44(-3.04-2.2)	0.07(-2.7-2.2)	0.61	0.5
Percentil Índice de masa corporal		64.7(6.9-98)	63.7(5.5-98)	67(0-98)	52(0-96)	0.85	0.5
Percentil Tensión arterial sistólica		71.3 (2.7-99.8)	49.4(9.7-92.2)	62.9(2.6-99.2)	53.6(15.2-89.3)	0.61	0.6
Percentil Tensión arterial diastólica		57.3(2.7-99)	64.4(5.7-94.8)	62.9(28.8-99.8)	61.8(21.1-94.3)	0.75	1
TFG estimada por talla (ml/min/1.73m²)		35.7 (13.2-62.6)	29.3 (8.6-58)	29.7 (9.3-65)	29.2 (8.1-70.2)	0.48	0.6
Proteinuria (mg/m²/h)		13.5 (1-109)	25.2 (4.3-134)	21 (3.5-47.2)	20.2 (0.7-73)	0.76	0.7
Índice UPr/UCr		0.66 (0.05-7)	1.78(0.1-8.8)	1.54 (0.1-3.6)	1.42 (0.1-4.8)	0.28	0.5
Hemoglobina (g/dl)		11.95 (9.8-14.3)	11.7 (9.4-16)	13.2 (10-15.4)	12.4(9.2-15.4)	0.13	0.6
Colesterol (mg/dl)		175.5(101-241)	169 (101-226)	144 (104-226)	145 (103-236)	0.03	0.6
Triglicéridos (mg/dl)		102 (42-282)	118 (48-219)	105.5 (69-374)	98 (50-303)	0.94	0.3
HCO₃ sérico (mmol/l)		24(16.6-28.8)	22.8 (15.4-27.2)	21.6(18.8-29.7)	22(18-35)	0.20	0.6
Fósforo sérico (mg/dl)		4.8(3.1-6)	4.9(2.9-7.1)	5 (2.9-5.9)	4.8(3.5-6)	0.58	0.9

*Mediana (mínimo-máximo).
** Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por prueba U de Mann-Whitney a ambos grupos al inicio.
*** Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por prueba U de Mann-Whitney a ambos grupos al inicio.

Comparando los grupos que progresaron o no, de acuerdo al comportamiento de los factores con punto de corte de anormalidad, para el grupo de pacientes con progresión se observó que más pacientes tenían hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia al final de seguimiento a pesar del tratamiento instaurado. Además menos pacientes presentaron proteinuria nefrótica.

Para el grupo sin progresión, disminuyó el número de pacientes con hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia e incremento el número de pacientes con proteinuria nefrótica.

En ambos grupos incrementó el número de pacientes con obesidad (véase tabla 5).

Se realizó una comparación de estos factores al inicio del seguimiento, utilizando la prueba de Chi- cuadrada o prueba exacta de Fisher. Ninguno de los factores estudiados al inicio del estudio en este estudio se asocio a progresión del daño renal. Debido al tamaño de

muestra no se pudo calcular el riesgo de progresión de la función renal por factor asociado al mismo.

* Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por prueba de Chi- cuadrada o prueba exacta de Fisher a ambos grupos al inicio del estudio

Tabla 5. Factores identificados en la población de estudio clasificada según progresión de enfermedad renal crónica, por episodios de seguimiento y tratamiento establecido.								
		Progresión n=18			No progresión n= 17			P*
		Inicio	2DA	3RA	Inicio	2DA	3RA	
Obesidad		3(16.7%)	2(11.1%)	3 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	0.60
Hipertensión arterial sistólica		1 (5.6%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0.34
Hipertensión arterial diastólica		1 (5.6%)	2(11.1%)	1 (5.6%)	2 (11.8%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0.60
Tratamiento para hipertensión arterial		2 (11.2%)	3(16.7%)	4 (22.2%)	3 (17.7%)	3 (17.6%)	2(11.8%)	
Proteinuria nefrótica		4 (22.2%)	4(22.2%)	3 (16.7%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	0.65
Tratamiento	Enalapril	1(5.6%)	2 (11.2%)	1 (5.6%)	2 (11.8%)	3 (17.7%)	2 (11.8%)	
	Losartán	2(11.2%)	1 (5.6%)	2 (11.2%)	0 (0%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	
	Enalapril y losartán	1(5.6%)	1 (5.6%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
*		5 (27.8%)	5 (27.8%)	3 (16.7%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)	7 (41.3%)	1.0
Tratamiento	No tiene	1 (5.6%)	2 (11.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.8%)	
	Hierro profiláctico	1 (5.6%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Hierro terapéutico	1 (5.6%)	1(5.6%)	3(16.7%)	3 (17.7%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	
	Hierro más Eritropoyetina.	2 (11.2%)	2 (11.2%)	0 (0%)	1 (5.9%)	3 (17.7%)	4 (23.5%)	
Hipercolesterolemia		3 (16.7%)	4(22.2%)	4 (22.2%)	2 (11.8%)	4 (23.5%)	3 (17.7%)	1.0
Tratamiento	Dietético	1 (5.6%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	
	Farmacológico	2 (11.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	
Hipertrigliceridemia		6 (33.3%)	13(72.2%)	10 (56%)	6 (35.3%)	8 (47.1%)	5 (29.4%)	1.0
Tratamiento	Dietético	6 (33.3%)	8 (44.8%)	9 (50.4%)	3 (17.65%)	3 (17.65%)	4(23.5%)	
	Farmacológico	0(0%)	5 (28%)	1 (5.6%)	3 (17.65%)	5 (29.5%)	1 (5.9%)	
Acidosis metabólica		4 (22.2%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)	7 (41.2%)	5 (29.4%)	5 (29.5%)	0.28
	Uso de bicarbonato de sodio	2(11.1%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	7(41.2%)	4 (23.6%)	4 (23.6%)	
Hiperfosfatemia		2 (11.1%)	3 (16.7%)	5 (27.8%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	1.0
	No tiene	2(11.1%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
	Dieta baja en fósforo	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (5.9%)	0(0%)	1(5.9%)	
	Quelante de fósforo	0(0%)	2 (11.1%)	3(16.7%)	1 (5.9%)	2(11.8%)	0(0%)	

Tabla 6. Factores identificados en la población de estudio clasificada según progresión de enfermedad renal crónica, al inicio y al final del estudio.						
	Progresión n=18		No progresión n= 17		P*	P**
	Inicio	Término	Inicio	Término		
Obesidad	3(16.7%)	3 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	0.60	0.4
Hipertensión arterial sistólica	1 (5.6%)	1 (5.6%)	4 (23.5%)	0 (0%)	0.34	0.5
Hipertensión arterial diastólica	1 (5.6%)	1 (5.6%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	0.60	0.7
Proteinuria nefrótica	4 (22.2%)	3 (16.7%)	2 (11.8%)	4 (23.5%)	0.65	0.5
Anemia	5 (27.8%)	3 (16.7%)	4 (23.5%)	7 (41.3%)	1.0	0.1
Hipercolesterolemia	3 (16.7%)	4 (22.2%)	2 (11.8%)	3 (17.7%)	1.0	0.5
Hipertrigliceridemia	6 (33.3%)	10 (56%)	6 (35.3%)	5 (29.4%)	1.0	0.1
Acidosis metabólica	4 (22.2%)	6 (33.3%)	7 (41.2%)	5 (29.5%)	0.28	0.5
Hiperfosfatemia	2 (11.1%)	5 (27.8%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	1.0	0.1

* Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por Chi- cuadrada o prueba exacta de Fisher al inicio del estudio.

** Se obtuvo al comparar la proporción de los factores por Chi- cuadrada o prueba exacta de Fisher al final del estudio.

Se realizó además un análisis entre los pacientes incluidos en el seguimiento de Escalante y colaboradores en el 2014, teniendo un total de 96 pacientes incluidos, de los cuales solo 10.4% de los pacientes incluidos en el estudio de Escalante del 2014 estaban incluidos en nuestro estudio.

Se observó que 40 pacientes (41.6%) pasaron a terapia de sustitución renal con una mediana de 1.58 meses (0.41-8.25), 27 pacientes continúan sin terapia de sustitución renal (28.12%) con una mediana de tiempo de seguimiento de 1.83 años (1-10.3años) y por ultimo 29 pacientes (30.2%) se dieron de alta por que pasaron a adultos, perdieron seguridad social o bien no siguieron en seguimiento por nuestro servicio, estos completaron una mediana de tiempo de seguimiento de 2 años (0.33-8.33 años).

Se observó en un análisis de supervivencia Kaplan-Meier, que a 78 meses se encuentra el 50% de los pacientes en seguimiento.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública para nuestro país, es bien conocido que la evolución natural de la enfermedad es hacia la pérdida de la función renal de manera progresiva, hasta que llegue el momento de requerir alguna terapia de sustitución renal sea diálisis, hemodiálisis o trasplante renal. Estas últimas representan uno de los gastos más importantes del sector salud. Con el fin de favorecer el retraso de la progresión de la ERC, es importante identificar los factores de riesgo asociados y tratarlos en la medida de lo posible. Además estos tratamientos de sustitución disminuyen la calidad de vida del paciente.

Una de las etiologías más frecuentes de la enfermedad renal en niños son las malformaciones de las vías urinarias, en este estudio fue la causa más frecuente. Siendo que las malformaciones urinarias son más frecuentes en el sexo masculino, llama la atención que el 60% de las mujeres tuvieran esta etiología. Sin embargo en el estadio 4 se invirtió el porcentaje a favor del sexo masculino. En las niñas la malformación más frecuente fue el reflujo vesicoureteral y en niños las valvas uretrales posteriores. Este comportamiento se podría explicar por el mecanismo de daño menos agresivo en el reflujo vesicoureteral a diferencia de las valvas uretrales posteriores, en el que gran parte del daño es en etapa intrauterina. Por lo tanto si bien hay más niñas con malformación en etapa 3, en la etapa 4 predominan los varones.

Tanto en el proyecto Italkid¹⁵ como en el proyecto REPIR II⁷, ambos estudiaron pacientes pediátricos desde el estadio 2 al 5, reportaron como etiología más común las malformaciones de las vías urinarias en el 53.6 y 59% respectivamente. En el *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)*²³, que reúne información de la población pediátrica de Estados Unidos, México y Canadá, con ERC en estadio 3 al 5 también reportó a las uropatías como principal causa de enfermedad renal crónica (48%).

Sin embargo, es importante mencionar que en nuestra unidad, en la población en estadio 5 en terapia dialítica, disminuye el porcentaje de pacientes con malformaciones de las vías urinarias (35%). Otra causa importante de insuficiencia renal crónica son las glomerulopatías. Por su mecanismo de daño pueden producir un deterioro más rápido de la filtración glomerular y en los casos severos muchos llegan a la unidad ya en estadio 5. En cambio los pacientes con malformaciones de las vías urinarias cursan con deterioro más lento de la función renal residual del paciente, por ser el mecanismo el daño tubulointersticial.

Piedrahita Echeverry y cols³⁸ en el 2011, realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal con pacientes pediátricos que acudieron a la consulta externa de un hospital en Medellín, definieron insuficiencia renal crónica a todo paciente con aumento del nivel de creatinina por encima del rango normal para la edad, que no disminuyó durante el seguimiento. Participaron 367 pacientes con una media de edad de 6 años, de los cuales 54.2% eran hombres y 45.8% mujeres. Las malformaciones de vías urinarias ocuparon el primer lugar como etiología (78.5%). Cerqueira y cols en

2014, en una cohorte retrospectiva, incluyeron 147 pacientes, con ERC en estadios 2-4 y un seguimiento de 6 meses, donde un 55.78% de su población eran hombres y la etiología más común de ERC fueron las uropatías (60%). Escalante y cols.³⁹ en el 2014 en esta unidad, también reportó a las uropatías (50%) como el primer lugar de etiología de ERC.

La mediana de la Tasa de filtrado glomerular (TFG) encontrada al inicio de nuestro estudio fue de 31.7ml/min/1.73m², siendo menor con respecto al proyecto Italkid (41.7ml/min/1.73 m²) y proyecto REPIR II (39.5ml/min/1.73 m²). Lo anterior podría explicarse ya que estos 2 últimos estudios incluyen pacientes desde el estadio 2 al 5 sin terapia de sustitución renal.

En nuestro estudio se calculó una mediana de pérdida de TFG de 6.6ml/min/1.73 m² por año en el estadio 3. Si consideramos que estos pacientes iniciaron con una mediana de TFG de 42.ml/min/1.73, entonces podrían requerir terapia de sustitución renal en aproximadamente 3 años. En los pacientes en estadio 4 que tuvieron una mediana de TFG inicial de 18ml/min/1.73m², se calculó una velocidad de progresión de daño renal de 2.8ml/min/1.73m² por año y considerando que la mayor parte de los pacientes ingresan a diálisis con una TFG menor a 10ml/min/1.73, se espera que este grupo se encuentre en terapia de sustitución renal en 3 años. Esto último es consistente con el estudio previo realizado en esta unidad por Escalante y cols, que concluyó que a los 3 años, los pacientes incluidos estarían en terapia de sustitución.

La proteinuria es uno de los principales factores asociados a la progresión del daño renal, condicionando inflamación intersticial y fibrosis. Se podría esperar por ser la proteinuria un marcador de daño renal, conforme progresa la enfermedad incrementa el número de pacientes con proteinuria nefrótica. Ardissino y cols,¹⁵ en el 2004 demostraron una asociación entre la progresión de la ERC y proteinuria, donde se correlacionó la proteinuria inicial, como un factor predictivo de daño renal. En nuestro estudio, en el grupo que progresó, cursaba con mayor proporción con respecto con el que no progresó.

La hipertensión arterial como factor asociado a la progresión del daño renal, ya que condiciona un aumento en la presión intraglomerular que conduce hipertrofia glomerular y daño. En nuestra población, en el grupo que no progresó el número de pacientes con hipertensión arterial tanto sistólica como diastólica era mayor con respecto al grupo que presentó progresión. Este resultado es diferente a lo encontrado en el NAPRTCS²³, donde participaron 3834 pacientes, de 2 a 17 años de edad, con una TFG menor a 75ml/min/1.73m². Se identificó que el 48% de los pacientes eran hipertensos al inicio del estudio. Además de diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes hipertensos y normotensos (58% vs 49%, respectivamente p<0.0001) con una TFG entre 50-75ml/min/1.73m², (p<0.0001). Sin embargo, para nuestro estudio no fue posible asociar la proporción final, debido al tamaño de muestra.

En el estudio ESCAPE²², se incluyeron 385 pacientes con edad entre 3 a 18 años con ERC (TFG entre 15 a 80 ml/min/1.73), evaluaron el efecto renoprotector del control de la presión arterial, en niños que recibían una dosis fija de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, estos pacientes recibieron ramipril y se asignaron de manera aleatoria 2 grupos: uno con control intensivo de la presión arterial (cifras por debajo de percentil 50) y el otro grupo con control convencional de la presión arterial (cifras entre la percentil 50 y 95). El seguimiento fue por 5 años y se consideró deterioro a la pérdida del 50% de la función renal o el inicio de terapia sustitutiva como la variable de desenlace. Al comparar ambos grupos, se encontró que los que tuvieron tratamiento intensivo de la presión arterial evolucionaron con menor frecuencia ($p < 0.05$) a la variable de desenlace (29.9 % vs. 41.7%). En nuestro estudio sólo se clasificaron a los pacientes, según se situaran arriba o abajo del percentil 90, sin poder establecer la presencia de un control intensivo de la presión arterial.

La dislipidemia condiciona daño endotelial capilar en células mesangiales y podocitos. En pacientes con enfermedad renal crónica, el patrón lipídico típico consiste en elevación de triglicéridos (TG) y descenso de la HDL-colesterol, sobre todo a partir del estadio 3. Estudios experimentales han demostrado que la dislipidemia condiciona el desarrollo de proteinuria y daño glomerular progresivo, sin la presencia de cambios hemodinámicos. En nuestro estudio hubo mayor frecuencia de hipertrigliceridemia en los pacientes en estadio 4 en comparación del estadio 3 (40% vs 30%), lo que es consistente con la hipótesis de que a mayor daño renal hay mas hiperlipidemia. En el seguimiento la proporción en ambos grupos diferenciados según la progresión no hubo diferencia.

Saland y cols⁴⁰ en el 2009, en el estudio *CKiD*, estudiaron la dislipidemia en niños con enfermedad renal crónica, incluyeron 391 menores de 16 años. Mostró alta prevalencia de hipertrigliceridemia en 126 pacientes, con una mediana 106mg/dl, aumento de colesterol no HDL en 62 y reducción de HDL en 83. La disminución de la tasa de filtrado glomerular se relacionó con el aumento de los niveles de triglicéridos en un 8% en promedio (95%IC: 5%, 11%) por cada 10 ml/min/1.73m² por disminución de la tasa de filtración glomerular. Corroboraron que la hipertrigliceridemia se asocia a la disminución del filtrado glomerular. Para nuestro estudio no fue posible demostrarlo, debido al tamaño de muestra. Sin embargo, la mediana de triglicéridos en el grupo que presentó progresión fue mayor a lo reportado.

Con respecto al colesterol en nuestro estudio se observó que existió asociación de la progresión con cifras altas de colesterol al inicio del estudio ($p=0.03$), además de incremento en la frecuencia tanto en el grupo que progresó como el que no, sin embargo la proporción fue mayor la hipercolesterolemia en el grupo que progreso al inicio. Al respecto Holl R y cols²⁷, en el 2011, realizaron un estudio 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. La hipercolesterolemia aislada inducida por dieta se asocia en diferentes modelos experimentales a daño glomerular del tipo de la glomerulosclerosis focal y segmentaria e insuficiencia renal progresiva.

La anemia se ha relacionado con hipoxia celular, incrementa el estrés oxidativo, influyendo en el deterioro de la función renal; además de la sintomatología propia de cualquier anemia crónica, repercute en las funciones cognitivas y especialmente en el sistema cardiovascular, sobre todo contribuye al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. En nuestro estudio el 25% de los pacientes cursaron con anemia al inicio, teniendo una proporción similar en ambos grupos. Esto difiere con lo reportado en estudio NAPRTCS²³, donde la prevalencia de anemia en niños fue de 73% en estadio 3, 87% en la etapa 4 y más del 93% en la etapa 5. En REPIR II⁷, se reportó un 30% de pacientes con anemia, así a medida que progresaba la enfermedad aumentaba el porcentaje de anémicos siendo del 14, del 33, del 58 y del 54%, en los estadios 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Esto es esperado ya que a medida que avanza la enfermedad renal, disminuye la masa renal y con ello la producción de eritropoyetina.

La acidosis metabólica activa la vía ubiquitina-proteasoma, lo que aumenta la degradación de aminoácidos y produce un incremento de excreción de amonio, que tiene efecto nocivo túbulo-intersticial, activando el complemento y causando inflamación, lesión y fibrosis. De Brito-Ashurst y cols⁴¹, en 2009 realizaron un estudio unicéntrico, prospectivo, controlado, en población adulta con 134 pacientes, cuya TFG fue 15 a 30ml/min/1.73, con un periodo de seguimiento de 12 meses, dividiéndose en 2 grupos, con y sin bicarbonato oral. Reportaron que la disminución de la tasa de filtrado glomerular era menor en el grupo que utilizó bicarbonato vía oral versus el que no (1.88 vs 5.93 ml/min/1.73m²), disminuyendo la progresión del daño renal. En cambio, Jara y cols⁴⁴, en un estudio en ratas con dieta rica en fósforo y observaron que la acidosis metabólica era beneficiosa, ya que prevenía el depósito de fosfato cálcico en el riñón. Por eso es controvertida, la posible participación de la acidosis metabólica como factor asociado a la progresión del daño renal. En nuestro estudio, las medianas de niveles séricos de bicarbonato fueron normales (22.3-23.3), pero al describir el mismo como acidosis metabólica, se apreció que un 30-35% de los pacientes la presentaba al inicio, la proporción de pacientes con acidosis metabólica en un inicio era 2 veces mayor en el grupo que no progresó.

La hiperfosfatemia como factor asociado a la progresión del daño renal, no sólo induce la forma más severa de hiperparatiroidismo secundario, sino que también está relacionado con otros efectos extraóseos que pueden asociarse al aumento de mortalidad. En la población general, se ha descrito incluso que los niveles de fósforo en el cuartil alto de la normalidad se asocia de manera independiente a la presencia de microalbuminuria y con ello posible daño glomerular.³⁴ En nuestro estudio se identificaron medianas con valores normales de fósforo sérico al inicio, clasificándose con hiperfosfatemia aproximadamente un 10% de la población estudiada, al comparar los grupos con progresión o no, no existió diferencia en las proporciones y no se determinó la asociación con el deterioro, por el tamaño de muestra limitada.

La obesidad está relacionada con la aparición temprana de glomerulomegalia, alteraciones hemodinámicas del riñón hiperfiltrante y aumento de la albuminuria, manifestaciones relacionadas con el tiempo de evolución y grado de severidad, pero reversibles con una pérdida de peso. La tasa más elevada de niños con enfermedades crónicas del riñón responde a un índice más alto de obesidad infantil, además la asociación entre obesidad y proteinuria, por glomeruloesclerosis focal segmentaria en adolescentes, que podría dar lugar a importantes secuelas renales.⁴⁵ Cao y cols⁴⁶ en el 2015, estudiaron a 6852 pacientes de 20 a 79 años, para identificar si la coexistencia de síndrome metabólico es una condición necesaria para desarrollar ERC en pacientes con sobrepeso y obesidad. En el seguimiento de 5 años, 776 pacientes desarrollaron ERC (TFG menor a 60ml/min/1.73). El riesgo de ERC, ajustado a proporciones de riesgo multivariable para peso normal en personas sin síndrome metabólico vs en sobrepeso fue de 1,31 (95% CI, 0,89 a 1,92) y para obesos fue de 2,39 (IC del 95%, 1.27- 4,52), siendo más alto en los pacientes con síndrome metabólico con peso normal de 1,54 (IC 95%, 1,18-3,95), 2,06 (95% CI, 1,27 a 3,36) en sobrepeso, y CI 2,77 (95%,1,42 a 4,31) en los individuos obesos con síndrome metabólico. Lo que sugiere que el sobrepeso y la obesidad, por si solos son factores de riesgo para enfermedad renal crónica, independiente de la presencia o no de síndrome metabólico. En nuestro estudio, 10% de los pacientes eran obesos al inicio, al comparar las proporciones al inicio del estudio, se identificó mayor proporción en el grupo que progresó.

CONCLUSIONES.

- Durante el primer año de seguimiento se observó que aproximadamente el 50% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad renal.
- Los pacientes en estadio 3 tienen una velocidad mayor de deterioro de progresión de la enfermedad renal en comparación con los que se encuentran en el estadio 4 (6.6ml/min/1.73m² vs 2.8ml/min/1.73m²).
- Entre los factores de progresión renal que se estudiaron el único factor que se relacionó con la progresión fue la hipercolesterolemia al inicio del seguimiento.
- Es posible que el tratamiento dirigido a los diferentes factores relacionados con la progresión este relacionado con la falta de asociación de otros factores.

RECOMENDACIONES

Las fortalezas de nuestra investigación, radican en el seguimiento de 8 meses de este grupo de pacientes, con el fin identificar y verificar si las modificaciones realizadas en el seguimiento promueven un cambio favorable en el curso de la enfermedad renal. Es importante mencionar que identificar y corregir dichos factores de riesgo no solo enlentecerá la velocidad de progresión de la enfermedad renal, sino que también disminuirá el riesgo cardiovascular. Además es importante mencionar que la inclusión de pacientes en clínica de prediálisis en nuestro servicio, ha mejorado la supervivencia renal de los mismos, ya que presentaron una velocidad de progresión menor con respecto a los pacientes en estadio 3, lo que sugiere que dichos pacientes en estadio 3 deberán tener un seguimiento más estrecho.

Entre las debilidades del estudio, además de que contamos con un reducido número de pacientes en seguimiento, no tomó en cuenta la periodicidad del seguimiento del paciente según su estadio, lo que pudo haber influido en la velocidad de progresión de la enfermedad renal, así como el poder identificar oportunamente las alteraciones que pudieran favorecer la progresión de la enfermedad renal. El tiempo de seguimiento fue limitado por lo que se sugiere, establecer la periodicidad de la evaluación a por lo menos cada 3 meses y periodo de seguimiento a 24 meses tomando en cuenta la velocidad de progresión renal global, así como realizar el seguimiento por lo menos con: recolección adecuada de orina de 24h, biometría hemática, cinética de hierro, química sanguínea que incluya urea, creatinina, ácido úrico, fósforo sérico, calcio sérico, parathormona, gasometría venosa, colesterol, triglicéridos y perfil de lípidos, con el objetivo para identificar y comparar la coexistencia de distintas alteraciones que favorezcan la progresión del daño renal.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Carta de asentimiento

El (la) que suscribe paciente _____ con número de seguridad social _____, asiento participar en el protocolo de estudio titulado: "FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESION DEL DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ESTADIOS 3 Y 4 EN UN PERIODO DE SEGUIMIENTO MINIMO DE 6 MESES", aprobado por el Comité de Investigación de dicho hospital con el número de registro 2013-3603-64. Me han informado sobre la participación en dicho protocolo que consta de:

1. Permitir acceso a mi historial clínico, terapéutico y exámenes de laboratorio

Entre los beneficios que recibiré de la participación de este estudio se incluyen:

1. identificar factores de riesgo que pudieran ser modificables para disminuir la velocidad de progresión del daño renal.

Se hace énfasis que la participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recabe será estrictamente confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. En cuanto a los riesgos potenciales resultado de permitir este estudio, no existen.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

(en letras de imprenta)

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

(en letras de imprenta)

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

(en letras de imprenta)

Investigador: Alma Rebeca Mota Nova. Tel para localizar: 5513927431

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Consentimiento Informado

El (la) que suscribe: _____ padre o madre del paciente _____ con número de seguridad social _____, acepto participar en el protocolo de estudio titulado: "FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESION DEL DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ESTADIOS 3 Y 4 EN UN PERIODO DE SEGUIMIENTO MINIMO DE 6 MESES", aprobado por el Comité de Investigación de dicho hospital con el número de registro 2013-3603-64. Me han informado sobre la participación en dicho protocolo que consta de:

1. Permitir acceso a la historia clínica de mi hijo y exámenes de laboratorio

Entre los beneficios que recibiré de la participación de este estudio se incluyen:

1. identificar factores de riesgo que pudieran ser modificables para disminuir la velocidad de progresión del daño renal.

Se hace énfasis que la participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recabe será estrictamente confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. En cuanto a los riesgos potenciales resultado de permitir este estudio, no existen.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante la participación él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si en algún momento durante el seguimiento, alguna situación le parece incómoda, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador.

Nombre del padre o madre

Firma del Participante

Fecha

(en letras de imprenta)

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

(en letras de imprenta)

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

(en letras de imprenta)

Investigador: Alma Rebeca Mota Nova. Tel para localizar: 5513927431

Protocolo: "FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESION DEL DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ESTADIOS 3 Y 4 EN UN PERIODO DE SEGUIMIENTO MINIMO DE 6 MESES"

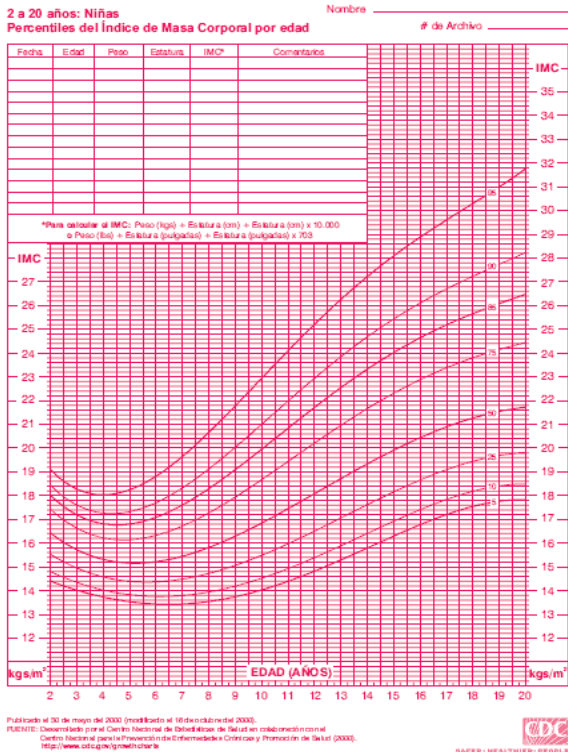
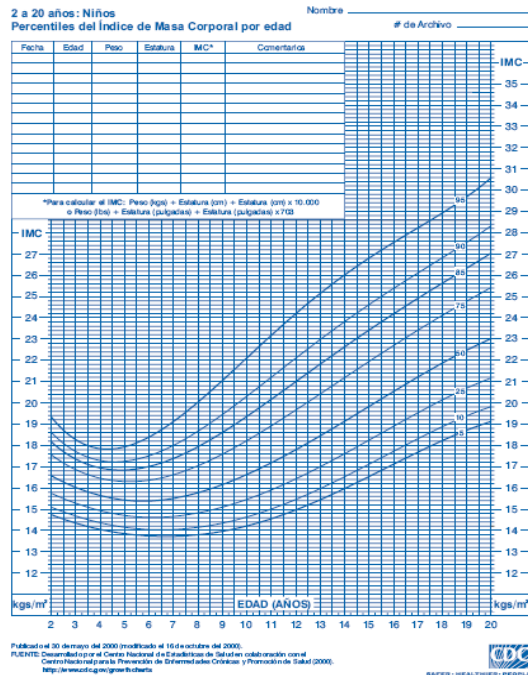
Recolección de Datos

Datos generales																	
Nombre:																	
NSS:																	
Edad (años y meses) / Fecha Nac						Fem			Masc			Num Pac:					
Posible Causa de ERC	Glomerulopatía adquirida									Diagnóstico de ERC/ Fecha							
	Glomerulopatía hereditaria									CrS al momento del Dx							
	Uropatía									Cistatina							
	Malformación quística									Depuracion de Creatinina							
	Malformación hereditaria									Otro:							
	Neoplasia																
	Otra causa																

Fecha	Peso	Talla	IMC	CrS (mg/dl)	TFG Schwartz	Dep Creat	Cistatina C	TAS	TAD	HB	Colesterol LDL/HDL	TGC	Proteinuria	Fosf	BiNa	CaxP	PTH	Albumina	
Observaciones: que se trata / con que se trata/ es adecuado / se cambio/																			
Observaciones: que se trata / con que se trata/ es adecuado / se cambio/																			

Fecha	Peso	Talla	IMC	CrS (mg/dl)	TFG Schwartz	Dep Creat	Cistatina C	TAS	TAD	HB	Colesterol	TGC	Proteinuria	Fosf	Bina	CaxP	PTH	Albumina	
Observaciones: que se trata / con que se trata/ es adecuado / se cambio/																			
Fecha	Peso	Talla	IMC	CrS (mg/dl)	TFG Schwartz	Dep Creat	Cistatina C	TAS	TAD	HB	Colesterol	TGC	Proteinuria	Fosf	Bina	CaxP	PTH	Albumina	
Observaciones: que se trata / con que se trata/ es adecuado / se cambio/																			
Fecha	Peso	Talla	IMC	CrS (mg/dl)	TFG Schwartz	Dep Creat	Cistatina C	TAS	TAD	HB	Colesterol	TGC	Proteinuria	Fosf	Bina	CaxP	PTH	Albumina	
Observaciones: que se trata / con que se trata/ es adecuado / se cambio/																			
Fecha	Peso	Talla	IMC	CrS (mg/dl)	TFG Schwartz	Dep Creat	Cistatina C	TAS	TAD	HB	Colesterol	TGC	Proteinuria	Fosf	Bina	CaxP	PTH	Albumina	

PERCENTILES DE IMC PARA EN NIÑOS Y NIÑAS DE LA CDC



TABLAS DE PERCENTILES PARA LA EDAD Y SEXO

Cuadro 2. Cifras de T/A para niñas por edad y percentil de talla (continúa en la siguiente página)

Edad, y	Percentil de T/A	T/A Sistólica, mmHg								T/A Diastólica, mmHg					
		Percentil de Talla								Percentil de Talla					
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	124	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	87	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93

Cuadro 2. Cifras de T/A para niñas por edad y percentil de talla (continuación)

Edad, y	Percentil de T/A	T/A Sistólica, mmHg							T/A Diastólica, mmHg						
		Percentil de Talla							Percentil de Talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

El percentil 90 está a 1.28 desviaciones estándar (DE), el percentil 95 está a 1.645 DE, y el percentil 99 está a 2.326 DE de la media

Cuadro 3. Cifras de T/A para niños por edad y percentil de talla (continúa en la siguiente página)

Edad, y	Percentil de T/A	T/A Sistólica, mmHg							T/A Diastólica, mmHg						
		Percentil de Talla							Percentil de Talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	108	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	96	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Cuadro 3. Cifras de T/A para niños por edad y percentil de talla (continuación)

Edad, y	Percentil de T/A	T/A Sistólica, mmHg							T/A Diastólica, mmHg						
		Percentil de Talla							Percentil de Talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	128	127	129	131	133	134	135	88	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

El percentil 90 está a 1.28 desviaciones estándar (DE), el percentil 95 está a 1.645 DE, y el percentil 99 está a 2.326 DE de la media

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

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
BOYS				
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
GIRLS				
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 & 3.⁴

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

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

Cronograma de Actividades

	2014						2015										2016			
	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c	En e	Fe b
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	X	X	x																	
REGISTRO DEL PROTOCOLO			x																	
REGISTRO DE PACIENTES				x	X	X	X													
RECOPIACIÓN DE DATOS Y ELABORACIÓN DE BASE DE DATOS								x	X	X	X	X	X	X	X	X				
ANÁLISIS DE DATOS															x	X	x	x		
IMPRESIÓN DE TESIS																				x

BIBLIOGRAFIA.

1. K/DOQUI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *AM J Kidney Dis* 2002; 39; 261-6.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72:247-259
3. Wilde C. Diabetic nephropathy –who cares. *EDTNA ERCA J.* 2004 Jul-Sep; 30(3) 163-5
4. Medeiros M, Muñoz A.R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(4):259-261.
5. Méndez-Durán A, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11
6. Alcazar Arroyo R, et al. Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-Diálisis. Guías SEN. *Nefrología* (2008) Supl. 3, 3-6.
7. 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.
8. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:142-148.
9. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mkinio H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1360-1366
10. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker LG, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
11. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert IA, Hunsicker LG, for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
12. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Kusek JW. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.
13. García de Vinuesa y cols. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. *Prevención secundaria. Nefrología* 2008; 3: 17-21.
14. Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, et al. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *The Lancet*, Volume 349, Issue 9059, Pages 1117 - 1123, 19 April 1997doi:10.1016/S0140-6736(96)09260-4
15. Ardissino G, Testa S, Dacco V, Vigano S, Taioli E, Claris-Appiani A, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data from de ItalKid Pediatrics 2013; 111:e382
16. 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
17. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538.
18. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C y cols. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737-1745
19. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:960-6.
20. Cases AA, Goicoechea DMy Álvaro M. Hipertensión arterial y dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). *Antiagregación. Terapéutica por objetivos. Nefrología* (2008) Supl. 3, 39-48
21. Hadstein, T. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management, *Pediatr Nephrol* 2008; 23:363–371.
22. Schaefer F, Mehls O. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639 – 50
23. 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
- 24.

25. Sandhu S, Wiebe N, Fried L, Tonelli M. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–16
26. 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
27. 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
28. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 47 (5) Suppl.3, 2006.
29. Staples A, Wong C. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 161–169.
30. 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
31. Susan, L. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:265 –71
32. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-18.
33. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010;(117):S10-S21.
34. 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.
35. Lloret J, Bover J, DaSilva I, et al. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(2):2-10 doi:10.3265/ NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Mar.11984.
36. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2012; 12:2167-7.
37. D'Achiardi Rey R., Vargas J.G., Echeverri J.E., et al. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Rev. Fac. Med. Volumen 19 • No. 2 - Julio - Diciembre de 2011. Pags 226-231.*
38. Piedrahita Echeverry, Vilma María, Flórez, Jesús Antonio, Martínez Salas, José, Prada Meza, María Claudia, Vanegas Ruiz, Juan José, Vélez Echeverry, Catalina, Serna Higueta, Lina María, Serrano Gayubo, Ana Katherina, Cornejo Ochoa, José William, Causas de enfermedad renal crónica en niños atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, entre 1960 y 2010 [en línea] 2011, 24 (Octubre-Diciembre) : [Fecha de consulta: 23 de enero de 2016] Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180522525001>> ISSN 0121-0793
39. Escalante Rodríguez y cols. Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4. Tesis de grado. 2014.
40. JM Saland et al.: Dyslipidemia in children with CKD. *Kidney International* (2010) 78, 1154–1163.
41. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2075-84.
42. Mitch WE. Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997;29:16-8.
43. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76:667-75
44. Jara A, Chacón C, Ibaceta M, Valdivieso A, Felsenfeld AJ. Effect of ammonium chloride and dietary phosphorous in the azotemic rat: Part II-Kidney hypertrophy and calcium deposition. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1993-8.
45. Gunta S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1949-56.
46. Cao et al. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort *BMC Nephrology* (2015) 16:85
47. Warady et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015; June 2015. Volume 65, Issue 6, Pages 878–888.
48. Ventura, J. Riesgo cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 143-157.