



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA
ESTADIOS 2 A 4 EN POBLACION PEDIATRICA A UN AÑO DE SEGUIMIENTO Y
LOS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:
LOURDES COINTA VADILLO SAENZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DRA CLAUDA DEL CARMEN ZEPEDA MARTINEZ
DRA JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD, MX FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

RESUMEN	3
MARCO TEÓRICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
CALCULO DE LA MUESTRA.....	20
VARIABLES	21
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

MARCO TEORICO: La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración funcional o estructural del riñón que se desarrolla de forma silenciosa, progresiva e irreversible. En niños se asocia a severas complicaciones a corto, mediano y largo plazo. En las primeras etapas de la ERC en pediatría la velocidad de progresión sigue siendo limitada. En América del Norte se realizó el Estudio de la ERC en niños (the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study) encontrando una aceleración en la disminución de la TFG de 5ml/min/1.73m² por año; mientras que, en nuestro país, en un estudio realizado en 2014, se encontró una mediana de deterioro de la función renal anual de 6ml/min/1.73. Factores como la anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hipertensión arterial (HTA), proteinuria, obesidad, e infección de vías urinarias han sido reportados como asociados a la progresión de la ERC en niños, siendo la HTA y la proteinuria los factores de riesgo independientes más importantes. En la etiología de la ERC las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT) el 60% en lactantes, mientras que en escolares y adolescentes predomina enfermedad glomerular. Se ha demostrado mayor descenso de la tasa de filtrado glomerular anual en enfermedad glomerular comparado con otras etiologías (4.3 vs 1.5 ml/min/1.73m²).

OBJETIVO: Describir la velocidad de progresión del deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica estadios 2 a 4 en población pediátrica a un año de seguimiento.

MATERIAL Y METODOS: Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, en que se incluyeron niños de 2 a 16 años con diagnóstico de ERC estadios 2 a 4 atendidos en la consulta externa de nefrología pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De la base de datos de pacientes con ERC estadio 2 a 4. Con estos datos, se dividieron a los pacientes en 2 grupos, con y sin deterioro del filtrado glomerular a un año de seguimiento. Se calculó la velocidad de progresión de enfermedad renal y se describieron los factores de riesgo presentes al momento del diagnóstico.

ANALISIS ESTADISTICO: Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes, las cuantitativas con medianas y valores mínimo y máximo. Para calcular la diferencia de variables cuantitativas entre ambos grupos, se aplicó U de Mann Whitney y para variables cualitativas Chi² o exacta de Fisher. Para el OR de las variables y control de las variables de confusión se realizó una regresión logística múltiple.

RESULTADO: Se incluyeron 70 pacientes con ERC estadios 2, 3 y 4; la mediana de edad fue 133 meses, masculinos 58.6%. La etiología principal fue CAKUT con 48.6% (reflujo vesicoureteral 41.2%). De 70 pacientes, el 17.2% presentaron una glomerulopatía como etiología de la ERC. A un año de seguimiento, el 70% presentaron deterioro de la función renal, con velocidad de progresión anual de -8ml/min/1.73m² en promedio. El 100% de los pacientes con ERC secundaria a glomerulopatía y enfermedad vascular presentaron deterioro de la función renal. Los factores relacionados al deterioro de la función renal fueron la proteinuria (p=0.006) y la hiperfosfatemia (p=0.001)

CONCLUSIÓN: La mediana de la velocidad de progresión anual de la TFG fue de -8ml/min/1.73m² para ERC estadios 2 a 4; siendo mayor la velocidad para estadio 2 con -11.5ml/min/1.73m² vs estadio 3 con -8ml/min/1.73m² y estadio 4 con -6ml/min/1.73m². Los factores de riesgo asociados a la disminución de la TFG a un año de seguimiento en pacientes pediátricos con ERC estadio 2 a 4 fueron proteinuria e hiperfosfatemia.

MARCO TEORICO

La insuficiencia renal crónica es el resultado del deterioro progresivo e irreversible de la función renal, que genera incapacidad del riñón para remover los productos de desecho y mantener el equilibrio ácido-base, de líquidos y electrolitos. (1)

Es conocido que la progresión de la ERC es en parte, debido a un mecanismo común final de hipertensión intraglomerular e hipertrofia glomerular. El incremento de la presión intraglomerular resulta de la hipertensión arterial o por procesos específicos vía glomerular, que contribuyen al incremento de la filtración en la función residual de las nefronas y a un incremento del tamaño del glomérulo. Con el tiempo, el incremento de la ultrafiltración y la presión transglomerular llevan al daño glomerular y la fuga de proteínas resultando en inflamación intersticial y fibrosis.

Una reducción de la tasa de filtrado glomerular implica la disminución en el número de nefronas funcionales debido a lesión o enfermedad subyacente, que puede o no ser reversible. La enfermedad renal crónica en niños se asocia a severas complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

DEFINICION

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración funcional o estructural del riñón que se desarrolla de forma silenciosa, progresiva e irreversible. (2)

La definición de enfermedad renal crónica ha evolucionado para describir la lesión renal como un continuo que describe la gran variedad de lesiones renales causadas por una gran cantidad de trastornos. (3)

En pediatría, la Guía de Práctica Clínica para la Evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) la definen como el cumplimiento de uno de los siguientes criterios clínicos:

- 1.- Tasa de filtrado glomerular menor 60ml/min/1.73m² por más de 3 meses con implicaciones para la salud, independientemente de si otros marcadores de ERC están presentes
- 2.- Tasa de filtrado glomerular mayor 60ml/min/1.73m² acompañado de evidencia de daño estructural u otros marcadores de anormalidades en la función renal incluyendo proteinuria, albuminuria, lesión tubular renal, o anormalidades patológicas detectadas por histología o inferidas por imagen. Esta categoría incluye el trasplante renal. (3)

CLASIFICACION

Las guías KDIGO 2012 clasifican la severidad de la ERC para pacientes mayores de 2 años de edad en 5 grados o estadios:(4)

Estadio 1: TFG normal ≥ 90 ml/min/1.73m²

Estadio 2: TFG entre 60 - 89 ml/min/1.73m²

Estadio 3a: TFG entre 45 - 59 ml/min/1.73m²

Estadio 3b: TFG entre 30 - 44 ml/min/1.73m²

Estadio 4: TFG entre 15 - 29 ml/min/1.73m²

Estadio 5: TFG <15 ml/min/1.73m²

En niños menores de 2 años no se aplica la clasificación KGIDO 2012 debido a ellos normalmente tienen una TFG menor, incluso ya corregida para su área de superficie corporal. En estos niños, la ERC se diagnosticará cuando el FG esté por debajo de los valores de referencia para la edad. La TFG se estima basándose en los valores séricos de creatinina normales para la edad, un valor entre una o dos desviaciones estándar por debajo de la media es considerado como una reducción moderada de la TFG, valores mayores a dos desviaciones estándar se clasifican como una reducción severa de la TFG (5)

EPIDEMIOLOGIA

Existen escasos datos epidemiológicos sobre la progresión de la ERC en niños. La mayoría de los datos epidemiológicos disponibles provienen de la enfermedad renal en estadio terminal. La información sobre las primeras etapas de la ERC en pediatría sigue siendo limitada. (6)

Los registros europeos muestran incidencias de ERC en alrededor de 10-12 pacientes por millón de población pediátrica (ppmp) y prevalencias alrededor de 59-74 ppmp. El Registro Español Pediátrico de ERC no terminal (REPIR II), que recoge desde 2007 datos de niños <18 años con FG <90 ml/min/1.73, en su análisis de 2011, encontró una prevalencia de 128 ppmp, único estudio que incluye estadios más precoces. (5)

La ERC es más frecuente en varones (63.3% REPOR II). En cuanto a raza, en Norteamérica la incidencia es 2-3 veces mayor en niños de raza afroamericana. (5)

En el ItalKid Project, realizado en 2003, se encontró que la incidencia media anual de ERC en niños y adolescentes fue de 12.1 pacientes nuevos por millón de la población relacionada con la edad y que la probabilidad de supervivencia renal disminuyó bruscamente durante la pubertad y pos pubertad temprana; con una probabilidad de supervivencia renal a los 20 años significativamente diferente, siendo del 63% en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG 51-75 ml/min/1.73m²), 30% en aquellos con insuficiencia renal moderada (TFG 25-50 ml/min/1.73m²) y 3% en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <25 ml/min/1.73m²). El

riesgo de ERC terminal fue del 68% a la edad de 20 años, con una incidencia de Terapia de sustitución renal de 7.3 por año por cada 100 pacientes con ERC. (7)

Aunque se ha establecido que muchos grupos étnicos minoritarios sufren una mayor incidencia de ERC terminal en comparación con los blancos, la evidencia hasta la fecha no muestra diferencias étnicas en las tasas de progresión de la ERC en niños. (6, 8)

ETIOLOGIA

La etiología de la enfermedad renal en los niños difiere a la de los adultos. Las anomalías estructurales son la causa de más de la mitad de los casos de ERC en la infancia.

De acuerdo con la base de datos mayor a 7,000 pacientes de los Ensayos renales Pediátricos Norteamericanos y estudios colaborativos (NAPRTCS North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) las anomalías congénitas están presentes en el 57% de los casos, estas anomalías incluyen uropatía obstructiva (21%), displasia/hipoplasia renal (18%), nefropatía por reflujo vesicoureteral (8%) y enfermedad poliquística renal (4%) mientras la enfermedad glomerular representa el 17% de los pacientes. (9)

Según el Registro Español Pediátrico de ERC no terminal (REPIR II) las anomalías estructurales representan el 57% de los casos de ERC en la infancia, seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9.4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5.1%) (5)

Una distribución similar fue presentada por el estudio ItalKid Project con 1197 pacientes menores de 20 años donde las anomalías congénitas renales y urinarias representaron el 54% y la enfermedad glomerular el 7%. (7)

En 2016, el USRDS (United States Renal Data System) reportó la etiología de ERC en niños con anomalías congénitas del riñón y tracto urinario en 24.4%, enfermedad glomerular primaria 23%, nefropatías hereditarias 14.3%, Nefropatías secundarias a vasculitis 12.4%, nefropatía intersticial 4.2%, secundaria a diabetes 1.4%, complicaciones de trasplante 1.2%, etiología incierta 10.6% (10)

Los trastornos congénitos, incluyendo las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario; así como las nefropatías hereditarias, son responsables de 2/3 de los casos de ERC en países desarrollados, mientras que las causas adquiridas predominan en los países en desarrollo. (6)

En Europa y Estados Unidos, las causas congénitas representan casi el 60% de los casos de ERC en niños. En niños mayores y adolescentes, la enfermedad glomerular predomina como causa adyacente de ERC (9)

Los niños con trastornos congénitos experimentan una progresión de la ERC más lenta que aquellos con enfermedad glomerular, observándose en estadios avanzados una menor proporción de pacientes con trastornos congénitos (hipodisplasia y uropatías) en comparación con estadios menos avanzados de la ERC. Además la tasa de progresión de la ERC suele ser mayor durante la pubertad, potenciada por mecanismos que incluyen una mayor presión arterial, desequilibrio entre la masa residual de nefronas y las exigencias de filtración durante este periodo de cambio rápido en el tamaño del cuerpo y la fisiología alterada (6,11)

ESTUDIOS SOBRE VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS

En América del Norte se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 540 niños, entre 1 a 16 años con ERC, el estudio multice llamado el Estudio de la enfermedad renal crónica en niños (the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study) con el objetivo de identificar factores de riesgo novedosos y tradicionales para la progresión de la ERC encontrando una aceleración en la disminución de la TFG de 5ml/min/1.73m² por año como resultado del incremento en la exposición a factores de riesgo del 10 al 50% (12).

Datos del NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) en más de 4,000 niños con ERC en los estadios 2 a 4 mostraron una tasa de progresión a la ERC terminal del 17% al año y del 39% a los 3 años tras el registro, con un promedio de 4.5 años hasta la ERC terminal. La progresión de la ERC es variable y depende de la enfermedad subyacente, la gravedad de la lesión inicial y la presencia de factores de riesgo que determinan la evolución (13)

Dentro de los factores de riesgo para progresión de la ERC en niños, la etiología de la enfermedad renal representa una variable considerable; pues se ha demostrado que los niños con enfermedad glomerular tienen un descenso anual en la TFG mayor comprado con aquellos sin enfermedad glomerular (4.3 vs 1.5 ml/min/1.73m²) con una reducción de la TFG del 50% en el 41% de los pacientes con glomerulopatía y en el 29% de los pacientes sin glomerulopatía, con los tiempos de seguimiento respectivos de 3.7 y 5.2 años (14)

En 2014, se realizó un estudio a 72 pacientes, menores de 17 años, en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, para determinar los factores asociados en el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4, se encontró que el 63% presentó progresión de la ERC con una mediana de deterioro de la función renal anual de 6ml/min/1.73m², siendo la hiperfosfatemia el factor asociado que demostró mayor significancia estadística. También se describen las uropatías (50%) y glomerulopatías (37%) como las principales etiológicas de enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos en estadios 3 y 4. (15)

FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESION DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN NIÑOS

Se han realizado múltiples estudios multicéntricos y de cohorte pediátricos para la comprensión de los factores de riesgo asociados con las mayores tasas de progresión y han proporcionado información sobre los factores de riesgo potencialmente modificables.

Estudios retrospectivos pediátricos sugieren que muchos factores como la anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia pueden estar asociadas con la tasa de progresión de la ERC, lo que implica medidas potenciales para preservar la función renal. (6)

La hipertensión y la proteinuria son los factores de riesgo independientes más importantes para la progresión de la enfermedad renal crónica tanto en niños como adultos (6,16)

Dos estudios europeos, realizados en Inglaterra y Alemania, han demostrado una relación entre la presencia de proteinuria y presión arterial elevada con la progresión de la ERC en niños (17,18)

En un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando el Registro de Enfermedades Renales Crónicas de los Ensayos Renales y Estudios Cooperativos de América del Norte (NAPRTCS) con 4166 sujetos con ERC entre estadios II a IV se encontró que existen múltiples factores de riesgo asociados con la progresión de la ERC en población pediátrica, siendo significativos en el análisis tanto univariado como multivariado la edad, enfermedad primaria, etapa de la ERC, hematocrito, albúmina, calcio corregido, fósforo y uso de ciertos medicamentos. Entre los factores que pueden ser susceptibles de intervención se encontraron la anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertensión arterial y estatura baja. Sin embargo, dentro de los estudios sobre ERC en niños, relativamente poco se sabe sobre la historia natural en los primeros estadios en esta población. (12,19)

Independientemente de la causa original del daño renal, el inicio de la ERC desencadena una serie de eventos que describen una vía final común de daño renal hasta progresar en la insuficiencia renal terminal y necesidad de terapia de diálisis. Algunos pacientes con ERC tienen una función renal estable durante años, otros declinan rápidamente. La variabilidad en la progresión de la ERC sugiere que factores relevantes pueden influir en el curso de la ERC.

Varios factores de riesgo han sido reportados como asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica en niños, incluyendo enfermedades primarias subyacentes (como enfermedades glomerulares y malformaciones congénitas), hipertensión, proteinuria, anemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipovitaminosis D, dislipidemia, obesidad y el uso de nefrotóxicos, siendo varios de estos factores modificables.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión sistémica causa hipertensión intraglomerular que conduce a hipertrofia glomerular y lesiones. En niños con enfermedad renal crónica, la hiperfiltración glomerular resultante conduce de manera progresiva a nefronas dañadas, con la progresión a insuficiencia renal terminal. (20,21)

Niños y adolescentes con enfermedades crónicas específicas, como enfermedad renal crónica, tienen una mayor prevalencia de Presión Arterial elevada e Hipertensión arterial sistémica. De acuerdo a estudios de ERC en niños, el 37% de los jóvenes con ERC tenían presión sistólica o diastólica elevadas (> percentil 90) y el 14% presentó hipertensión arterial ($\geq$ percentil 95th). (22)

La hipertensión está presente en aproximadamente el 50% de los niños con ERC y la hipertensión enmascarada (presión arterial ambulatoria normal ocasional pero elevada) suele estar presente. (23)

Mitsnefes y col utilizaron la base de datos NAPRTCS, en su evaluación de 3834 pacientes con ERC, encontraron que la hipertensión sistólica era un factor de riesgo independiente significativo para la progresión de la ERC, con un riesgo relativo de 1.2 (24)

El grupo de estudio ESCAPE mostró que el estricto control de la presión arterial bajo el percentil 50th ralentiza la progresión de la ERC pediátrica durante los 5 años de seguimientos, que tanto la presión arterial alta como el aumento de la proteinuria son predictores de progresión de enfermedad renal en niños con ERC. (20)

PROTEINURIA

La proteinuria es un marcador temprano de daño renal, y un importante factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad renal crónica. Es el resultado de alteraciones en la barrera de filtración glomerular, donde defectos primarios o adquiridos en sus componentes resultan en un mayor paso de proteínas hacia el espacio urinario; el resultado es un incremento en la permeabilidad selectiva relacionada, tanto con el tamaño de las moléculas como con cambios en la electronegatividad de la membrana. El incremento en el paso de proteínas se asocia a daño en la célula tubular y a la activación de citocinas que inducen finalmente fibrosis intersticial y progresión de la enfermedad renal. Diversos estudios han demostrado el efecto nocivo que la sobrecarga de proteínas puede tener sobre el intersticio renal, la albúmina y otras proteínas aumentan la expresión de proteínas vasoactivas e inflamatorias como la endotelina 1 y MCP1, que debido a sus propiedades quimiotácticas, su presencia en el intersticio puede provocar la llegada de monocitos, macrófagos y células T, en otras palabras, la proteinuria desencadena la activación de una serie de factores de crecimiento y de citocinas con la subsiguiente inflamación intersticial, contribuyendo de esta forma al deterioro de la enfermedad renal. (21,25)

Existe evidencia confiable que la presencia y gravedad de la proteinuria es predictora de una disminución de la función renal en niños. Incluso en niños con nefropatía no glomerular, la proteinuria se asocia con el descenso de la función renal. (26)

En 2004, el proyecto Italkid informó que una mayor proteinuria basal (Índice Urinario Pr/Crea >0.9mg/mg) se correlacionaba con una disminución más rápida de la función renal en niños con hipodisplasia (17)

En la población pediátrica, la determinación del índice Proteína/creatinina en orina se prefiere sobre la albuminuria; esto debido a que muchos casos de ERC en niños se deben a anomalías renales congénitas, donde las pruebas de albuminuria no detectan los altos niveles de pérdida total de proteínas en orina debido a la proteinuria tubular. (13,27)

En el ensayo ESCAPE, la respuesta antiproteinurica inicial a la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fue predictivo de supervivencia renal (20)

ANEMIA

La anemia, complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC), se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, aumento de la morbimortalidad y en la progresión de la ERC. En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina es menor 11g/dl en niños de 0.5 s 2 años, menor de 11.5g/dl en niños de 5 a 12 años y menor a 12g/dl en niños mayores de entre 12 a 15 años. Para mayores de 15 años se considera anemia una hemoglobina menor 12g/dl en mujeres y menor 13g/dl en hombres. (28,29)

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a ella, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los hematíes acortada o déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros. (30)

La prevalencia de anemia en población pediátrica con ERC depende de la etapa de esta, puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3 de las guías KDIGO); sin embargo, lo más habitual es que aparezca en estadio 4 y que se agrave a medida que progresa la ERC. Wong et al, encontraron una tasa de prevalencia de anemia del 30% en las primeras etapas de ERC (estadios I y II), una tasa de 66% en estadio III y una tasa del 93% para la enfermedad renal en estadios IV y V. (28,31)

La base de datos de ensayos renales pediátricos de América del Norte y estudios de colaboración indican que la prevalencia de anemia es del 19% en estadio II de la ERC, del 31% en estadio III, del 4% en estadio IV y del 68% en estadio terminal. Con una TFG menor 43ml/min/1.73m² hay una disminución estadísticamente significativa de hemoglobina de 0.3g/dl por cada 5ml/min/1.73m² que descienda la TFG; mientras que con una TFG mayor 43ml/min/1.73m², el umbral es menor con 0.1g/dl de HB por cada 5ml/min/1.73m². (21)

Furth et al. en un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en niño es entre 11 y 18 años, se encontró que los pacientes con anemia (hematocrito inferior 33%) tienen un aumento asociado del 52% en el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con el paciente no anémico (HR, 1.52; IC 95%, 1.36 a 1.69) y la anemia se asoció con una disminución acelerada de 8.2ml/min/1.73m² (IC 95%). (32)

En este mismo estudio se observó que la prevalencia de anemia (hematocrito <33%) fue del 21% en pacientes con ERC en estadio II y aumento al 59% en pacientes con ERC en estadio IV. A los 5 años, el 23.2% de las personas con ERC en estadio II al inicio del registro habían progresado, mientras que el 86.4% de las personas con ERC en estadio IV al inicio habían alcanzado el estadio V. Así mismo, el 71% de los pacientes anémicos habían progresado al estadio V a los 5 años, mientras que solo el 41.6% de los pacientes no anémicos habían progresado. (32)

ALTERACION HOMEOSTASIS FOSFORO-CALCIO (HIPERFOSFATEMIA)

EL Nivel elevado de fósforo sérico es un factor de riesgo independiente para una progresión más rápida del deterioro de la función renal, así como una mayor mortalidad en pacientes en estadio renal IV. (33)

La asociación entre la concentración plasmática de fosfato y la disminución de la función renal puede ser explicado fisiopatológicamente por la hipótesis de precipitación-calcificación, donde un alta concentración de fósforo en plasma conduce al depósito de cristales de fosfato cálcico en cualquiera de las mitocondrias celulares tubulares o el intersticio renal, causando daño renal y mitogénesis de fibroblastos, lo que resulta en pérdida progresiva de la función renal. Alternativamente la asociación de fosfato y la disminución de la función renal podría deberse a la incapacidad del metabolismo para adaptarse a los altos niveles de fósforo. (33,34)

La hiperfosfatemia está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con diálisis y en el 8% de los pacientes con estadio 4 (pre diálisis). Además, varios estudios observacionales han demostrado una asociación entre fosfato plasmático y mortalidad en pacientes en diálisis y con aclaramiento de creatinina entre 30-60ml/min. (35)

En un estudio multicéntrico PREPARE, realizado por Voormolen y cols, se identificó la hipocalcemia y la hiperfosfatemia como factores independientes para la progresión renal en

niños con ERC; encontrando también una asociación entre la hiperfosfatemia y una disminución más rápida de la función renal, así como la mortalidad, en la población infantil con ERC en estadios prediálisis. (33)

Un estudio de cohorte retrospectivo, con 4166 pacientes pediátricos con ERC estadios II a IV, utilizando la base de datos de ERC de ensayos renales pediátricos y estudios cooperativos de América del Norte (NAPRTCS), encontró que a diferencia de pacientes con un calcio sérico normal en el momento del registro, aquellos con hipocalcemia tienen un riesgo 29% mayor de progresión renal independiente de otros factores (HR 1.29, IC 95%, 1.06 A 1.58). Además aquellos con hiperfosfatemia tienen un aumento del 41% en el riesgo de progresión renal en comparación con aquellos con fósforo sérico normal (HR 1.41, IC 95%, 1.25 a 1.59) con una mediana de tiempo de progresión de 23.6 meses en comparación con aquellos con fosforo sérico normal, con una mediana de 70.1 meses. (9)

La presencia de concentraciones elevadas de fosforo sérico y producto calcio-fósforo mayores que los objetivos de las guías K/DOQI aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal. (35)

La patogénesis del Trastorno Mineral y Óseo de la ERC, (por sus siglas en inglés *CKD-MBD*, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) término propuesto por el grupo KDIGO en 2005, sobre todo en estadios iniciales, es poco conocida. La disminución de 1,25 OH vitamina D que se detecta ya en estadios iniciales podría deberse, más que a una menor masa renal funcionando, a un aumento de FGF23 que suprimiría la hidroxilación renal. Los niveles bajos de 1,25 OH vitamina D condicionarían un aumento de PTH que, junto con el aumento de FGF23, aumentarían la fosfaturia y compensarían la hipocalcemia producida por la disminución de la absorción intestinal, lo que explicaría por qué en las primeras fases de la ERC podemos encontrar PTH elevada con Ca y P normales. (5)

En el estudio europeo multicéntrico, Comorbilidades Cardiovasculares en niños con Enfermedad Renal Crónica, se encontró que niños en estadios 3 a 4 con niveles normales de vitamina D tuvieron menos proteinuria y una progresión más lenta de la ERC que aquellos con niveles bajos de vitamina D. (36)

OBESIDAD

Se piensa que el daño renal relacionado con la obesidad se debe su estado proinflamatorio, junto con mayores niveles de oxidación y un sistema R-A-A sobreactivado, siendo el tejido adiposo una fuente importante de compuestos proinflamatorios. El daño renal inicia con una fase de hiperfiltración, que inicialmente funciona como una adaptación fisiológica del riñón al aumento de la masa corporal; sin embargo, este estado crónico de hiperfiltración potencia el daño renal progresivo. La hiperlipidemia es común en pacientes con ERC, particularmente

aquellos con síndrome nefrótico. Los niveles elevados de lípidos aceleran el desarrollo de aterosclerosis sistémica, promoviendo la progresión de la ERC. (37)

Hunsicker et al identificaron que la progresión renal estaba asociada con la presión arterial media, los niveles de colesterol HDL y el diagnóstico subyacente. (38)

Si bien, la nefropatía relacionada con la obesidad sigue siendo una enfermedad prácticamente no diagnosticada en niños y adolescentes, se ha informado que los niños obesos tienen riñones más grandes y un aumento del flujo sanguíneo renal que soporta la idea de que la obesidad desencadena cambios en el riñón de inicio temprano en la vida. Hay clara evidencia en adultos que la obesidad se asocia con un aumento del riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad renal; en los niños la evidencia es escasa, se ha reconocido que la obesidad infantil actúa como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad cuando ya existe insuficiencia renal, lo que aumenta el riesgo de muerte entre los niños en estadios avanzados de ERC. (37)

En una clínica de nefrología pediátrica canadiense, un estudio de 20 años, reportó que un aumento del IMC predispone a niños con enfermedades renales a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (39)

INFECCION DE VIAS URINARIAS

La infección del tracto urinario (ITU) se considera un factor, tanto de iniciación como progresión, para la enfermedad renal crónica. La edad al diagnóstico de la primera ITU y la prontitud en el inicio del tratamiento, sumado al número de episodios de pielonefritis aguda, se vislumbran como factores asociados con la ERC. (40)

Aproximadamente entre el 6 y 15% de los pacientes mayores de dos años desarrollarán cicatriz renal tras el primer episodio de IVU febril. Las complicaciones a largo plazo de la cicatrización renal incluyen hipertensión, proteinuria, disminución de la función renal y enfermedad renal crónica. (41)

La edad menor de dos años, el retraso del tratamiento, la ITU recurrente que afecta al parénquima renal, el RVU grado III y la uropatía obstructiva son los factores de mayor riesgo para el desarrollo de cicatriz renal. La nefropatía cicatricial se desarrolla después de una pielonefritis aguda en el 25 y hasta el 57% de los casos y es la causa de entrada en tratamiento sustitutivo del 2 al 20% en niños (42)

ETIOLOGIA RENAL (ENFERMEDAD GLOMERULAR/ ENFERMEDAD NO GLOMERULAR)

Las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (por sus siglas en inglés CAKUT Congenital anomalies of the Kidney and Urinary Tract) y los desórdenes congénitos o

hereditarios son la causa de la mayoría de los casos de ERC en niños, presentan en el 60-70% de los casos. (25,43)

En un análisis retrospectivo y transversal de 92 pacientes con etiología no glomerular de ERC, Litwin encontró que la proteinuria después de 3 años de observación se asocia con ERC progresiva (26).

En un estudio retrospectivo de 176 niños, González Celedón et al, encontró que la proteinuria y la hipertensión contribuyen a un deterioro más rápido de la función renal en niños con ERC secundaria a displasia y CAKUT (11)

Sin, embargo, los niños con trastornos congénitos experimentan una progresión de la ERC más lenta que aquellos con glomerulonefritis, pues se ha demostrado que los niños con enfermedad glomerular tienen un descenso anual en la TFG mayor comprado con aquellos sin enfermedad glomerular (4.3 vs 1.5 ml/min/1.73m²) con una reducción de la TFG del 50% en el 41% de los pacientes con glomerulopatía y en el 29% de los pacientes sin glomerulopatía, con los tiempos de seguimiento respectivos de 3.7 y 5.2 años (13)

Con respecto a los factores de riesgo para progresión renal y la etiología de la misma, los pacientes con enfermedad glomerular tuvieron valores mayores para edad media, creatinina sérica y en orina, índice proteína/creatinina urinario, hipoalbuminemia, presión arterial elevada, dislipidemias y anemia en comparación con los pacientes sin enfermedad glomerular con valores significativamente mayores para género masculino, talla menor 2DS fosfato y prematuridad. (6,13)

ESTUDIOS REALIZADOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

En 2014, se realizó un estudio a 72 pacientes, menores de 17 años, en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, para determinar los factores asociados en el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4, se encontró que el 63% presentó progresión de la ERC con una mediana de deterioro de la función renal anual de 6ml/min/1.73m², siendo la hiperfosfatemia el factor asociado que demostró mayor significancia estadística. También se describen las uropatías (50%) y glomerulopatías (37%) como las principales etiológicas de enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos en estadios 3 y 4. (15)

En 2016 se realizó otro estudio de seguimiento a un año, entre octubre 2014 y octubre 2015, en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en una muestra de 35 pacientes, menores de 16 años 6 meses, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadios 3 y 4. Dentro de las variables estudiadas: índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, niveles séricos de colesterol, triglicéridos, hemoglobina,

bicarbonato sérico, fósforo sérica 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 fueron menores en el estadio 3. También se encontró una progresión de la enfermedad renal crónica en aproximadamente el 50% de los pacientes, con una velocidad de progresión mayor en estadio 3 en comparación con los pacientes en estadio 4 y entre los factores de progresión renal que se estudiaron el único factor que se relacionó con progresión fue la hipercolesterolemia al inicio del seguimiento. (44)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica constituye una de las principales causas de muerte en el mundo, lo que incluye a la población infantil.

Se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes pediátricos con ERC presentaran una disminución de la TFG de 5-6ml/min/1.73m² anual, siendo mayor el descenso en niños con enfermedad glomerular (41%) comparado con aquellos sin enfermedad glomerular (29%), lo que conlleva a una mayor progresión a ERC terminal, ameritando terapia de reemplazo renal, aproximadamente de 17% al año y 39% a los 3 años de seguimiento, siendo hasta del 68% a los 20 años de edad.

La ERC en niños tiene un impacto significativo. La mortalidad que se asocia en niños que reciben terapia de diálisis se estima entre 30 y 150 veces más que en el resto de la población pediátrica general. A diferencia de los adultos que han completado su desarrollo fisiológico y maduración intelectual, los niños se encuentran en etapas formativas de desarrollo, siendo particularmente vulnerables a los efectos adversos de la enfermedad renal crónica.

Así, los niños afectados con ERC representan desafíos únicos para el sistema de salud y sus proveedores, quienes deben tratar no sólo el trastorno renal primario, sino también las múltiples y complejas manifestaciones extrarrenales de la ERC que complican el tratamiento.

JUSTIFICACION

Existe la necesidad de identificar la velocidad de progresión del deterioro de la función renal que presentan los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica desde estadios precoces, así como los factores relacionados a esta progresión, en un país en vías de desarrollo como el nuestro, donde la mayoría de los datos obtenidos abordan pacientes con estadios avanzados o en terapia de sustitución renal, por lo que describir la velocidad de progresión renal en estadios tempranos, pudiendo ser algunos de estos modificables, permitirá un tratamiento oportuno con la finalidad de preservar el mayor tiempo la función renal y retrasar la necesidad de una terapia de reemplazo renal y las comorbilidades que esta implica.

El éxito del tratamiento de la enfermedad renal crónica presupone su identificación temprana. El conocimiento de la etiología, la velocidad de progresión del deterioro renal y la detección precoz de factores de riesgo asociados y modificables, para un adecuado y oportuno inicio de tratamiento, tienen el potencial de mejorar los resultados en pacientes jóvenes, ayudando a disminuir la carga de la enfermedad renal, las complicaciones a corto, mediano y largo plazo, y las comorbilidades múltiples asociadas a la enfermedad que se ven incrementadas con una terapia de reemplazo renal.

Ante esto surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la velocidad de progresión del deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica estadios 2 a 4 en población pediátrica a un año de seguimiento?

¿Cuáles son los factores de riesgo más frecuentes relacionados a la disminución de la TFG a un año de seguimiento en pacientes pediátricos con ERC estadios 2 a 4?

HIPOTESIS

Se esperaba que hasta el 50%^(15,44) de los pacientes pediátricos con ERC estadios 2 a 4 presentaran una disminución de la TFG de 5ml/min/1.73m² o más a un año de seguimiento

OBJETIVOS

1. Determinar la velocidad de progresión del deterioro de la función renal a un año de seguimiento en los pacientes pediátricos con ERC estadios 2 a 4
2. Describir los factores de riesgo más frecuentes relacionados a la disminución de la TFG a un año de seguimiento en los pacientes pediátricos con ERC estadio 2 a 4

MATERIAL Y METODOS

Lugar donde se realizó el estudio:

Servicio de Nefrología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tipo de estudio:

Observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo.

Diseño del estudio: Cohorte

Población de estudio:

Todos los niños de 2 a 16 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadios 2 a 4 atendidos en la consulta externa de nefrología pediátrica de enero del 2014 a diciembre del 2018 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Inicio de la cohorte:

Diagnóstico de ERC realizado por el servicio de nefrología pediátrica

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Sin distingo de sexo
- Edad igual o mayor a 2 años hasta 16 años cumplidos
- Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica
- Que sean pacientes derechohabientes del IMSS con seguimiento en Centro Médico Siglo XXI con al menos 2 visitas de control y un año de seguimiento

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que se encuentren en estadio 5 de enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico o inicien terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) al ingreso.
- Pacientes con trasplante renal previo

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que no cuenten con expediente clínico completo.

CALCULO DE LA MUESTRA

Con base en lo reportado en trabajos de investigación realizados previamente en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en donde solo incluyeron pacientes con estadio 3 y 4 de la ERC ^(15,44), se estimó que hasta el 50% de los pacientes pediátricos con ERC presentarán una disminución de la TFG de 5ml/min/1.73m² a un año de seguimiento. Se calculó el tamaño de muestra a través del programa Epi info para estudios descriptivos, considerando una población finita con una frecuencia del 50%, con un rango de error del 10%, con un intervalo de confianza del 90% ameritando un total de:

68 pacientes

VARIABLES

DEPENDIENTE

- Velocidad de progresión de deterioro de la función renal

INDEPENDIENTES

- Proteinuria
- Hipertensión arterial
- Anemia
- Hiperfosfatemia
- Infección de tracto urinario

DESCRIPTIVAS

- Etiología de la ERC
- Edad
- Grupo etario
- Sexo
- Estadio de la ERC
- Filtrado glomerular
- Estado de nutrición

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE DETERIORO DE LA FUNCION RENAL

Definición operacional: Disminución de la tasa de filtrado glomerular igual o mayor a 5 ml/min/1.73m², medida por formula de Schwartz y/o cistatina C.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- <5ml/min/1.73m²
- ≥5ml/min/1.73m²

PROTEINURIA

Definición operacional: Índice urinario Proteína/creatinina mayor 0.2mg/mg para niños mayores de 2 años. Clasificada como proteinuria significativa ≥0.2mg/mg pero menor 2mg/mg y como proteinuria en rango nefrótico con índice urinario ≥ 2mg/mg

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Normal
- Significativa
- Rango nefrótico

HIPERTENSION ARTERIAL

Definición operacional: Valor de presión arterial sistólica y diastólica mayor a percentil 95th de acuerdo a género, edad y talla para menores de 13 años edad o $\geq 130/80$ mmHg para mayores de 13 años.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición

- Sin hipertensión arterial
- Con Hipertensión arterial

ANEMIA:

Definición operacional: Valor de hemoglobina < 11 g/dl en niños de 2 a 5 años, valor de hemoglobina < 11.5 g/dl en niños de 5 a 12 años, valor de hemoglobina < 12 g/dl en niños entre 12 a 15 años y valor de hemoglobina < 13 g/dl en niños y < 12 g/dl en niñas mayores de 15 años.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Sin anemia
- Con anemia

HIPERFOSFATEMIA

Definición operacional: Valor mayor 6.5 mg/dl para niños entre 2 y 5 años, valor mayor a 5.8 mg/dl para niños entre 6 hasta 12 años y valor de 4.5 mg/dl para niños mayores de 13 años.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Sin hiperfosfatemia
- Con hiperfosfatemia

INFECCION DE TRACTO URINARIO

Definición operacional: Número de episodios de infección de vías urinarias que presenta el paciente, sin anomalías congénitas del riñón y tracto urinario, durante un año. Se considera que una ITU es recurrente si se producen dos o más episodios de Pielonefritis Aguda, un episodio de Pielonefritis aguda y uno o más de cistitis, o tres episodios o más de cistitis durante un año.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Sin ITU
- Con ITU

ETIOLOGIA DE ENFERMEDAD RENAL

Definición operacional: Se registró como etiología el diagnostico establecido por el servicio de Nefrología en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT)
- Glomerulopatía
- Enfermedades vasculares
- Asociado a neoplasia
- Nefropatía cicatrizal/IVU repetición
- Otra causa

EDAD

Definición operacional: Tiempo cronológico de vida cumplido al momento del estudio

Escala de medición: Cuantitativa

Unidades de medición: edad en meses de vida

SEXO

Definición operacional: Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino

Escala de medición: Cuantitativa

Unidad de medición:

- Hombre
- Mujer

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definición operacional: Clasificación de la función renal por la guía de KDIGO 2012 de acuerdo al aclaramiento de creatinina por fórmula de Schwartz y/o cistatina C.

Escala de medición: Cuantitativa

Unidad de medición:

- Estadio I: TFG ≥ 90 ml/min/1.73m²
- Estadio 2: TFG entre 60-89 ml/min/1.73m²
- Estadio 3A: TFG entre 45-59 ml/min/1.73m²
- Estadio 3B: TFG entre 30-44 ml/min/1.73m²
- Estadio 4: TFG entre 15-29 ml/min/1.73m²
- Estadio 5: TFG < 15 ml/min/1.73m²

FILTRADO GLOMERULAR

Definición operacional: Función de acuerdo al aclaramiento de creatinina por fórmula de Schwartz y/o cistatina C.

Escala de medición: Cuantitativa

Unidad de medición: ml/min/1.73m²

ESTADO DE NUTRICION

Definición operacional: En los pacientes mayores de 2 años se calculará el IMC y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente.

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- Desnutrición/ Adecuado
- Sobrepeso/obesidad

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- 1.** De los datos expediente clínico de la consulta externa de nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se identificaron a los pacientes con ERC estadio 2 a 4 atendidos de enero del 2014 a diciembre del 2018.
- 2.** Se tomaron los datos generales de los pacientes, incluyendo la determinación del filtrado glomerular a través de fórmula de Schwartz y/o cistatina C.
- 3.** Tomando en cuenta la medición basal y a un año de seguimiento, se calculó la velocidad de deterioro de la función renal. Se dividieron a los pacientes en 2 grupos, con y sin deterioro del filtrado glomerular a un año de seguimiento.
- 4.** Con los datos obtenidos se identificaron los factores de riesgo (proteinuria, hipertensión arterial, anemia, hiperfosfatemia, obesidad, infección de tracto urinario), así como la etiología de la ERC de los pacientes presentes al momento del diagnóstico de enfermedad renal crónica.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis de datos por medio de estadística analítica, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas se calcularon con medianas y valores mínimo y máximo por tener una distribución diferente a la normal.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos, con y sin deterioro del filtrado glomerular a un año de seguimiento. Para calcular la diferencia de las variables cuantitativas entre los grupos se aplicó la prueba de U de Mann Whitney y para las variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi² o exacta de Fisher.

Para calcular el OR de las variables y control de las variables de confusión se realizó una regresión logística múltiple.

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio es sin riesgo.

Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Sin embargo, se tomaron los datos del expediente clínico y se solicitó aprobación del comité local de Investigación para revisar los expedientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existirá ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, fue un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación es explorar los factores de riesgo para presenciar deterioro de la función renal en pacientes con ERC.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

RESULTADOS

Descripción de la población

De un universo de 128 pacientes con ERC estadios 2 a 4, se excluyeron un total de 58 pacientes: 41 pacientes por encontrarse fuera del rango de edad, 10 por evolución a enfermedad renal crónica terminal y, durante el seguimiento, se eliminaron 7 pacientes por contar con expediente clínico incompleto; finalmente se analizaron un total de 70 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadios 2, 3 y 4.

Tabla 1. Características generales al inicio del seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) incluidas en el estudio.		
		Mediana (mínimo-máximo) n= 70
Edad (meses)		133 (46-192)
Sexo Masculino*		41 (58.6)
Sexo Femenino*		29 (41.4)
Peso (kilogramos)		26.7(8.9- 62.4)
Talla (centímetros)		127 (78-172)
Z score IMC		-0.03 (-3.26 – +2.46)
Estado de nutrición*	Desnutrición/ Adecuado	60 (85.7)
	Sobrepeso/obesidad	10 (14.3)
Edad al diagnóstico de la ERC (meses)		44 (1-180)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)		5 (1 - 15)
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73)		42 (16-89)
Estadio de la ERC*	2	26 (37.1)
	3	20 (28.6)
	4	24 (34.3)
Etiología de la ERC*	CAKUT	34 (48.6)
	Glomerulopatía	12 (17.1)
	Enf. Vasculares	2 (2.9)
	Neoplasia	8 (11.4)
	Nefropatía cicatrizal/ ITU repetición	9 (12.9)
	Otro	5 (7.1)

*Porcentaje (%)

Se estudiaron pacientes entre 2 y 16 años de edad, de los cuales observamos que la mediana de edad de la población estudiada fue de 133 meses u 11 años, encontrándose que la frecuencia por sexo fue de predominio masculino con un 58.6%. (Tabla 1)

Por otra parte, el Z-score del IMC tuvo una mediana de -0.03, y con respecto al estado de nutrición el 14.3% presentó sobrepeso y obesidad.

La causa principal de ERC de nuestra población fueron las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT) en un 48.6% correspondiente a 34 pacientes. Dentro de este grupo de uropatías, el diagnóstico más frecuente fue el reflujo vesicoureteral con 14 pacientes (41.2%).

La mediana de edad al diagnóstico de enfermedad renal crónica fue a los 44 meses o 3.6 años de edad con un tiempo de evolución de 1 a 15 años. La mediana de la TFG al inicio del estudio fue de 42ml/min/1.73m². Al inicio del estudio la mayoría de los pacientes, el 37.1%, se encontraban en estadio 2. Entre los 20 pacientes con ERC en estadio 3, el 50% corresponde a estadio 3A y el otro 50% a ERC estadio 3B, con 10 pacientes cada grupo. (Tabla 1).

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) incluidos al inicio del estudio	
	Mediana (mínimo-máximo) n=70
Cistatina C (mg/L)	1.74 (0.98 - 4.19)
Creatinina (mg/dl)	1.01 (0.46 - 5)
Proteinuria (mg/m ² /hr)	7.4 (1.41 - 156)
Índice Proteína/ Creatinina (mg/mg)	0.51 (0.10 - 4.76)
Presión arterial sistólica (mmHg)	105 (70-130)
Presión arterial diastólica (mmHg)	65 (48-89)
Hemoglobina (g/dl)	13.5 (7.8-17.1)
Hematocrito (%)	39.9 (22-51)
Fosforo sérico (mg/dl)	5.11 (1.52-6.6)
Infecciones vías urinarias	0 (0-6)

En la tabla 2 se describen de manera cuantitativa los valores de los factores estudiados relacionados con el deterioro de la función renal, donde se puede observar que al inicio del estudio los pacientes presentaban una mediana en la proteinuria de 7.4mg/m²/hr y una mediana en el índice proteína/creatinina de 0.51mg/mg, ambos correspondientes a una proteinuria en rango significativo. (Tabla 2)

Evolución de la ERC a un año de seguimiento

De acuerdo con la etiología de la ERC se dividieron a los pacientes en dos grupos con y sin glomerulopatía, y dentro de cada grupo se dividió por estadios tanto al inicio como al año de seguimiento.

De los 70 pacientes de estudio, se observó que 12 de ellos (17.2%) presentaron una glomerulopatía como etiología de la ERC y 58 pacientes (82.8%) presentaron una etiología diferente. (Tabla 3)

Tabla 3. Descripción del filtrado glomerular a un año de seguimiento en los pacientes pediátricos con ERC incluidos en el estudio						
Estadio de la ERC						
		Con Glomerulopatía		Sin glomerulopatía		
		Inicio	1 año		Inicio	1 año
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²)						
Mediana (mínimo -máximo)						
TOTAL		n=12		n=58		
ESTADIO DE LA ERC	2 (n=5)	79 (66-86)	66 (37-73)	2 (n=21)	77(62-89)	68 (23-81)
	3 (n=5)	55 (37-59)	47(19-48)	3 (n=15)	42 (31-59)	40 (18-58.4)
	4 (n=2)	20 (19-21)	13.5 (13-14)	4 (n=22)	21 (16-27)	17 (8-27)

Dentro del grupo con glomerulopatía se encontró que los estadio 2 y 3 fueron los que presentaron mayor número de pacientes, con 5 cada uno, con medianas de TFG de 79ml/min/1.73 y 55ml/min/1.73m², respectivamente.

En el seguimiento a un año de los pacientes con glomerulopatía se encontró que, de los 5 niños con ERC en estadio 2, tres de ellos se mantuvieron en el mismo estadio, y dos disminuyeron su filtrado glomerular, descendiendo a ERC estadio 3. Dentro del grupo en estadio 3, de los 5 pacientes, 3 se mantuvieron en estadio 3 y 2 de ellos presentaron deterioro de la función renal, con descenso a ERC estadio 4. Los dos pacientes con ERC estadio 4, con mediana de TFG de 20ml/min/1.73m², presentaron deterioro de la función renal y descenso a ERC estadio 5, con una mediana de 13.5ml/min/1.73m². Cabe mencionar que ninguno de ellos ameritó terapia de reemplazo renal en ese momento.

Dentro del grupo de pacientes con ERC secundaria a glomerulopatía, a pesar que tanto en el estadio 2 y 3, el 40% de los pacientes presentaron un descenso de estadio al año de seguimiento; la mediana de la TFG se mantuvo en el mismo estadio dentro de cada grupo. Mientas que en el grupo con ERC estadio 4 ambos pacientes descendieron a estadio 5.

De los 58 pacientes, cuya etiología no corresponde a glomerulopatía, el grupo con más pacientes corresponde a ERC estadio 4 con 22 pacientes (37.9%) seguido del grupo ERC estadio 2 con 21 pacientes (36.2%), con medianas de 21ml/min/1.73m² y 77 ml/min/1.73m², respectivamente.

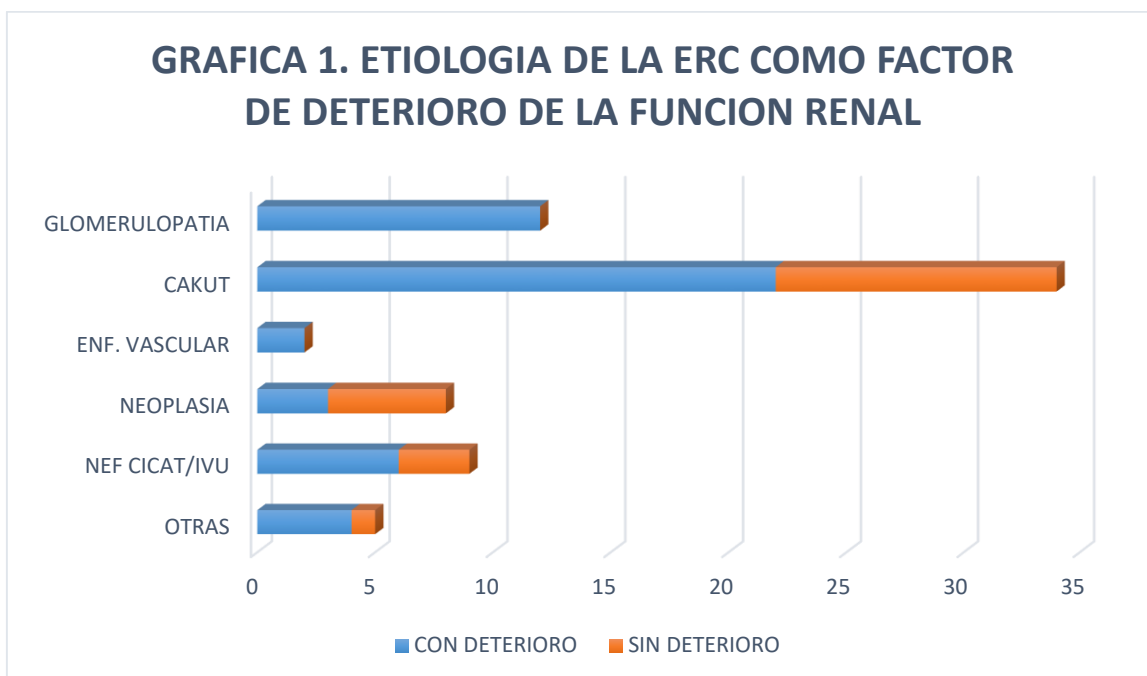
De los 21 pacientes con ERC estadio 2 sin glomerulopatía, trece de ellos se mantuvieron en el mismo estadio 2, siete presentaron deterioro de la función renal con descenso a ERC estadio 3 y sólo uno de ellos descendió a ERC estadio 4. La mediana de TFG al año de seguimiento del grupo ERC estadio 2 fue de 68ml/min/1.73m². Dentro del grupo con ERC estadio 3 (n=15), sólo 3 pacientes presentaron deterioro de la función renal con descenso a estadio 4, mientras que el 80% de los pacientes (n=12) de este grupo se mantuvo en el mismo estadio. De los 22 pacientes con ERC estadio 4, diez de ellos (45.4%) presentaron descenso a ERC estadio 5, mientras que el 54.5% se mantuvo en ERC estadio 4, la mediana de TFG de este grupo se mantuvo en 17ml/min/1.73m², que corresponde a ERC estadio 4, y ningún paciente de este grupo ameritó terapia de sustitución renal en ese momento.

A un año de seguimiento, se observó que el 70% (n=49) de los pacientes en este estudio presentaron deterioro de la función renal, con respecto a la TFG registrada al inicio del estudio. La mediana de velocidad de progresión anual fue de -6ml/min/1.73m² para todos los pacientes y una mediana de progresión anual de -8ml/min/1.73m² para los que progresaron a deterioro de la función renal. La velocidad de progresión fue mayor para el estadio 2 con -11.5ml/min/1.73m², mientras que para los estadios 3 y 4 fueron de -8ml/min/1.73m² y -6ml/min/1.73m² respectivamente. De los 12 pacientes con ERC secundaria a glomerulopatía, el 100% presentó deterioro de la función renal. (Tabla 4)

Al comparar los factores relacionados al deterioro de la función renal entre los grupos, pudimos observar que solamente la proteinuria (p=0.006) y la hiperfosfatemia (p=0.001) fueron los factores que se relacionaron estadísticamente a la progresión. (Tabla 4)

Tabla 4. Comparación de los factores de riesgo relacionados con el deterioro de la función renal a 1 año de seguimiento en los pacientes incluidos				
		Deterioro de la función renal		p
		CON (n=49)	SIN (n=21)	
		n (%)		
Proteinuria		44 (89.8)	14 (66.6)	0.006
Hipertensión arterial sistémica		22 (44.9)	3 (14.3)	0.012
Anemia		16 (32.6)	3 (14.3)	0.096
Hiperfosfatemia		22 (44.9)	1(4.8)	0.001
ITU recurrente		7 (14.3)	7 (33.3)	0.068
Obesidad		9 (18.4)	1 (4.8)	0.129
Glomerulopatía		12 (24.5)	0 (0)	0.013
Etiología	Glomerulopatía (n=12)	12 (24.5)	0 (0)	0.056
	CAKUT (n=34)	22 (44.9)	12 (57.1)	
	Enfermedades vasculares (n=2)	2 (4)	0 (0)	
	Asociado a neoplasias (n=8)	3 (6.1)	5 (23.8)	
	Nefropatía cicatrizal/ IVU (n=9)	6 (12.2)	3 (14.3)	
	Otra causa (n=5)	4 (8.2)	1 (4.8)	
Estadios de la ERC al inicio	2 (n=26)	20 (40.8)	6 (28.6)	0.460
	3 (n=20)	12 (24.5)	8 (38)	
	4 (n=24)	17 (34.7)	7 (33.3)	

Con respecto a la etiología, todos los pacientes con glomerulopatía y enfermedad vascular presentaron deterioro de la función renal a un año de seguimiento. De los 12 pacientes con glomerulopatía (24.5%) el 100% presentó proteinuria, el 66.6% presentó hipertensión arterial sistémica, el 50% hiperfosfatemia y el 25% presentaron anemia y obesidad, ninguno de los 12 pacientes con glomerulopatía tuvo infección del tracto urinario. De los 2 pacientes con enfermedad vascular el 100% presentó proteinuria y el 50% presentaron hipertensión arterial sistémica y anemia, el resto de los factores de riesgo no se observó en este grupo.



Se realizó un análisis multivariado de tipo regresión logística en aquellos pacientes cuya etiología fue diferente a glomerulopatía y enfermedad vascular, encontrando que la proteinuria (OR 15.6; IC 95% 1.42-171.68, $p=0.024$) y la hiperfosfatemia (OR 132.76; IC 95% 4.37-4032.11, $p=0.005$) son factores de riesgo con mayor peso para la progresión. (Tabla 5)

Tabla 5. Regresión logística múltiple para identificar los factores relacionados al deterioro de la función renal en niños con ERC estadio 2, 3, y 4. (n=56)			
	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Proteinuria	15.65	1.42-171.68	0.024
Hipertensión arterial sistémica	2.41	0.31 – 15.47	0.359
Anemia	2.32	0.26 – 20.20	0.445
Hiperfosfatemia	132.76	4.37–4032.11	0.005
ITU recurrente	1.91	0.30 – 11.91	0.485
Obesidad	4.95	0.36 – 66.46	0.227
Estadio de la ERC	0.35	0.12 – 1.03	0.057

DISCUSION

La evolución de los pacientes con enfermedad renal crónica es hacia la pérdida progresiva de la función renal, que con el paso del tiempo requerirá terapia de sustitución renal. La mayoría de los datos epidemiológicos disponibles provienen de la enfermedad renal en estadio terminal, mientras que la información sobre las primeras etapas de la ERC en pediatría, como la velocidad de progresión, sigue siendo limitada.

Uno de los primeros estudios publicados en pacientes pediátricos fue realizado por Wingen et al, en 1997, en el cual estableció un deterioro de 3 o más ml/min/1.73m^2 por año para definir progresión en los pacientes con ERC, refiriéndose un cambio de aproximadamente -5.3 ml/min/1.73m^2 al año en los pacientes con progresión, y relacionándose esta progresión principalmente a factores de proteinuria e hipertensión arterial (45).

En nuestro país, en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se han realizado dos estudios en pacientes pediátricos, menores de 17 años con ERC estadios 3 y 4, para determinar los factores asociados al deterioro de la función renal. En el primer estudio, realizado en 2014, se encontró una mediana de velocidad de progresión anual de -6 ml/min/1.73m^2 entre todos los pacientes y una mediana de progresión anual de -9.36 ml/min/1.73m^2 para los que progresaron a deterioro de la función renal (disminución mayor 3 ml/min/1.73m^2).

En el segundo estudio, realizado en 2016, se encontró que el 54.4% de los pacientes presentó una disminución anual mayor a 3 ml/min/1.73m^2 , siendo mayor la velocidad de progresión en el estadio 3, con una mediana de pérdida de TFG anual de 6.6 ml/min/1.73m^2 . (15,44)

En el presente estudio, el 70% (n=49) de los pacientes presentaron deterioro de la función renal a un año de seguimiento, con respecto a la TFG registrada al inicio del estudio. Se observó una evolución similar, se encontró una mediana anual de progresión de -6 ml/min/1.73m^2 para todos los pacientes y una mediana de progresión anual de -8 ml/min/1.73m^2 para los que progresaron a deterioro de la función renal (disminución mayor 5 ml/min/1.73m^2). Sin embargo, si clasificamos por estadios, la velocidad de progresión fue mayor para el estadio 2 con -11.5 ml/min/1.73m^2 , mientras que para el estadio 3 de -8 ml/min/1.73m^2 y para el estadio 4 de -6 ml/min/1.73m^2 respectivamente, coincidiendo esta velocidad de progresión para los estadios 3 y 4 con los estudios realizados previamente, pues no contamos con estudios de enfermedad renal crónica pediátrica en estadio 2. Considerando esta velocidad de progresión y la mediana de TFG al inicio del estudio de los pacientes que presentaron deterioro de la función renal por estadios, correspondiendo a 77 ml/min/1.73m^2 , 46 ml/min/1.73m^2 y 21 ml/min/1.73m^2 para los estadios 2, 3 y 4 respectivamente, se espera que los pacientes en estadio 2 inicien terapia de sustitución renal en un tiempo aproximado

entre 5 a 6 años, en estadio 3 entre 3-4 años y para los pacientes en estadio 4 entre 1 a 2 años a este grado de deterioro.

Respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica, se han realizado estudios previos como los Ensayos renales Pediátricos Norteamericanos y estudios colaborativos (NAPRTCS North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), donde se reúne información de países como Canadá, Estados Unidos de América y México, con una base de datos mayor a 7,000 pacientes, que reportó como principal etiología las anomalías congénitas (57%), incluyendo uropatía obstructiva (21%), displasia/hipoplasia renal (18%), nefropatía por reflujo vesicoureteral (8%) y enfermedad poliquística renal (4%) seguido de las glomerulopatías (17%) (9). En 2016, el USRDS (United States Renal Data System) reportó la etiología de ERC en niños con anomalías congénitas del riñón y tracto urinario en 24.4% seguido de la enfermedad glomerular primaria en 23%, nefropatías hereditarias 14.3% y Nefropatías secundarias a vasculitis 12.4% (10).

Según el Registro Español Pediátrico de ERC no terminal (REPIR II), las anomalías estructurales representan el 57% de los casos de ERC en la infancia, seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9.4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5.1%), con una mediana de TFG de 39.5ml/min/1.73m² (5). Una distribución similar fue presentada por el estudio Italkid Project con 1197 pacientes menores de 20 años con ERC con una TFG menor 75ml/min/1.73m², con una mediana de TFG de 41.7ml/min/1.73m² al inicio siendo las anomalías congénitas renales y urinarias la principal etiología con un 54% ,seguido de la enfermedad glomerular con un 7% (7).

En el presente estudio, al igual que los tres estudios reportados previamente, la causa principal de ERC de nuestra población fueron las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT) con un 48.6%, y dentro de este grupo de uropatías, el diagnóstico más frecuente fue el reflujo vesicoureteral (41.2%); seguida de la enfermedad glomerular con un 17.2%. Que si bien esta cifra es mayor a la reportada en estudios europeos (Italkid Project y REPIR II), es similar a la reportada en estudios Norteamericanos.

La etiología de la enfermedad renal crónica se ha asociado con el grado de progresión en varios estudios. Los niños con trastornos congénitos y malformaciones del tracto urinario experimentan una progresión de la ERC más lenta que aquellos con enfermedad glomerular, pues en los primeros, el daño principal es a nivel túbulo-intersticial, siendo la progresión más lenta al mantenerse por mayor tiempo la función renal residual. Observándose en estadios avanzados una menor proporción de pacientes con trastornos congénitos (hipodisplasia y uropatías) en comparación con estadios menos avanzados de la ERC. Según datos del proyecto Italkid Pediatrics 2013, se demostró un menor grado de progresión de la ERC en pacientes con uropatías y malformaciones estructurales (7).

En nuestro estudio, de los 22 pacientes con etiología secundaria a anomalías congénitas del riñón y tracto urinario que presentaron deterioro de la función renal, 10 de ellos (45.5%) se encontraban en estadio 2 de la enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico, con una mediana de TFG de 77ml/min/1.73m² y estos mismos 10 pacientes, al año de seguimiento, presentaron una mediana de TFG de 68.5ml/min/1.73m², coincidiendo con la literatura al presentar una progresión más lenta.

En el estudio sobre la enfermedad renal crónica en niños (CKiD), estudio de cohorte observacional multicéntrico prospectivo, realizado en 496 niños y adolescentes con ERC, se demostró que los niños con enfermedad glomerular tienen un descenso anual en la TFG mayor comprado con aquellos sin enfermedad glomerular (4.3 vs 1.5 ml/min/1.73m²) con una reducción de la TFG del 50% en el 41% de los pacientes con glomerulopatía y en el 29% de los pacientes sin glomerulopatía, con los tiempos de seguimiento respectivos de 3.7 y 5.2 años (14).

En nuestro estudio, los pacientes con glomerulopatía y etiología secundaria a enfermedad vascular presentaron un deterioro de la función renal del 100%. Dentro del grupo de pacientes con ERC secundaria a glomerulopatía en estadios 2 y 3, el 40% de los pacientes presentaron un descenso de estadio al año de seguimiento; y en aquellos con ERC estadio 4, el 100% descendieron a estadio 5.

La progresión de la ERC es variable y depende, además de la enfermedad subyacente, de la presencia de factores de riesgo que determinan la evolución. Se han realizado múltiples estudios multicéntricos y de cohorte pediátricos para la comprensión de los factores de riesgo asociados con las mayores tasas de progresión.

Uno de los principales factores asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica es la proteinuria, marcador temprano de daño renal, cuyo aumento causa daño a las células tubulares, lo que lleva a inflamación intersticial y fibrosis.

Existe evidencia confiable que la presencia y gravedad de la proteinuria es predictora de una disminución de la función renal en niños. Incluso en niños con nefropatía no glomerular, la proteinuria se asocia con el descenso de la función renal (26). En 2004, el proyecto Italkid informó que una mayor proteinuria basal (Índice Urinario Pr/Crea >0.9mg/mg) se correlacionaba con una disminución más rápida de la función renal en niños con hipodisplasia (17). En 2004 también, en un estudio realizado por Ardissino et al demostraron una fuerte asociación entre la progresión de la ERC y la proteinuria, encontrando que a mayor proteinuria existe mayor daño renal. (18).

Dentro de los factores asociados a la progresión de la enfermedad renal revisados en nuestro estudio, la proteinuria y la hiperfosfatemia fueron los factores que se relacionaron estadísticamente a la progresión.

De los 49 pacientes que desarrollaron progresión, el 89.8% presentó proteinuria, siendo este factor estadísticamente significativo ($p=0.006$), y se encontró en el 100% de los pacientes con ERC secundaria a enfermedad glomerular y enfermedad vascular. Se demostró que la proteinuria representa un factor de riesgo para el deterioro de la función renal, presentando un OR al compararlo con aquellos pacientes cuya etiología fue diferente a glomerulopatía y enfermedad vascular de 15.6 (IC 95% 1.42-171.68) demostrando una asociación entre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal en pacientes pediátricos.

Al inicio de nuestro estudio los pacientes presentaban una mediana en la proteinuria de 7.4mg/m2/hr y una mediana en el índice proteína/creatinina de 0.51mg/mg, ambos correspondientes a una proteinuria en rango significativo. De los 49 pacientes que desarrollaron progresión, la mediana de proteinuria fue de 17.6mg/m2/hr y la mediana del índice proteína/creatinina de 0.74mg/mg, siendo los valores más elevados, pero también correspondientes a una proteinuria en rango nefrótico. A diferencia de lo observado en los pacientes con etiología secundaria a glomerulopatía donde el 58.3% presentó proteinuria en rango nefrótico, con una mediana de proteinuria 42mg/m2/hr y una mediana de índice proteína/creatinina de 2.4mg/mg. Las patologías con proteinuria nefrótica son las que progresan con mayor rapidez a la enfermedad terminal.

Esta alteración se explica porque la proteinuria, en la mayoría de los casos, es el resultado de alteraciones en la barrera de filtración glomerular, donde defectos primarios o adquiridos en sus componentes resultan en un mayor paso de proteínas hacia el espacio urinario. El resultado es un incremento en la permeabilidad selectiva relacionada, tanto con el tamaño de las moléculas como con cambios en la electronegatividad de la membrana. El incremento en el paso de proteínas se asocia a daño en la célula tubular y a la activación de citocinas que inducen finalmente fibrosis intersticial y progresión de la enfermedad renal.

La hipertensión arterial sistémica es un factor asociado al deterioro de la función renal en pacientes pediátricos, causa hipertensión intraglomerular que conduce a hipertrofia glomerular y de manera progresiva a nefronas dañadas, con la progresión a insuficiencia renal terminal. Mitsniefes y col utilizaron la base de datos NAPRTCS, en su evaluación de 3834 pacientes con ERC encontraron que la hipertensión sistólica era un factor de riesgo independiente significativo para la progresión de la ERC, con un riesgo relativo de 1.2 (24). El grupo de estudio ESCAPE mostró que el estricto control de la presión arterial bajo el percentil 50th ralentiza la progresión de la ERC pediátrica durante los 5 años de seguimientos, que tanto la presión arterial alta como el aumento de la proteinuria son predictores de progresión de enfermedad renal en niños con ERC.(20). En nuestro estudio, 22 pacientes (44.9%)

presentaron hipertensión arterial sistémica dentro del grupo con progresión y 3 (14.3%) en el grupo de no progresión, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.359$). Esta falta de asociación puede deberse a una técnica incorrecta para la medición de la presión arterial, observador-dependiente, o al uso de aparatos electrónicos, en varias ocasiones mal calibrados.

La prevalencia de anemia en población pediátrica con ERC depende de la etapa de esta, puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3 de las guías KDIGO); sin embargo, lo más habitual es que aparezca en estadio 4 y que se agrave a medida que progresa la ERC. Wong et al, encontraron una tasa de prevalencia de anemia del 30% en las primeras etapas de ERC (estadios I y II), una tasa de 66% en estadio III y una tasa del 93% para la enfermedad renal en estadios IV y V. (31). La base de datos de ensayos renales pediátricos de América del Norte y estudios de colaboración indican que la prevalencia de anemia es del 19% en estadio II de la ERC, del 31% en estadio III, del 4% en estadio IV y del 68% en estadio terminal. En otro estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, realizado por Furth et al. en niños entre 11 y 18 años, se observó que la prevalencia de anemia fue del 21% en pacientes con ERC en estadio II y aumento al 59% en pacientes con ERC en estadio IV (32). En el presente estudio, la prevalencia de anemia dentro del grupo con progresión de la enfermedad renal fue de 16 pacientes (32.6%), no siendo estadísticamente significativa ($p=0.096$). Sin embargo, la prevalencia por estadios con el 12.5% en estadio 2, el 31.3% en estadio 3 y el 56.2% en estadio IV, es similar a lo reportado en los estudios presentados, incrementándose la prevalencia de anemia a medida que incrementa el estadio renal.

El nivel elevado de fósforo sérico es un factor de riesgo independiente para una progresión más rápida del deterioro de la función renal. La asociación entre la concentración plasmática de fosfato y la disminución de la función renal puede ser explicado fisiopatológicamente por la hipótesis de precipitación-calcificación, donde un alta concentración de fósforo en plasma conduce al depósito de cristales de fosfato cálcico en cualquiera de las mitocondrias celulares tubulares o el intersticio renal, causando daño renal y mitogénesis de fibroblastos, lo que resulta en pérdida progresiva de la función renal. Además la hiperfosfatemia condiciona un aumento de la presión arterial, circulación hiperdinámica y daño al podocito.

En un estudio multicéntrico PREPARE, realizado por Voormolen y cols., se identificó la hipocalcemia y la hiperfosfatemia como factores independientes para la progresión renal en niños con ERC; encontrando también una asociación entre la hiperfosfatemia y una disminución más rápida de la función renal (33). Otro estudio de cohorte retrospectivo, con 4166 pacientes pediátricos con ERC estadios II a IV, utilizando la base de datos de ERC de ensayos renales pediátricos y estudios cooperativos de América del Norte (NAPRTCS), encontró que aquellos pacientes con hiperfosfatemia tienen un aumento del 41% en el riesgo de progresión renal en comparación con aquellos con fósforo sérico normal (HR 1.41, IC 95%,

1.25 a 1.59) con una mediana de tiempo de progresión de 23.6 meses en comparación con aquellos con fosforo sérico normal, con una mediana de 70.1 meses. (9).

En nuestro estudio, 23 pacientes presentaron hiperfosfatemia, de los cuales 22 de ellos pertenecen al grupo con progresión de la función renal, demostrando una diferencia significativa con respecto al grupo que no presentó progresión ($p=0.001$); en el análisis multivariado la hiperfosfatemia se asoció significativamente como factor de riesgo para progresión de la enfermedad renal (OR 132.76; IC 95% 4.37-4032.11, $p=0.005$).

En el presente estudio no se encontró relación entre la presencia de infecciones del tracto urinario y la progresión de la enfermedad ($p=0.068$). Sin embargo el 12.2% de los pacientes con deterioro de función renal presentaron nefropatía cicatrizal; y, considerando que entre el 6 y 15% de los pacientes mayores de dos años desarrollarán cicatriz renal tras el primer episodio de ITU febril, siendo las complicaciones a largo plazo como hipertensión, proteinuria, disminución de la función renal y enfermedad renal crónica, secundarias a la presencia de nefropatía cicatrizal, debemos considerar a la infección del tracto urinario como un factor asociado a la progresión de la enfermedad renal crónica (41).

Se piensa que el daño renal relacionado con la obesidad se debe su estado proinflamatorio, junto con mayores niveles de oxidación y un sistema renina-angiotensina-aldosterona sobreactivado, siendo el tejido adiposo una fuente importante de compuestos proinflamatorios. En una clínica de nefrología pediátrica canadiense, un estudio de 20 años, reportó que un aumento del IMC predispone a niños con enfermedades renales a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (39). En un seguimiento a 5 años, realizado por Cao y cols. en 2015 a pacientes de 20 a 79 años, 776 pacientes desarrollaron ERC, el riesgo de ERC ajustado a proporciones de riesgo multivariable para personas sin síndrome metabólico con sobrepeso fue de 1.31 (IC 0.89-1.92) y para obesidad de 2.39 (IC 1.27-4.52) siendo más alto para pacientes con síndrome metabólico con sobrepeso en 2.06 (IC 1.27-3.36) y con obesidad en 2.77 (IC 1.42-4.31); lo que sugiere que el sobrepeso y la obesidad por si solos son factores de riesgo para enfermedad renal crónica (46). En nuestro estudio a pesar que de los 10 pacientes con obesidad, 9 de ellos se encontraron en el grupo con progresión de la enfermedad renal, no se demostró significancia estadística ($p=0.129$). Sin embargo, con base en los resultados de los estudios previos, se debe establecer un plan dietético en todos los niños con ERC y obesidad, para evitar la progresión del daño renal.

Dentro de las limitantes de este estudio encontramos que el tiempo de seguimiento fue a un año, necesitándose un periodo de tiempo más prolongado para establecer una asociación más certera entre los factores de progresión. Otra limitante es que al tratarse de una cohorte retrospectiva, tenemos como desventaja que la calidad de la información, obtenida a partir de lo plasmado previamente en el expediente clínico, lo que representa un sesgo de información.

Los niños con ERC representan un desafío único para el sistema de salud, pues además de tratar el trastorno renal primario, es indispensable el manejo de las múltiples y complejas manifestaciones extrarrenales. En este estudio se describen factores de progresión de la enfermedad renal crónica como hipertensión arterial, proteinuria, anemia, hiperfosfatemia, infecciones del tracto urinario y obesidad, encontrándose una asociación significativa entre la proteinuria y la hiperfosfatemia; considerando que la hiperfosfatemia disminuye la síntesis renal de Calcitriol, directa o indirectamente, a través del aumento del factor de crecimiento de fibroblastos (FGG-23) e induce formas más severas de hiperparatiroidismo secundario, y que también se asocia con otros factores de progresión renal como la anemia, pues ocasiona un incremento en la resistencia al efecto de la eritropoyetina secundario al hiperparatiroidismo; recomendamos un control más estricto en la ingesta de alimentos ricos en fósforo y vigilancia del apego al tratamiento, incluyendo específicamente a los quelantes de fósforo.

De igual manera, al observarse la proteinuria como un marcador temprano de daño renal, cuya gravedad es predictora de una disminución de la función renal en niños, una reducción en sus niveles se correspondería con una significativa mejoría del riesgo renal y cardiovascular. El bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante el uso de agentes inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes del receptor de angiotensina II disminuye la proteinuria y reduce la velocidad de progresión de la enfermedad renal por mecanismos que incluyen inhibición en la activación local de factores de crecimiento y citocinas con la subsiguiente inflamación intersticial y fibrosis túbulo-intersticial. De ahí que recomendamos el manejo temprano de la proteinuria con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) que constituyen herramientas de extraordinaria utilidad por su efecto antiproteinúrico y como protectores de la función renal.

Así mismo al observarse una mayor progresión en el deterioro de la función renal en el estadio 2, con una velocidad de 11.5ml/min/1.73m² por año , seguido de los pacientes con ERC en estadio 3, con velocidad de progresión anual de 8ml/min/1.73; tras este estudio podemos proponer el establecimiento de un seguimiento más estricto en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica desde que se encuentren en estadio 2 y 3, con consultas de seguimiento con una periodicidad de 3 veces al año, para una identificación más temprana e inicio de manejo de los factores de progresión; en especial, si consideramos que estos factores son potencialmente modificables y su tratamiento oportuno permitirá el retraso en la evolución de la enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos a la terapia de sustitución renal, la cual se asocia con mayor mortalidad.

CONCLUSIONES

- La mediana de la velocidad de progresión anual de la tasa de filtrado glomerular fue de -6ml/min/1.73m² para todos los pacientes con ERC estadio 2 a 4 y de -8ml/min/1.73m² para los que presentaron deterioro de la función renal. Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 2 tienen una velocidad mayor de deterioro de progresión de la función renal comparado con los pacientes en estadios 3 y 4 (-11.5ml/min/1.73 vs -8ml/min/1.73m² y -6ml/min/1.73m² respectivamente)
- Los factores de riesgo asociados a la disminución de la tasa de filtrado glomerular a un año de seguimiento en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica estadio 2 a 4 fueron la proteinuria y la hiperfosfatemia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Piedrahita Echeverry V, Prada Meza M, Vanegas Ruiz J et al. Causas de enfermedad renal crónica em niños atendidos em el servicio de Nefrologia Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paul, de Medellín, Colombia, entre 1960 y 2010. *Iatreia* 2011; 24(4): 347-352.
- 2.- Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23(2):47-60.
- 3.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (DKIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplement*. 2013; 3:1–150.
- 4.- K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, calssification and stratification. *Am J Kidney Dis*.2002;39(1):S1.
- 5.- Fernández C, Melgosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:385-401.
- 6.- Harambat J, Van Stralen K, Kim J, et al. Epidemiology of chronic Kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363-373.
- 7.- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; Italkid Project (2003) Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 111:e382–e387.
- 8.- US Renal Data System, USRDS (2010) Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- 9.- NAPRTCS 2008 Annual Report, Rockville EMMES.
- 10.- USRDS 2016 Annual Report. ESRD among children, adolescents and Young adults.
- 11.- González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1014–1020.
- 12.- Furth S, Cole S, Moxey-Mims M et al. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(5): 1006–1015.
- 13.- Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS (2010) Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2172–2179.
- 14.- Warady B, Abraham A, Schwartz G et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and NonGlomerular Kidney Disease in Children: The CKiD Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65(6): 878–888.
- 15.- Escalante Rodriguez y cols. Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal cronica estadios 3 y 4. Tesis de grado 2014.
- 16.- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139:244–252.
- 17.- Wuhl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine*. 2009; 361:1639–1650.

- 18.- Ardissino G, Testa S, Dacco` V, et al Ital Kid Project: Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 19: 172–177, 2004.
- 19.- Staples A, Greenbaum L, Smith J, et al. Association between Clinical risk factros and progression of chronic Kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2172-2179.
- 20.- ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639–1650.
- 21.- Staples A, Wong C. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(2): 161-169.
- 22.- Baker-Smith CM, Flinn SK, Flynn JT, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(3):1-16.
- 23.- Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008; 52(4): 631–637.
- 24.- Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT: 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: 2618–2622.
- 25.- Fathallah-Shaykh S, Flynn J, Pierce C, et al. Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 571–577.
- 26.- Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:178-186.
- 27.- Fuhrman D, Schneider M, Dell K, et al. Albuminuria, Proteinuria and Renal Disease Progressión in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):912.
- 28.- Cases A, Egocheaga M, Tranche S, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a nefrología. *Nefrologia* 2018;38(1):8-12.
- 29.- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Disease. *Kidney International Supplements* 2012;2:283-287.
- 30.- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–1634.
- 31.- Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* 2006;70:585–590.
- 32.- Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ, et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(2):265–271.
- 33.- Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 2909–2916.
- 34.- Lau K. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36: 918–937.

- 35.- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925–932.
- 36.- Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):14-22.
- 37.- Correia-Costa L, Acevedo A, Caldas A. Childhood obesity and impact on the kidney. *Nephron clinical practice* 2018; 2-4.
- 38.- Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908–1919.
- 39.- Filler G, Reimao SM, Kathiravelu A et al. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1235–1240.
- 40.- AresesTrapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II. *Nefrología* 2010;30:508-517.
- 41.- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first Urinary Tract Infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):893.
- 42.- Valenciano Fuente B, Málaga Guerrero S. Nefropatía por reflujo. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica* 2008: 123-128.
- 43.- Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A: Chronic renal insufficiency in children: The 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 796–804.
- 44.- Mota Nova et cols. Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 en un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses. Tesis de grado.2016.
- 45.- Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O, Randomised multicenter study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349:1117-23.
- 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