



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL
DE PEDIATRÍA

“CORRELACIÓN DE LA PODOCALIXINA URINARIA CON
LA PROTEINURIA DE 24 HORAS Y EL ÍNDICE
PROTEÍNA/CREATININA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. NADIA CRUZ ORTEGA

TUTORES PRINCIPALES

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
DRA. CLAUDIA DEL CARMEN ZEPEDA MARTÍNEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2021.



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.

Contenido

RESUMEN	2
ANTECEDENTES GENERALES.....	3
PODOCALIXINA Y FUNCION RENAL.....	6
JUSTIFICACION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
VARIABLES	18
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	19
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	24
ANALISIS ESTADISTICO	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	33
CONCLUSION	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38

RESUMEN

INTRODUCCION: La proteinuria incrementa la morbilidad y mortalidad infantil, un verdadero problema de Salud Pública en México, ya que al ser persistente acelera el decline de la tasa de filtración glomerular; se detecta en etapas avanzadas; por lo que se sugiere cuantificar biomarcadores glomerulares, que se incrementan antes del desarrollo de una proteinuria significativa.

OBJETIVO: Determinar la correlación de la podocalixina urinaria con la proteinuria, y el índice proteína/creatinina en pacientes con ERC estadio I-IV.

MATERIAL Y METODOS: Estudio Observacional, transversal, prospectivo, comparativo unicéntrico. Lugar: Servicio de Nefrología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Población: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica estadios I,II,III,IV, durante el periodo de octubre 2020 a marzo 2021. **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:** Se seleccionaron pacientes de la consulta externa del servicio. Se determinó podocalixina urinaria, proteína en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, creatinina urinaria y se recabó la creatinina sérica. **ANALISIS ESTADISTICO:** Se realizó el análisis de datos por estadística descriptiva, para calcular la correlación entre las variables se utilizó la prueba de Spearman o Pearson. Para comparar los niveles de podocalixina entre el estadio de la ERC se utilizó la prueba de ANOVA o Kruskal Wallis; y para el tipo de etiología de la ERC, se utilizó t de Student o U de Mann Whitney.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se obtuvo una muestra de 173 pacientes en estadios 1,2,3 y 4 de ERC con una mediana de edad de 11 años, sin predominio de sexo; donde la etiología principal de la enfermedad fueron las alteraciones estructurales (35%). El estadio 1 fue el más frecuente por formula de Schwartz (64.7%) y por depuración de creatinina (62.4%). Para los estadios 2,3 y 4 la mediana de proteinuria fue significativa, y se encontró un índice proteína creatinina fuera de valores normales a partir del estadio 2; la correlación de la proteinuria con el índice proteína/creatinina tuvo significancia estadística ($r=0.921$ $p<0.001$). No hubo correlación de la proteinuria y el índice podocalixina/creatinina ($r=-0.091$ $p=0.0229$), asociado a que a mayor estadio de la enfermedad mayor fibrosis glomerular, mayor pérdida de los podocitos y de la barrera de filtración.

CONCLUSIÓN: El índice podocalixina/creatinina no se correlaciono con la proteinuria de 24 horas debido a la evolución de la ERC por lo que se sugiere a la podocalixina como un biomarcador de daño glomerular temprano.

ANTECEDENTES GENERALES

INTRODUCCIÓN

El riñón forma la orina a partir del ultrafiltrado del plasma a través de la pared del capilar glomerular, que está constituida por la membrana basal revestida en su interior por el endotelio y externamente por el epitelio visceral. (1)

La barrera de filtración glomerular está compuesta por tres estructuras: el endotelio, la membrana basal glomerular y las células epiteliales viscerales, denominadas podocitos, unidos entre sí por una red de prolongaciones digitales interligadas a través de estructuras denominadas diafragma en hendidura, que envuelve completamente a los capilares glomerulares. (2,3)

En individuos sanos, la interacción entre los tres componentes del filtro glomerular promueve la formación de una barrera de filtración selectiva que impide el paso de proteínas de tamaño igual o superior a la albúmina (69 Kd) hacia el espacio urinario. (3)

Los podocitos son células muy diferenciadas, cuyas funciones se basan en su compleja arquitectura, expresan proteínas específicas para su función. (1)

Dentro de las proteínas podocitarias tenemos proteínas de diferenciación celular entre estas la sinaptopodina es una proteína de unión a la actina específica de los podocitos. Al estabilizar las fibras de estrés, la sinaptopodina desempeña un papel crucial en la regulación de la actina dinámica de los podocitos y en el mantenimiento de la función del filtro glomerular. (4)

Las proteínas estructurales se observan a la actina, vinculina, distroglicano, integrinas su pérdida provoca la eliminación de estos por los podocitos urinarios. (1)

En cuanto a las proteínas de la barrera de filtración contamos con las sialoproteínas podocitarias como es la podocalixina. La superficie apical de los podocitos que se enfrenta al espacio urinario está recubierta por glicocalix rico en ácido siálico, que se denomina polianión epitelial y está compuesto principalmente de podocalixina. (5)

Cuando los podocitos sufren algún tipo de lesión, las estructuras intercelulares, del citoesqueleto de actina de las prolongaciones digitales de los podocitos y el glicocalix de la membrana basal presentan modificaciones (3), se ve alterada la filtración glomerular de proteínas principalmente y con esto el riesgo del deterioro

de la función renal, manifestado por proteinuria y disminución del filtrado glomerular.

FACTORES DE PROGRESION RENAL

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales crónicas (ERC) indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios más avanzados de insuficiencia renal identificándose factores que aceleran su evolución. (6)

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. (6)

La incidencia de enfermedad renal terminal a tenido un incremento en los niños en las últimas dos décadas, representando un serio problema. La glomerulonefritis es la segunda causa más frecuente de enfermedad renal terminal en niños, con un 23.1–27.1% de los casos en pacientes pediátricos. (8)

La glomerulonefritis es la causa más común de ER terminal en adolescentes, con una edad media para el inicio de la terapia de reemplazo renal en torno a los 16 años. Los adolescentes con enfermedad renal terminal tienen un aumento de la mortalidad de 30 veces en comparación con la población general. (7)

PROTEINURIA

La tasa de progresión de la enfermedad renal crónica, se ha relaciona con el grado de proteinuria tanto en etiología glomerular y anomalías congénitas (7). El aumento de la excreción de albúmina en la orina es un predictor establecido de la progresión de la ERC y puede reflejar lesiones tanto glomerulares como túbulos intersticiales. Sin embargo, como marcador sustituto del daño renal, la proteinuria tiene limitaciones, las cuales se basan en las diferentes etiologías de la ERC y los mecanismos fisiopatológicos asociados, responsables de la proteína en cada caso. En relación a la tasa de filtración glomerular un aumento de la proteinuria se asocia con el riesgo de progresión de la ERC. (9)

Como formas de determinación de este factor de progresión renal tenemos la cuantificación de proteínas en orina tanto en 24 horas o por cociente proteína-creatinina, así como el uso de determinación de proteínas por tira reactiva.

Definimos como proteinuria a la presencia de proteínas en orina, tanto si es normal o es el resultado de situaciones fisiológicas especiales o patológica.

Proteinuria normal: se considera normal en el niño una eliminación de hasta 100 mg/m²/día o de 4 mg/m²/hora. En el neonato puede ser normal hasta 300 mg/m²/día. (11). En rango nefrótico consideraremos una proteinuria >1 g/m²/día o >40 mg/ m²/hora y siempre es indicativa de enfermedad renal. (10)

Si no es factible recoger la orina de 24 horas puede determinarse en una muestra aislada el cociente de proteínas: creatinina (Prot: Cr) (mg:mg), preferiblemente en la primera orina de la mañana se considera normal un valor < 0,20 en el niño mayor de dos años o < 0,50 en lactantes menores de dos años (10), considerándose en rango nefrótico al valor mayor o igual a 2.

BIOMARCADORES GLOMERULARES

Se han identificado varios biomarcadores clave presentes en la orina que reflejan lesión renal en sitios específicos a lo largo de la nefrona, incluyendo daño glomerular (podocito) y daño tubular. (17)

En la actualidad los podocitos han resultado ser las células más importantes que determinan la pérdida de la estructura y de la función del filtro glomerular. Existen muchos marcadores de podocitos entre estos destacan la sinaptopodina y la podocalixina urinaria, las cuales se han usado como marcadores de pérdida de podocitos en enfermedades tales como Glomerulopatías, pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, Lupus Eritematoso Sistémico y nefropatía por IgA.

En la actualidad, la relevancia de la podocalixina en la orina para las enfermedades glomerulares está bastante estudiada. Su detección en enfermedad glomerulares ya está establecida y ya es un potencial biomarcador no invasivo, sin embargo, la manera no sistemática en que se han estudiado estos biomarcadores ha causado la repetición innecesaria de estudios sobre algunos temas, lo que deja otros temas sin estudiar o poco estudiados. Por ejemplo, se han realizado varios estudios similares para establecer los niveles urinarios de podocalixina, ignorando por completo los roles que podrían desempeñar en el monitoreo de la progresión de la enfermedad. (12)

Recientemente se ha demostrado la presencia de podocitos y sus fragmentos celulares en el sedimento urinario de pacientes con enfermedades glomerulares, en estudios de inmunofluorescencia con un anticuerpo monoclonal específico

contra la podocalixina, demostrando que el número de podocitos urinarios (u-podocitos) indica enfermedad actividad y que la excreción prolongada de u-podocitos puede ser un marcador de progresión de la enfermedad. Sin embargo, este método es básicamente un citológico de orina, y por lo tanto tiene algunos problemas: se necesitan patólogos experimentados para contar los u-podocitos, requiere mucho tiempo para realizar y los sedimentos de orina contienen podocitos enteros y también gran cantidad de residuos de células de podocitos, lo que significa que contar los u-podocitos no necesariamente indica una lesión celular completa. (13,14)

Por estas razones, pruebas de laboratorio mejoradas son necesaria por lo que se mide la podocalixina en sedimentos urinarios (u-sed-PCX) mediante un ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas (ELISA). (12,13).

La podocalixina, una sialoglicoproteína, es el principal constituyente del glicocalix de los podocitos y es responsable de la carga superficial altamente negativa de los podocitos. Hara et al., cuantificó el desprendimiento de vesículas utilizando un ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas (ELISA) altamente sensible para detectar podocalixina urinaria en pacientes con diabetes tipo 2 (16,17).

Interesantemente, los niveles elevados se fueron observados en el 53,8% de los pacientes con normo albuminuria, lo que indica que la podocalixina urinaria podría ser un biomarcador útil para detectar lesiones tempranas de podocitos en pacientes diabéticos (16,17).

Además, los estudios de perfil de ARNm urinario sugieren que la cuantificación de la expresión del ARNm de la podocalixina, así como de otras moléculas asociadas a los podocitos, como la sinaptopodina, la α actinina 4 y la podocina, pueden ser biomarcadores útiles para detectar lesiones tempranas de los podocitos y la progresión de la enfermedad renal. (17)

PODOCALIXINA Y FUNCION RENAL

En el estudio "Urinay sediment podocalyxin in Children with Glomerular Diseases", del autor Katsue K y colaboradores en el 2003, realizaron un estudio con enfermedad glomerular y un grupo de pacientes sanos se midió la podocalixina en sedimento urinario por método ELISA, este sistema tiene un plano lineal sobre un rango de 12.5 - 800 ng/ml, la detección limite por este método de ensayo fue 6.25 ng/ml. Los pacientes con enfermedad glomerular se

dividieron en 2 grupos; grupo I enfermedad tipo inflamatoria y grupo II no inflamatoria. Obteniéndose los siguientes resultados los niveles de podocalixina en el sedimento urinario fue altamente significativo en los pacientes con enfermedades glomerulares, en el grupo I la correlación entre la proteinuria y podocalixina en sedimento urinario fue de $r=0.576$, $p < 0.001$ en el grupo II $r=0.124$, $p= 0.59$.(15).

En el 2012 M. Hara y colaboradores en su estudio "Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin" se recolectaron muestras de orina de pacientes controles y con enfermedad glomerular y Diabetes tipo 2, usando la cuantificación de podocalixina urinaria por método ELISA con un rango de 12.5 - 800 ng/ml, la detección limitada por este método en el estudio fue de 6.25 ng/ml. Se obtuvo en los pacientes diabéticos un valor significativo en relación de la micro albuminuria y podocalixina urinaria $p < 0.001$ y una correlación con la excreción de albumina urinaria $r= 0.35$ y $p < 0.01$. (16)

En el 2016 en el estudio "Urinary podocalyxin as a possible novel marker of intrauterine nephrogenesis and extrauterine podocyte injury" del autor T. Hayashi y colaboradores, se recolectaron muestras de orina de recién nacidos con 1 - 2 días de vida pre términos y de término, para la medición de niveles de podocalixina en orina con otros biomarcadores, microalbuminuria, de los 79 neonatos que se incluyeron en el estudio se encontró que los niveles de podocalixina urinaria al nacimiento eran más altos que los valores normales para adulto pero al corregir su edad gestacional estos niveles descendían a los valores normales de un adulto (62.8 ± 4.4 ng/mgCr) con $p = 0.0242$, sin embargo al correlacionar con micro albuminuria se obtuvo una $p = 0.48$ y una correlación de spearman $r = 0.0819$, concluyendo que los niveles de podocalixina urinaria en esta etapa podrían elevarse por la nefrogénesis alterada o bien como predictor de deterioro renal (18).

"Relationships between Levels of Urinary Podocalyxin, Number of Urinary Podocytes, and Histologic Injury in Adult Patients with IgA Nephropathy" un estudio del 2012 de R. Asao y colaboradores realizaron recolección de muestras de orina el día de realización de biopsias renales en pacientes con Nefropatía IgA en un periodo del 2007 al 2011 excluyendo a pacientes en tratamiento con antiproteinuricos y esteroides un total de 49 pacientes fueron estudiados se

encontró una correlación entre los niveles de podocalixina urinaria y excreción de proteínas en orina $r= 0.18$ con $p=0.21$, pero si se observó una correlación positiva con la severidad de anomalías extracapilares agudas $r= 0.72$, con $p < 0.001$. (21)

En el estudio “Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes” realizado por M. Shoji y colaboradores en 2015 se determinó podocalixina urinaria en 240 pacientes con diabetes, relacionándose con parámetros clínicos y los efectos de DPP4i y a-GI. Se consideró estadísticamente significativo una $r > 0.2$. Se encontró una correlación entre niveles de podocalixina urinaria y el índice albumina - creatinina con $r= 0.344$ y $p < 0.001$. Concluyendo que la podocalixina urinaria no solo será un marcador temprano, sino también un objetivo de tratamiento para Nefropatía Diabética. (22)

“Urinary Podocyte Loss Is a More Specific Marker of Ongoing Glomerular Damage than Proteinuria” estudio de D. Yu, en el año 2005, realizado en pacientes con Nefropatía Diabética ($n=68$), controles sanos ($n= 28$) y se clasificaron en 3 grupos: normoalbuminuria, microalbuminuria y macroalbuminuria, además de utilizar otros marcadores para realizar correlación de los niveles de podocalixina urinaria (cistatina c, creatinina sérica), dentro de los resultados se obtuvo una correlación de la podocalixina urinaria con la albumina urinaria $r= 0.766$, $p < 0.001$.

Autor, año, referencia	Número de sujetos	Población Estudiada	Principales resultados
Katsue K. et. al (2003).	Grupo I 90. Grupo II 21. Control 135	Grupo I (enfermedad glomerular inflamatoria) Grupo II enfermedad glomerular no inflamatoria. Control	-Grupo I: $r=0.576$, $p < 0.001$. -Grupo II: $r=0.124$, $p=0.59$.
M. Hara, et.al. (2012).	213	Diabetes Mellitus tipo 2 =71 Enfermedad glomerular = 142	- $p < 0.001$. - $r=0.35$ y $p < 0.01$
T. Hayashi (2016).	79	Neonatos pretérmino y de término en su día 1 - 2 de vida, los prematuros hasta edad gestacional corregida.	$r=0.08$ $p=0.48$
R. Asao (2012)	49	Pacientes con diagnóstico de nefropatía IgA	$r=0.18$ $p=0.21$
M. Shoji (2015)	240	Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.	$r=0.34$ $p < 0.001$
D.yu (2005)	68 28	Nefropatía diabética Controles	$r=0.766$, $p < 0.001$.

JUSTIFICACION

La proteinuria incrementa la morbilidad y mortalidad infantil, constituyendo un verdadero problema de Salud Pública en México. Un adecuado seguimiento por consulta de nefrología pediátrica es necesario para vigilar la función renal, así como prevención de deterioro de la funcionalidad renal a largo plazo. La proteinuria es común en niños, sin embargo, puede ser benigna o un trastorno sistémico grave. Una proteinuria persistente acelera el decline de la tasa de filtración glomerular y es la clave en la progresión de enfermedad renal crónica. La prevalencia de proteinuria varía de acuerdo a la población en estudios realizados en México en población pediátrica la estiman entre 8 y 16%. En hombres mayores de 10 años se ha estimado una prevalencia de proteinuria persistente de 0.1% e incidencia anual de 0.3% en hombres y 0.1% en mujeres; en sujetos sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus fue de 0.2% en hombres y 0.06% en mujeres.

La detección y cuantificación adecuada de la proteinuria es de gran importancia en el manejo de pacientes con factores de riesgo de padecer de enfermedad renal. Entre estos se ha hecho utilidad de la recolección de orina de 24 horas, así como el índice de proteína: creatinina de muestra aislada, como marcadores del deterioro de la función renal, sin embargo, la novedad de uso de biomarcadores glomerulares nos ayudaría a una identificación temprana de la lesión glomerular antes de detectar una proteinuria importante en pacientes con factores de riesgo lo cual nos habla de daño glomerular temprano, en el cual existe una función compensadora por lo que no hay manifestaciones clínicas evidentes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la proteinuria es el factor de riesgo más importante para la progresión del daño renal, que se pueden llegar a detectar en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica, lo que no nos permite la identificación precoz y por lo tanto disminuir las complicaciones relacionadas, es decir la identificación temprana del daño celular a nivel glomerular, lo cual nos permitiría tomar las medidas preventivas pertinentes para retrasar el deterioro funcional; estudios recientes han propuesto cuantificar en orina biomarcadores glomerulares, los cuales se ha observado que incrementan antes del desarrollo de una proteinuria significativa.

Por lo consiguiente, se debe considerar a los pacientes con ERC la realización de estos biomarcadores glomerulares como medida de detección oportuna de daño a nivel glomerular o como factor pronóstico de la progresión de la ERC en los diferentes estadios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación de la podocalixina urinaria con la proteinuria y la índice proteína/creatinina, en pacientes con enfermedad renal crónica estadio I-IV?

HIPOTESIS

Se espera una correlación positiva ($r= 0.57$) de la podocalixina urinaria con la proteinuria (12) y una correlación positiva ($r=0.34$) con el índice proteína/ creatinina (20) en pacientes con ERC.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la correlación de la podocalixina urinaria con la proteinuria y el índice proteína/creatinina en pacientes con ERC estadio I-IV.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir los niveles de podocalixina urinaria, proteinuria, y el índice proteína/creatinina en pacientes con ERC estadio I, II, III y IV.

MATERIAL Y METODOS

Lugar donde se realizará el estudio:

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

Tipo de estudio:

Observacional, transversal, prospectivo, comparativo unicéntrico

Población de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica estadios I,II,III,IV en el servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad de Médica Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 17 años.
- Ambos sexos
- Con enfermedad renal crónica estadio I y IV

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Hematuria macroscópica.
- Ingesta de medicamentos que alteren el color de la orina.
- Que no acepten participar en el estudio
- Muestra incompleta para la determinación de la podocalixina urinaria y el índice proteína/creatinina

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a lo descrito en los artículos se espera una correlación positiva ($r= 0.57$) de la podocalixina urinaria con la proteinuria (12) y una correlación positiva ($r=0.34$) con el índice proteína/ creatinina (20) en pacientes con ERC.

Considerando la menor correlación, se calculó el tamaño con la $r=0.34$.

Con estos datos se realizó un cálculo de tamaño de muestra con la siguiente formula, considerando un α de 0.05 ($Z\alpha=1.96$) y una β de 0.80 ($Z1-\beta=0.84$):

$$\text{Formula: } N = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{c} \right)^2 + 3$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

$$C = 0.5 \times \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

$$r = 0.34$$

Se obtuvo un total de 65 pacientes

VARIABLES

Variables de interés:

- Proteinuria en orina de 24 horas
- Podocalixina urinaria en muestra única
- Índice proteína/creatinina
- Índice podocalixina/creatinina

Variables de confusión

- Estadio de la ERC (determinación del filtrado glomerular o cistatina C)
- Etiología de la ERC

Variables descriptivas

- Edad
- Sexo
- Estado nutricional

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS

Definición operacional: Presencia de proteínas en orina, que excreta un paciente durante 24 horas. La medición cuantitativa de proteínas en orina de 24 horas es la prueba de oro para evaluar una proteinuria. Debe iniciarse la recolección de la orina a una hora específica, descartando inicialmente todo el contenido vesical y recolectando todas las orinas posteriores durante un ciclo de 24 horas. Por medio de técnica colorimétrica en laboratorio, se procede para cuantificación de proteína en recolección de orina de 24 horas, previa medición de volumen urinario, colocada en probeta, para la cuantificación exacta del volumen en mililitros, tomando muestra de 500 microlitros de orina en tubos de vidrio estériles, para la preparación de alícuotas, agregándose 1.5 ml de ácido sulfosalicílico la cual debe cursar con un factor de dilución entre 110 – 130.

Se procede a centrifugar por 5 minutos a 2500 revoluciones, para obtener absorbancia la cual deberá ser multiplicada por el factor de nuestra solución de ácido sulfosalicílico para obtener el resultado de proteínas en orina.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: mg/m²/día

INDICE PROTEINA / CREATININA

Definición operacional: Forma de estimar la proteinuria. Es el método de elección para el paciente ambulatorio o con dificultad para recolectar orina de 24 horas, ya que no hay necesidad de recoger la orina de 24 horas, se determina con una muestra de orina ocasional. Esta relación da un valor muy aproximado de la tasa de excreción de proteínas diarias. Para obtener la relación creatinina / proteína urinaria, se procede a realizar la división de la creatinina urinaria entre proteínas reportadas en una muestra de orina al azar, se hace uso de técnica colorimétrica tomando muestra de 500 microlitros de orina en tubos de vidrio estériles, para la preparación de alícuotas, agregándose 1.5 ml de ácido sulfosalicílico la cual debe cursar con un factor de dilución entre 110 – 130.

Se procede a centrifugar por 5 minutos a 2500 revoluciones, para obtener absorbancia la cual deberá ser multiplicada por el factor de nuestra solución de

ácido sulfosalicílico para obtener el resultado de proteína urinaria y creatinina urinaria.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: índice (mg/dl)/(g/dl)

PODOCALIXINA URINARIA

Definición operacional: La podocalixina sialoproteína podocitria con papel en el mantenimiento de la barrera de filtración glomerular, la cual es medida por medio de prueba ELISA en orina con un kit comercial, ya estandarizado. Poco después de la recolección de orina de la primera mañana, 5 ml de orina se transfiriere por separado a dos tubos de flujo. Los dos tubos de orina 5 min a 800 grados se centrifugan. Los sobrenadantes se descartan cuidadosamente. Y los sedimentos se lavan tres veces con (0,1% de azida de sodio / 1,0% de BSA en PBS) y centrifugar 5 minutos a 800 grados una vez más. Luego se incubó el primer tubo con podocalixina monoclonal de ratón conjugada con ficoeritrina (PE) y el segundo tubo se incubó con anticuerpo de control de isotipo IgG2A de ratón conjugado con ficoeritrina (PE) (Sistemas de I + D) durante 40 minutos a 4° C en la oscuridad. Después de la incubación, los sedimentos se lavaron tres veces con 2 ml de tampón de lavado y centrifugan 5 min a 800 g seguido. Los sedimentos fueron re suspendidos en 500 UI PBS, y luego 50 UI se añaden por separado en los dos tubos para el conteo absoluto. Los dos tubos de mezclas se agitaron y las mediciones se realizaron en citometría de flujo a media velocidad.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: ng/ml

INDICE PODOCALIXINA URINARIA/CREATININA URINARIA

Definición operacional: Es el cociente resultante de la división de la cuantificación de podocalixina entre la creatinina reportadas en muestra de orina. Una medida por medio de prueba ELISA en orina con un kit comercial, ya estandarizado y la otra por pruebas colorimétricas.

Escala de medición: cuantitativa

Unidad de medición: índice (ng/dl)/(mg/dl)

ESTADIO DE LA ERC (DETERMINACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR O CISTATINA C)

Definición operacional: Se define como anomalías de la estructura o función del riñón, presente durante más de 3 meses, con implicaciones para salud y ERC se clasifican según la causa, la categoría de la tasa de filtrado glomerular y la categoría de albuminuria. La estimación del Filtrado Glomerular (FG) puede hacerse a partir del aclaramiento de sustancias endógenas (creatinina y/o urea) y exógenas, o mediante ecuaciones estimativas validadas en poblaciones determinadas.

Se realiza mediante fórmula de Schwartz donde se utiliza una constante (0.413) multiplicado por la talla y se divide entre creatinina sérica.

Otra forma de determinar el filtrado glomerular es por medio de recolección de orina de 24 horas donde se realiza una corrección en base a la superficie corporal de paciente para estimar la tasa de filtración glomerular del paciente donde: Creatinina urinaria/creatinina sérica + volumen total de orina / minutos + 1.73 /superficie corporal.

La fórmula en base a cistatina C fórmula de acuerdo a KDIGO para pediatría: $70.69 \times \text{cistatina C}^{-0.931}$.

La estaficación de la ERC de acuerdo a tasa de filtración glomerular de acuerdo a las guías KDIGO.

Estatificación por TFG (ml/min/1.73 m²)

Escala de medición: cualitativa

Unidad de medición:

G1 ≥ 90 Normal.

G2 60–89 disminución media.

G3a 45–59 media o moderado descenso.

G3b 30–44 moderadamente severo descenso.

G4 15–29 severa disminución.

G5 ≤ 15 Falla renal.

Estos datos se tomarán de los estudios de laboratorio que se realizan a los pacientes en forma rutinaria como parte del seguimiento de la ERC

ETIOLOGÍA DE LA ERC

Definición operacional: Las causas de enfermedad renal crónica en niños, en todas las series son distintas a la de los adultos.

Las causas más frecuentes son las malformaciones congénitas, grupo heterogéneo que incluye: uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, displasia – hipoplasia renal, más frecuentes cuando más pequeño es el paciente. El siguiente grupo etiológico lo constituyen las enfermedades glomerulares primarias o secundarias, más frecuentes en niños mayores. En este apartado destaca el síndrome nefrótico corticorresistente por esclerosis focal y segmentaria con o sin base genética. El resto de etiología mucho menos frecuente (síndrome hemolítico urémico, cistinosis, oxalosis, etc.)

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición: anomalías estructurales, nefropatías hereditarias, glomerulopatías, enfermedades vasculares y sistémicas, miscelánea.

EDAD

Definición operacional: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Cualquiera de los periodos en que se considera dividida la vida de una persona, o cualquiera de dichos periodos por sí solo.

Escala de medición: cuantitativo

Unidad de medición: Años, meses.

SEXO

Definición operacional: características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres, dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.

Escala de medición: cualitativa

Unidad de medición: Femenino y masculino.

ESTADO NUTRICIONAL

Definición operacional: Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.

Para conocer el estado nutricional de una población, podemos recurrir a los indicadores directos e indirectos; los indicadores directos evalúan a los individuos y los indirectos permiten sospechar la prevalencia de problemas nutricionales. Los indicadores directos más comunes son los antropométricos, pruebas bioquímicas, datos clínicos. Se realizó toma de estatura y peso el día de la toma de los estudios urinarios. El estado de nutrición se calcula a través del Índice de masa corporal y se estratificara de acuerdo a la edad y sexo.

Escala de medición: cualitativa

Unidad de medición: desnutrición, normal. Sobrepeso/obesidad

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Los pacientes se seleccionaron de la consulta externa del servicio de Nefrología Pediátrica, para lo cual se revisaron los listados de pacientes que se encuentran en vigilancia, a fin de identificar a los posibles participantes.
2. Se revisaron los expedientes clínicos para determinar si cumplen con los criterios de selección.
3. A los padres de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les solicitó su participación en el estudio. Para ser incluidos, los padres firmaron una carta de consentimiento informado, mientras que a los adolescentes se les solicitó una carta de asentimiento informado.
4. En la evaluación clínica se tomó peso, estatura y se realizó la exploración física.
5. En los pacientes que contaron con los criterios de selección se les solicitó, determinación de podocalixina urinaria, proteína en orina de 24 horas.
6. Se les solicitó un tubo de 5 ml de orina para realizar la determinación de podocalixina, el mismo día que lleve los estudios para realizar determinación de proteinuria y depuración de creatinina.
7. De los estudios de laboratorio que habitualmente se le realiza a los pacientes en el seguimiento de la consulta externa se tomaron los datos de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, creatinina sérica, cistatina C y creatinina urinaria.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. A las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Shapiro Wilks para identificar el tipo de distribución, y de acuerdo a esto se presentó como mediana y mínimo y máximo.

Para calcular la correlación entre las variables se utilizó la prueba de Spearman o Pearson de acuerdo al tipo de distribución de las variables cuantitativas.

Se considero significancia estadística con una $p < 0.05$

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y 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 se considera de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se ha procurado que disminuir los riesgos del estudio al tomar la muestra de orina de 5 mililitros el mismo día que los pacientes asisten al laboratorio a los estudios de seguimiento clínico que solicita el médico tratante de Nefrología. Como parte del estudio, no se les tomará muestras sanguíneas. Se solicitó la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a los pacientes mayores de ocho años (Anexo).

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

Es un estudio de riesgo mínimo y aquellos pacientes a los que se les identificó alguna alteración en la determinación de los estudios solicitados, se le informó a su médico tratante de nefrología, que es colaborador de este estudio y continuar seguimiento, de acuerdo a la alteración que se identifique. Por otro lado, los

beneficios para la sociedad que brindará esta investigación identificar la utilidad de la podocalixina en relación al resto de los estudios que se realizan habitualmente en el seguimiento de los pacientes con ERC para detectar progresión renal.

Confidencialidad:

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

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitó por el investigador responsable, una vez que se confirmó que el paciente cumple con los criterios de selección. Los médicos tratantes de nefrología darán los datos de los pacientes para que de manera independiente, al investigador responsable, para que contacte a los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consiste el estudio y solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que el investigador responsable del estudio, no forma parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitarán a todos los pacientes con el diagnóstico de ERC que sean referidos a la Consulta Externa del Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMN XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación:

El protocolo fue sometido a los Comités de Investigación y Ética locales de la UMAE Hospital de Pediatría CMN XXI.

RESULTADOS

Descripción de la población

De un universo de 183 pacientes con ERC, se excluyeron 7 pacientes por muestras incompletas y 3 pacientes por encontrarse en estadio 5 de ERC determinada por depuración de creatinina en orina de 24 horas corregida por superficie corporal; y finalmente se incluyeron un total de 173 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadios 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1. Características generales de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) incluidas en el estudio.

		Mediana (mínimo-máximo) n= 173
Edad (años)		11 (1 -17)
Genero*	Femenino	86 (49.7)
	Masculino	87(50.3)
Z score IMC		0.31 (-11.9 a 3.6)
Estado de nutrición*	Desnutrición	55 (31.7)
	Adecuado	118 (68.20)
	Sobrepeso/obesidad	0
Estadio de la ERC por depuración de Cr corregida por SC		Estadio de ERC por Depuración de Creatinina
	1	108 (62.4)
	2	34 (19.7)
	3	25 (14.5)
	4	6 (3.5)
Etiología*	Glomerulopatía	57 (33)
	Tubulopatía	30 (17)
	Alteraciones quísticas o estructurales (agenesia, ERPQ)	61 (35)
	Uropatía	25 (14)

*Porcentaje (%)

Se estudiaron pacientes entre 1 y 17 años de edad, de los cuales en la tabla 1 observamos que la mediana de edad de la población estudiada fue de 11 años, encontrándose sin predominio de sexo (Tabla 1)

Por otra parte, el z score de IMC tuvo una mediana de 0.31, y con respecto al estado de nutrición 31% (n=55) presento desnutrición y 68% (n=118) presentó adecuado estado nutricional.

La causa principal de ERC en nuestra población fueron las alteraciones quísticas o estructurales (agenesia, ERPQ) en un 35% correspondiente a 61 pacientes, seguido de las glomerulopatías en un 33%, 57 pacientes en tercer lugar las tubulopatías en un 17%, 30 pacientes y por ultimo las uropatías en un 14% que corresponde a 25 pacientes. De los pacientes incluidos, el estadio más frecuente de la ERC fue 1 por depuración de creatinina corregida por superficie corporal en un 62.4% (Tabla 1)

Proteinuria de acuerdo al estadio de la ERC

De los 173 pacientes estudiados encontramos que en estadio 2,3 y 4 la mediana para estas determinaciones corresponde a proteinuria significativa. Mientras que en estadio 1 se puede observar una mediana con proteinuria normal (Tabla 2).

Al realizar la evaluación con función renal estimada por depuración de creatinina sérica observamos que índice proteína creatinina fuera de valores normales a partir de estadios 2,3 y 4, mientras que en estadio 1 esta determinación con proteinuria normal estimada por mediana. (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de proteinuria, podocalixina, e índice proteína/creatinina y podocalixina/creatinina de acuerdo al estadio de la ERC por depuración de Creatinina				
	Estadio de la ERC			
	1	2	3	4
	Mediana (mínimo -máximo)			
Proteinuria en orina de 24 horas (mg/m²/hr)	3.65 (1.39-258)	4.03 (1.18-3433.9)	6.63 (0.81-101.16)	15.25 (0.72-29.7)
Índice proteína/creatinina	0.15 (0.04-21.4)	0.22 (0.05-103.2)	0.37 (0.06-5.14)	1.0 (0.1-3.1)
Podocalixina (ng/ml)	1.68 (0.08-8.46)	1.69 (0.08-6.48)	1.92 (0.08-3.78)	1.85 (1.16-2.55)
Índice podocalixina/creatinina (ng/mg)	0.041 (0.0004-0.5610)	0.044 (0.0013-0.2030)	0.058 (0.0031-0.8190)	0.043 (0.009-0.1900)

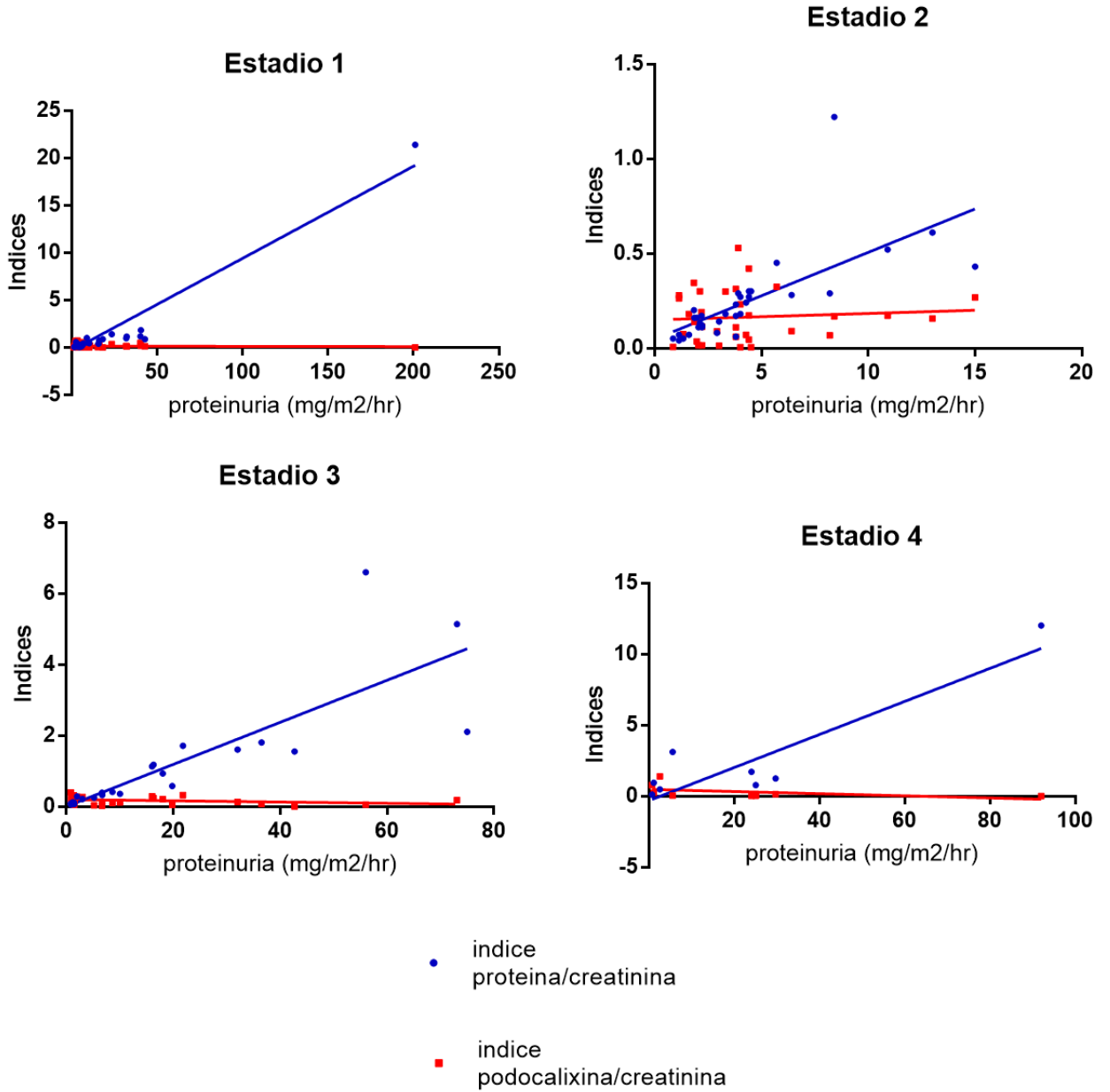
Correlación de la proteinuria en orina de 24 horas con el índice proteína/creatinina y podocalixina/creatinina

Se realizó la correlación de la proteinuria con el índice proteína/creatinina en donde se observó una correlación fuerte con significancia estadística ($r=0.921$ $p<0.001$), sin embargo, se calculó la correlación de acuerdo al estadio de la ERC, en donde pudimos observar que no existe diferencia entre el índice y los distintos estadios de Enfermedad Renal Crónica. Cuando se hizo la correlación de la proteinuria con el índice podocalixina/creatinina no se encontró correlación ($r=-0.091$ $p=0.0229$); al realizar el análisis de acuerdo al estadio de la ERC (Tabla 3, Gráfica 1).

Tabla 3. Correlación de la proteinuria en orina de 24 horas con el índice proteína/creatinina y el índice podocalixina/creatinina de acuerdo al estadio de la ERC

Estadio de la ERC	índice proteína/creatinina		índice podocalixina/creatinine	
	r	p	R	P
1 (n=108)	0.961	<0.001	-0.034	0.716
2 (n=34)	0.692	<0.001	0.085	0.631
3 (n=25)	0.835	<0.001	-0.306	0.145
4 (n=6)	0.891	0.001	-0.455	0.218

Gráfica 1. Correlación de la proteinuria en orina de 24 horas con el índice proteína/creatinina y el índice podocalixina/creatinina en pacientes con ERC de acuerdo a los diferentes estadios



DISCUSION

Hallazgos principales

- El índice proteína /creatinina tuvo una correlación positiva con la proteinuria de 24 horas y cuando se ajustó de acuerdo al estadio de la ERC, hubo una correlación mayor en el estadio 1.
- El índice podocalixina/creatinina no se correlaciono con la proteinuria de 24 horas.

En nuestro estudio de acuerdo a los resultados obtenidos se observó que el índice proteína/creatinina tuvo una correlación positiva con la proteinuria de 24 horas; al ajustarse de acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica, hubo una correlación mayor en el estadio 1; por lo que podríamos enfocarnos en el estadio inicial de esta entidad nosológica, ya que cuando los podocitos sufren algún tipo de lesión, las estructuras intercelulares, del citoesqueleto de actina de las prolongaciones digitales y el glicocalix de la membrana basal presentan modificaciones, con las cuales se ve alterada la filtración glomerular que se manifiesta como proteinuria (22). De acuerdo con la historia natural de la enfermedad renal crónica a mayor estadio menor numero de nefronas y mayor esclerosis glomerular; esto implica perdida de los podocitos y por lo tanto alteración de la barrera de filtración, disminuyendo la resistencia al paso de proteínas (1).

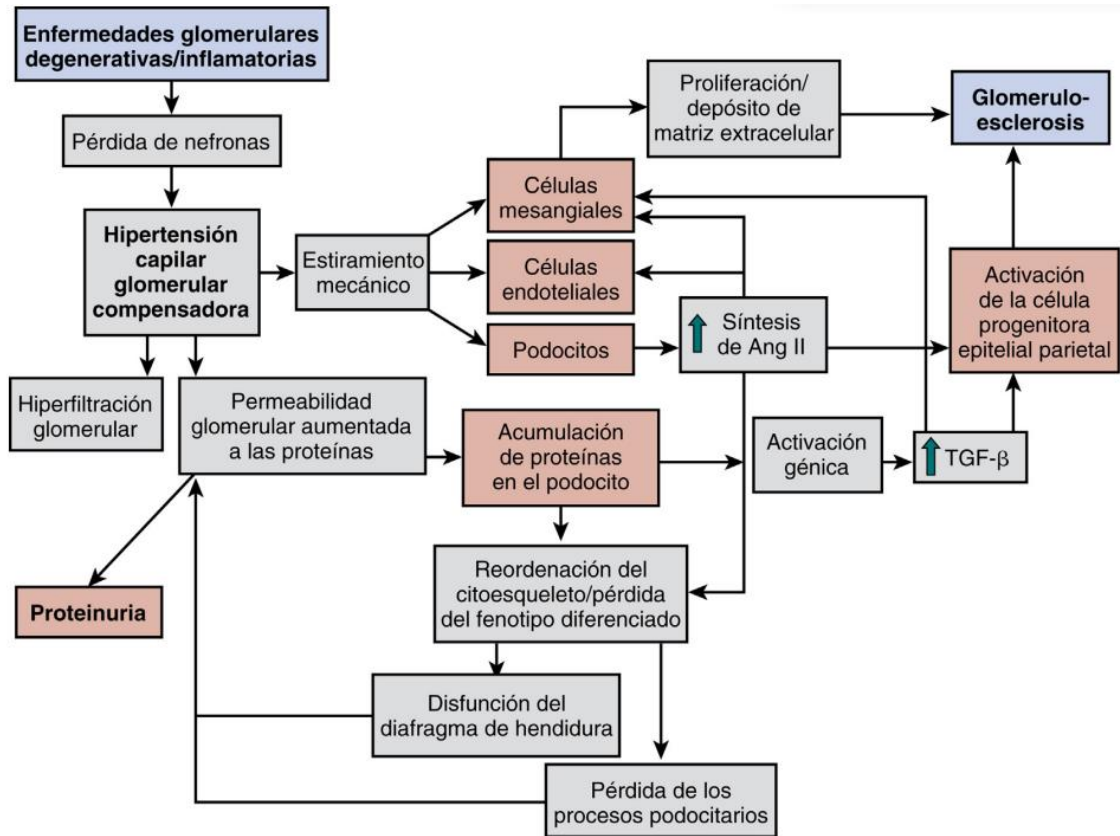
Con respecto a la podocalixina, se ha descrito en otros estudios la correlación entre la podocalixina y la proteinuria, como por ejemplo, en el 2003 Katsue K. y colaboradores en su estudio titulado "Urinary sediment podocalyxin in Children with Glomerular Diseases", describieron dos grupos donde se observó una correlación proteína y podocalixina positiva para los pacientes con enfermedad glomerular de tipo inflamatoria ($r=0.576$, $p < 0.001$) mientras que

para el segundo grupo con gomerulopatía de tipo no inflamatoria no hubo correlación (12). En otro estudio realizado en el 2012 por M. Hara y colaboradores, titulado "Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin", se obtuvo en los pacientes diabéticos un valor significativo en relación de la micro albuminuria y podocalixina urinaria $p < 0.001$ y una correlación con la excreción de albumina urinaria con $r = 0.35$ y $p < 0.01$ (14). Otro estudio realizado en pacientes con nefropatía por IgA por R. Asao y colaboradores titulado Relationships between Levels of Urinary Podocalyxin, Number of Urinary Podocytes, and Histologic Injury in Adult Patients with IgA Nephropathy, se realizaron biopsia renales y se observó una correlación positiva entre la podocalixina urinaria y la excreción de proteinuria con la severidad de anomalías extracapilares agudas con $r = 0.72$ y con $p < 0.001$ (19). En un estudio más reciente del 2015 titulado "Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes", M. Shoji y colaboradores, se encontró una correlación positiva entre niveles de podocalixina urinaria y el índice albumina - creatinina con $r = 0.344$ y $p < 0.001$. Es importante mencionar que todos los estudios en los que la correlación de podocalixina y proteinuria fue positiva tenían en común el estudio de nefropatías en etapas iniciales, por lo que sugiere pensar que la podocalixina pudiera ser usado como biomarcador temprano, así como su posible rol como indicador pronóstico (23).

En cuanto al índice podocalixina/creatinina, en nuestro estudio no se correlacionó con la proteinuria de 24 horas debido a la fisiopatología de la enfermedad renal crónica en la cual, en las etapas tempranas se caracterizan de un mecanismo de hiperfiltración con mayor proteinuria sin elevación de creatinina sérica; por lo que el índice se ve afectado por estas variables. Una disminución en el número de nefronas como consecuencia de diversas enfermedades glomerulares da lugar a cambios hemodinámicos glomerulares compensadores que a la larga resultan nocivos (13). En particular, el incremento de la presión capilar glomerular lesiona directamente las células glomerulares mediante estiramiento mecánico (7). La hipertensión glomerular también puede deteriorar la función de selectividad de tamaño capilar glomerular, lo cual provoca una ultrafiltración proteica excesiva y a la larga lesiones del podocito y proteinuria (13). Los podocitos responden a determinados estímulos que afectan su estructura y alteran de forma sincrónica la transcripción de los genes implicados en las proteínas de la barrera de filtración como son la sinaptopodina y la podocalixina; también pierden otros antígenos de diferenciación como WT-1, GLEPP-1, CALLA y receptor C3b, lo que está relacionado con la severidad del daño estructural glomerular; al perderse la célula funcional de la barrera de filtración sería difícil detectar y cuantificar la podocalixina en la orina, por lo que este biomarcador podría identificarse en etapas iniciales de lesión glomerular incluso antes de detectarse proteinuria (1).

Figura 1.

Mecanismos de lesión glomerular progresiva



Tomada de Brenner, B. M., Ortega Marcos, O., & Rodríguez Villarreal, I. Brenner y Rector, El riñón: tratado, 2016, 1787 (13)

Dentro de las limitantes de este estudio se encuentra el tamaño de la muestra y la amplia gama de enfermedades en edad pediátrica que progresan a daño renal crónico, en los estudios referenciados previamente, las entidades principalmente estudiadas fueron glomerulopatías, de diferentes etiologías como son la nefropatía diabética en dos de ellos, glomerulopatía infecciosa y la glomerulopatía por IgA. A diferencia de nuestro estudio en el cual se tomaron pacientes con diferente estadio de enfermedad renal crónica; la etiología más frecuente fueron las alteraciones quísticas o estructurales, en segundo lugar, las

glomerulopatías, seguido de las tubulopatías y uropatías. Ante esto, se debería dar seguimiento a estos pacientes en un periodo de 1 a 2 años y evaluar la podocalixina como factor pronóstico del deterioro de la función renal y valorar iniciar manejo para disminuir ese deterioro de la función renal, en forma temprana.

CONCLUSION

Se pudo concluir por lo tanto que el índice podocalixina/creatinina no se correlaciona con la proteinuria de 24 horas debido a la propia fisiopatología de la ERC en la cual el deterioro de la función renal es secundario a la pérdida de la barrera de filtración y a la pérdida de podocitos en el glomérulo renal, por lo que se sugiere a la podocalixina como un biomarcador de daño glomerular temprano y se requieren de más estudios para evaluarla como factor pronóstico del deterioro de la función renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arrizabalaga, P. El diafragma de filtración glomerular. Orientación diagnóstica y terapéutica en el síndrome nefrótico. *Nefrología*. 2005, 25(4), 361-368.
2. Hogg, R. J., Portman, R. J., Milliner, D., Lemley, K. V., Eddy, A., & Ingelfinger, J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*, 2000, 105(6), 1242-1249.
3. Gordillo G, Exenia RA, De la Cruz J. *Nefrología Pediátrica*. 3a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
4. Yu H, Kistler A, Faridi MH, Meyer JO, Trynieszewska B, Mehta D, Yue L, Dryer S, Reiser J. Synaptopodin Limits TRPC6 Podocyte Surface Expression and Attenuates Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3308-3319.
5. Nielsen JS, McNagny KM. The role of podocalyxin in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;20(8):1669-76.
6. De Vinuesa, S. G. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología*, 2008, 28, 17-21.
7. Erkan, E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatric Nephrology*, 2013, 28(7), 1049-1058.
8. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jul; 21(7):1020-6
9. Fassett, R. G., Venuthurupalli, S. K., Gobe, G. C., Coombes, J. S., Cooper, M. A., & Hoy, W. E. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney international*, 2011, 80(8), 806-821.
10. De Lucas C, Izquierdo E. Proteinuria. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014; 1: 69- 79.
11. Akankwasa, G., Jianhua, L., Guixue, C., Changjuan, A., & Xiaosong, Q. (2018). Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin

- and nephrin in selected glomerular diseases. *Biomarkers in medicine*, 2018, 12(8), 927-935.
12. Kanno K, Kawachi H, Uchida Y, Hara M, Shimizu F, Uchiyama M. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2003;95(3):c91-9
 13. Brenner, B. M., Ortega Marcos, O., & Rodríguez Villarreal, I. Brenner y Rector, el riñón: tratado de 2016, 936
 14. Hara M, Yamagata K, Tomino Y, Saito A, Hirayama Y, Ogasawara S, Kurosawa H, Sekine S, Yan K. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2913-9
 15. Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1063-75
 16. Hayashi T, Tokuriki S, Okuno T, Ohta G, Igarashi A, Ohshima Y. Urinary podocalyxin as a possible novel marker of intrauterine nephrogenesis and extrauterine podocyte injury. *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct;32(10):1891-1896
 17. Cubillos, M. P., Salas, P., & Zambrano, P. Microalbuminuria en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome hemolítico urémico. *Revista chilena de pediatría*, 2015, 86(2), 92-96.
 18. Singh, A., & Satchell, S. C. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatric Nephrology*, 2011, 26(11), 1957-1965.
 19. Asao R, Asanuma K, Kodama F, Akiba-Takagi M, Nagai-Hosoe Y, Seki T, Takeda Y, Ohsawa I, Mano S, Matsuoka K, Kurosawa H, Ogasawara S, Hirayama Y, Sekine S, Horikoshi S, Hara M, Tomino Y. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Sep; 7(9):1385-93
 20. Shoji M, Kobayashi K, Takemoto M, Sato Y, Yokote K. Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes. *Biomarkers*. 2016; 21(2):164-7.
 21. Yu D, Petermann A, Kunter U, Rong S, Shankland SJ, Floege J. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16 (6):1733-41.

- 22.A.Ortiz, B. Marrón y A. Ramos, El destino de los podocitos en la nefropatías proteinúricas. Unidad de Diálisis, Fundación Jimenez Díaz. Madrid, 2002, 22(5), 425-432
- 23.C. Escalante, F. Zeledón,G.Ulate, Proteinuria, fisiología y fisiología aplicada. Acta méd, costarric, 2007, 49(2)