



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

Hiperparatiroidismo como factor de progresión renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV, atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**ANGELICA HERNANDEZ CUAMANI**

Médico residente de nefrología pediátrica

**TUTOR**

**Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu.**

Nefróloga. Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica

*UMAЕ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

**Dr. Miguel Ángel Villasis Keever**

Maestro en Ciencias. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

*UMAЕ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

CD.MX. JULIO DE 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

Tema	Página.
1. Resumen	3
2. Antecedentes	4
3. Planteamiento del problema	19
4. Justificación	21
5. Objetivos del estudio	23
6. Hipótesis.	24
7. Material y métodos	25
8. Variables.	26
9. Descripción general del estudio	28
10. Resultados	31
11. Discusión	37
12. Bibliografía	42
13. Anexos	46

## RESUMEN

**Título.** Hiperparatiroidismo como factor de progresión renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV, atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

**AUTORES:** Hernández Cuamani Angélica. Residente de Nefrología Pediátrica.  
Sitio: Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.

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

**Objetivo:** Identificar la asociación de hiperparatiroidismo con la progresión del daño renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV.

**Material y métodos:** Tipo de estudio: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo: Estudio de Cohorte. Se realizó seguimiento de 01 mayo 2014 al 31 mayo 2016, de una muestra de 50 pacientes, menores de 16 años 6 meses de edad con diagnóstico de ERC en estadios III y IV que acuden a la consulta de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI registrando somatometría, tensión arterial, creatinina sérica, hemoglobina, colesterol, triglicéridos, fósforo sérico, bicarbonato sérico, calcio, y PTH se estableció la existencia o no de progresión de ERC cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuyó más de 3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por año, dividiendo la muestra en 2 grupos: los que presentaron progresión y los que no.

**Análisis estadístico:** Descriptivo: Para las variables cualitativas se representaron con números absolutos y porcentajes; para las variables cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

**Resultados:** Se identificaron 50 pacientes con ERC en estadio III y IV quienes se encontraban en seguimiento por la consulta externa de Nefrología. La edad varió de 1 mes a 16 años, siendo la mediana 7 años 7 meses, con leve predominio de los pacientes masculinos (54%). La mediana de la TFG al inicio del estudio fue de 32.6 ml/min/1.73, con una variación de 15-59 ml/min/1.73. El 66% de los pacientes se encontraban en E III y 34% de los pacientes se encontraban en E IV. El periodo mínimo de seguimiento fue de 8 meses y máximo de 2 años. Con respecto a la evolución del P, CaP y PTH, se encontró P al inicio una media de 4.75 mg/dl (2.4-7.1 mg/dl), y al final de 4.9mg/dl (3.3-6.9 mg/dl). Al inicio del estudio 13 (26%) pacientes presentaron P elevado y al final 6 (12%). la relación CaP se encontró una media al inicio del estudio de 46.1 (26.9-76.6) y a final una media de 49.2 (33-72), presentaron elevación de la relación CaP 3 (6%) al inicio del estudio y 1 (2%) al final del mismo. la PTH que reporta una media al inicio de 122.39 (20-442 pg/ml). La paratohormona se presentó elevada en 30 (60%) pacientes al inicio del estudio y en 29 (58%) al final del mismo, al hiperparatiroidismo se dio tratamiento con calcitriol a 28 (56%) de los pacientes, ya que dos pacientes tenían hiperfosfatemia y relación CaP elevada, que contraindico su uso.

**Conclusiones:** Con respecto a la PTH se presentó en los pacientes que presentaron deterioro y sin deterioro, por lo que no fue un factor de progresión renal. El hiperparatiroidismo secundario es una complicación de la ERC y muestra un empeoramiento progresivo durante la ERC. En niños con ERC en estadio III y IV, se observó progresión de la ERC en 44% de la población estudiada. Las cifras de fósforo no se encuentran significativamente más elevadas en el grupo que progreso.

## **ANTECEDENTES**

La enfermedad renal crónica constituye actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia y prevalencia de la misma ha aumentado en las últimas 3 décadas, así como los costos derivados de su tratamiento. Por otro lado la evidencia indica que algunos de los resultados adversos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), pueden ser prevenibles o retrasados mediante diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.<sup>1</sup>

La supervivencia a largo plazo en niños con ERC ha mejorado en los últimos 25 años, pero la mortalidad es todavía aproximadamente 30 veces más alta que la esperada para la edad<sup>2</sup>.

La ERC como precursora de insuficiencia renal crónica (IRCT) ha cobrado gran importancia en las últimas décadas. La descripción epidemiológica de la misma se había restringido a pacientes bajo tratamiento sustitutivo<sup>1</sup>.

La IRC afecta al 5-10% de la población mundial<sup>1</sup>, en Estados Unidos el National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), estimó que cerca del 11% de la población presentaba algún grado de ERC, el 3% de la población tenía elevación de creatinina y el 70% de estos pacientes tenía hipertensión arterial (HTA), la prevalencia de albuminuria fue 12%<sup>3</sup>, la incidencia es de 1-3 niños por millón de habitantes, en España se identifican de 30-40 casos nuevos por año que ingresan al programa de diálisis y trasplante. La incidencia en América Latina tiene un amplio rango que va de 2.8 a 15.8 casos nuevos anuales por millón de habitantes menores de 15 años, esto es debido a condiciones como; distribución geográfica de la población y la situación socioeconómica de cada país<sup>3</sup>.

En México se realizó un estudio transversal de una población que incluyó 3564 sujetos de ambos géneros con edad >18 años, seleccionados al azar, afiliados al instituto Mexicano del seguro social (IMSS), la prevalencia de una DCr <15ml/min fue de 1142 por millón de habitantes (pmh), en tanto que la prevalencia de una DCr

<60ml/min fue de 80 788 pmh, lo que comprende una elevada prevalencia de ERC en nuestro país al igual que el resto del mundo<sup>1</sup>.

En el 2002 la National Kidney Foundation en las guías K/DOQI, definió como ERC a la disminución de la función renal expresada como la tasa de filtración glomerular (TRG) <60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC, o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>. La TFG es ampliamente aceptada como el mejor índice para medir la función renal<sup>1</sup>.

La enfermedad renal crónica es progresiva y sigue un patrón constante que depende de su etiología y del propio paciente:

Estadio 1: Daño renal con TFG normal o elevada.

Estadio 2: Se establece por el daño renal asociado con la ligera disminución de la TFG entre 89-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Por lo general el paciente no tiene síntomas y el diagnóstico se establece de manera accidental.

Estadio 3: Es la disminución moderada de la TFG entre 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. el estadio se divide en dos etapas. La etapa temprana 3 a es el paciente con TFG entre 59-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y la etapa tardía 3 b con TFG 44-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Cuando la función renal disminuye, en el torrente sanguíneo se acumulan sustancias tóxicas que ocasionan uremia. Los pacientes presentan síntomas y complicaciones originadas por la hipertensión, anemia y alteraciones por el metabolismo óseo.

Estadio 4: Se refiere al daño renal avanzado con disminución grave de la TFG entre 15-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Estadio 5: o insuficiencia renal crónica terminal la TFG cae por debajo de 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En este estadio se requiere tratamiento sustitutivo<sup>4</sup>.

La etiología de la IRC en niños es muy diferente a los de los adultos, en los niños los problemas congénitos son responsables hasta del 50% de los casos<sup>8</sup>.

Las causas más frecuentes de ERC son las malformaciones congénitas; grupo heterogéneo que incluye: uropatías obstructivas<sup>9</sup>, nefropatía por reflujo, displasia-hipoplasia renal, más frecuentes, entre más pequeño es el paciente.

Gracias a los controles ecográficos prenatales, la mayoría de estos niños son diagnosticados desde Recién Nacido (RN)<sup>2</sup>. De acuerdo con los datos de la Asociación Europea de diálisis y trasplante (EDTA) la nefropatía por reflujo es la causa de entrada a programa de diálisis-trasplante del 20-25% de los menores de 15 años y 5% del total de pacientes<sup>8</sup>. El siguiente grupo etiológico lo constituyen las enfermedades glomerulares primarias o secundarias, más frecuentes en los niños mayores, entre los cuales destaca el síndrome nefrótico corticorresistente por esclerosis segmentaria y focal con o sin base genética, siendo el resto de etiologías muchos menos frecuentes (síndrome urémico-hemolítico, cistinosis, oxalosis, etc)<sup>2</sup>.

La historia natural de la ERC, indican que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando a estadios más avanzados de insuficiencia renal. Desde la publicación del grupo de estudio sobre modificaciones sobre la dieta en la enfermedad renal (MDRD), se han identificado múltiples factores que pueden acelerar su evolución. La mayor parte de los factores de progresión de la enfermedad renal son también factores de riesgo cardiovascular (RCV), como lo es la propia ERC<sup>10</sup>.

Los factores de riesgo que afectan la progresión de la enfermedad renal crónica son: proteinuria superior a 1,5 g / 24 h<sup>10,11,12,13,14</sup>, hipertensión<sup>15,16</sup>, el tipo de subyacente enfermedad renal, raza afroamericana, sexo masculino, la obesidad, la diabetes mellitus, hiperlipidemia<sup>17</sup>, tabaquismo, dietas altas en proteínas, la retención de fosfato y acidosis metabólica<sup>11,12</sup>. El mayor grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de la ERC es un factor de mal pronóstico<sup>10</sup>. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con ERC terminal<sup>18,19,20</sup>.

Factores individuales asociados a la progresión del daño renal.

Factores de riesgo no modificables: predisposición genética; múltiples estudios genéticos han sugerido la relación entre la ERC y la variedad de polimorfismos de múltiples genes que sintetizan moléculas como lo son: factores de eje sistema renina angiotensina aldosterona<sup>10,11,12</sup>, la óxido nítrico sintetasa, el factor de necrosis tumoral alfa y múltiples citosinas<sup>3</sup>. Factores raciales; factores socioeconómicos como la deprivación social y el estado socioeconómico bajo, se ha asociado con la prevalencia de ERC<sup>3</sup>. Factores materno fetales; desnutrición materna durante el embarazo y el exceso de ingesta de calorías por el recién nacido, puede favorecer la aparición de HTA, Diabetes Mellitus, síndrome metabólico y ERC. El bajo peso al nacer se ha asociado con HTA por un número reducido de nefronas al nacer (oligonefronía), que por la incapacidad de manejar cantidades altas de solutos y cargas de sal, lleva a hipertrofia compensatoria, que favorece la aparición de glomeruloesclerosis y ERC<sup>3,10</sup>. Edad: la tasa de progresión de la ERC es influenciada por el incremento progresivo de la edad. Género: el sexo masculino se asoció con mayor deterioro de la FG<sup>3,10,11</sup>.

Factores de riesgo modificables.

Proteinuria

Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la progresión de la pérdida de la función renal y en base a eso se considera a la proteinuria como el más potente predictor de la progresión de la ERC, incluso por encima de HTA<sup>3,10</sup>. Una TFG <60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC representa la pérdida de más del 50% de la función renal normal en adultos y por debajo de este nivel la prevalencia de las complicaciones propias de la ERC aumentan<sup>1</sup>. Se debe mantener la proteinuria en niveles inferiores a 0.5g/día<sup>10, 12</sup>, y tener presente que la albuminuria además de ser el principal factor de progresión de la ERC, es un factor de RCV reconocido. Datos del estudio PREVEND demuestran que el RCV asociado a albuminuria comienza a partir de cifras tan bajas como 10 mg/día



y también se ha demostrado que la regresión de la albuminuria se acompaña de una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular<sup>10</sup>.

Se ha recomendado para el tratamiento de la proteinuria; los bloqueadores del SRA los cuales tienen efecto antiproteinurico y renoprotector; tanto IECA como ARA II, tienen efecto similar sobre proteinuria y progresión de la enfermedad renal<sup>10,12</sup>. Los fármacos mejor estudiados para retardar la progresión de la ERC son los IECA<sup>21</sup>. Un metanálisis sugiere que los ARA II son fármacos igual de eficaces que los IECA en controlar la presión arterial y la proteinuria<sup>21</sup>. La asociación de IECA/ARA II reduce más la proteinuria que dosis equivalentes de ambos fármacos por separado<sup>7,21</sup>.

El proyecto Italkid estudio realizado en niños evaluó la proteinuria en pacientes con riñones hipoplásicos, se dividieron en 3 grupos: uno sin proteinuria (IPr/Cr <2), otro con proteinuria leve (IPr/Cr 0.2-0.9) y el tercero con proteinuria moderada (IPr/Cr >0.9). Se definió progresión de la ERC al deterioro de la función renal >3ml/min/1.73m<sup>2</sup> por año. Los pacientes se siguieron en un promedio de 3 años y medio, se observó un mayor deterioro de la función renal en pacientes con proteinuria moderada (disminución de la TFG de 3.61 +/- 5.4 ml/min/1.73 por año) en comparación a los grupos sin proteinuria o proteinuria leve (0.16 +/- 3.64 y 0.54 +/- 3.67 ml/min/1.73 por año respectivamente), lo cual fue estadísticamente significativo (p<0.0001)<sup>22</sup>.

### Hipertensión arterial

La presión arterial (PA) alta es uno de los factores de progresión renal más importantes en niños, así como de mortalidad cardiovascular. La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona juega un papel importante en la hipertensión<sup>16,23</sup>. El control de la PA es una meta clara dentro del manejo de los pacientes con ERC. La elevación de las cifras tensionales de PA, se ha relacionado con un aumento de la presión a nivel del glomérulo, ocasionando alteraciones crónicas hemodinámicas de la arteriola aferente y llevando a hiperfiltración adaptativa. Los cambios hemodinámicos que se producen son: 1. Respuesta compensadora de la nefrona para mantener la FG. 2. Vasodilatación renal primaria. 3. Reducción

compensatoria de la permeabilidad de la pared capilar glomerular a pequeños solutos y agua. La caída de la FG es soportada por un aumento de la presión intraglomerular, respuesta mediada por una reducción del flujo hacia la mácula densa con la subsecuente activación túbulo glomerular<sup>3,24</sup>.

En el estudio ESCAPE se incluyeron 385 pacientes con edad entre 3 a 18 años con ERC (TFG entre 15 a 80 ml/min/1.73), quienes recibieron ramipril y se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos: uno con control intensivo de la presión arterial (cifras de por debajo de percentila 50), y el otro grupo con control convencional de la presión arterial (entre la percentila 50 y 95). Se dio seguimiento por 5 años y se consideró al deterioro en 50% de la función renal o el inicio de terapia sustitutiva como la variable de resultado principal. Al comparar ambos grupos, se encontró que los que tuvieron tratamiento intensivo evolucionaron con menor frecuencia ( $p < 0.05$ ) a la variable de desenlace (29.9 % vs. 41.7%). Por lo anterior, se concluyó que la hipertensión arterial es un factor de progresión independiente de deterioro de la función renal. <sup>25,26</sup>

En el corte realizado en el 2003 del estudio NAPRTCS, Mitsnefes et. al analizaron 3,834 pacientes con edad entre 2 y 17 años con una TFG menor de 75 ml/min/1.73. El punto final del estudio se definió como el inicio de la terapia de sustitución o un deterioro de la TFG de 10 ml/min/1.73 con respecto a la inicial. En los resultados se describe que quienes presentaban hipertensión en el momento del inicio del seguimiento, tuvieron mayor proporción de deterioro que quienes tenían presión arterial normal (58% vs. 49%); mientras que al realizar el análisis multivariado, la hipertensión arterial sistólica se determinó como un factor independiente ( $p = 0.003$ ) de deterioro de la función renal. <sup>23</sup>

#### Dislipidemia.

La ERC causa alteraciones importantes en las lipoproteínas desde los estadios tempranos de la enfermedad que preceden las alteraciones de lípidos plasmáticos, siendo la más frecuentes la asociación de la hipertrigliceridemia y HDL bajo<sup>17,23</sup>.

La National Kidney Foundation (NKF) y el National Cholesterol Education Program Treatment Panel III (ATP), han diseñado guías para el manejo de la dislipidemia en pacientes con ERC, con diferencias importantes ya que para la NKF la ERC se considera equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular, el objetivo primario es llegar a un colesterol <100 mg/dl, pero considerando a la ERC como equivalente de riesgo debemos lograr un LDL colesterol <70mg/dl. Todas las estatinas pueden usarse con seguridad en ERC pero las diferentes farmacocinéticas le dan a alguna mayor seguridad en pacientes con ERC estadio 4. El colesterol debe ser <130 mg/dl<sup>17</sup>.

Es importante señalar que hay estudios que demuestran efecto renoprotector de la estatinas al disminuir la tasa de pérdida de la función renal así como la proteinuria, siendo mayor el beneficio cuanto más alta es la proteinuria basal, el mecanismo sería la disminución del mevalonato, un metabolito en la vía de síntesis del colesterol, que es necesario para la absorción de la albúmina en el túbulo contorneado proximal. Al disminuirse esta reabsorción se disminuiría la inflamación y el desarrollo de enfermedad tubulointestinal limitando el progreso de la ERC<sup>17,27</sup>.

Existen pocos estudios que documenten la asociación de ERC y dislipidemia en niños y adolescentes con ERC. Un meta-análisis realizado en 2006, 27 estudios con 39704 participantes, se dio tratamiento con estatinas el cuál redujo la proteinuria en un 42% (IC del 95% 2-83). No hubo reducción estadísticamente significativa en el deterioro de la función renal. El Scandinavian Simvastatin Survival Study, reanalizó la pérdida de la función renal en 409 de sus participantes con ERC, encontrando un efecto protector moderado sobre la tasa de disminución de la función renal; la Simvastatina redujo significativamente una disminución de >25% en la función renal [Odds ratio (OR) 0,68; IC del 95%: 0,50-0,92; P = 0,01] durante 5,5 años de seguimiento<sup>28</sup>.

Obesidad

La obesidad ha sido determinada en varios estudios como un factor de riesgo para el desarrollo de ERC y progresión de la misma, se ha visto en la población obesa mayor prevalencia de la proteinuria con el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, como hallazgo en la histopatología de estos pacientes. La fisiopatología no está bien conocida, se han propuesto teorías acerca cambios hemodinámicos, aumento de sustancias vasoactivas, fibrogénicas, entre las que se incluyen la angiotensina II, insulina, leptina y factor de crecimiento transformante beta. Dentro de los cambios hemodinámicos reportados se ven fenómenos de hiperfiltración glomerular en los pacientes obesos; así como reabsorción de sodio tubular mayor al promedio de la población general. La hiperlipidemia es un trastorno frecuente en los pacientes obesos, como la hiperglucemia y otros trastornos metabólicos. En múltiples modelos animales de roedores, se han encontrado acumulación de vesículas de triglicéridos y colesterol a nivel de la médula renal. Otras sustancias como el activador del plasminógeno 1 (PAI-1), VEGF, colágeno tipo IV y fibronectina, se encuentra elevado en los pacientes obesos<sup>3</sup>. La activación del SRAA proveniente del tejido adiposo visceral favorece la elevación de los niveles plasmáticos de renina y angiotensina II característicos de estos pacientes y que contribuye a los cambios hemodinámicos y renales. Los niveles altos de aldosterona son independientes de los niveles de renina, favoreciendo más reabsorción de sodio a nivel de la nefrona distal. En estos pacientes la hiperinsulinemia favorece la presencia de factores de crecimiento dependientes de insulina que llevan a la formación de glomeruloesclerosis<sup>3</sup>. La leptina y la adiponectina han demostrado correlación con los eventos cardiovasculares y ERC. Niveles elevados de leptina se han correlacionado con la aparición de proteinuria y glomeruloesclerosis en pacientes con IC mayor a 130 cm. Los niveles de adiponectina se encuentran relativamente bajos cuando el diámetro de cintura es mayor 130cm, lo cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ERC y eventos cardiovasculares<sup>3</sup>.

En los estudios epidemiológicos basados en la población, se ha demostrado que la obesidad se asocia con un nuevo inicio de ERC y una mayor tasa de progresión a insuficiencia renal en individuos con enfermedad renal primaria. En un estudio

de predictores de enfermedad renal de nueva aparición, en una cohorte de 2.585 pacientes seguidos durante 20 años, el odds ratio para la nueva aparición de enfermedad renal crónica fue de 1,23 por un aumento estándar en el índice de masa corporal (IMC). Aumento del IMC también se ha demostrado que aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad renal existente, ajustado por los factores de confusión, incluyendo la diabetes y la hipertensión. Los individuos obesos con ERC tienen una mayor tasa de disminución en la tasa de filtración glomerular y el progreso más rápido a la enfermedad renal terminal (ESRD). En un estudio de gran población que evaluó el riesgo de ESRD en un lapso de 20 años, el aumento del IMC fue un factor de riesgo independiente para la progresión a la ESRD en individuos obesos en comparación con aquellos con peso corporal normal. En otro estudio de casos controlados basado en la población, un IMC de más de 25 a los 20 años se asoció con un triple riesgo de desarrollar una nueva enfermedad renal, incluso después de la corrección de la hipertensión y la diabetes. La coexistencia de diabetes y obesidad en este estudio duplicó el riesgo de un nuevo inicio de enfermedad renal<sup>29</sup>.

Alteraciones Calcio fósforo, paratohormona y vitamina D.

El trastorno del metabolismo mineral óseo se presenta en 3 aspectos principales. El desbalance del eje calcio-fósforo-vitaminaD-Paratohormona (PTH), el trastorno de la mineralización ósea y la calcificación vascular<sup>30</sup>.

Las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC. El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas. Es posible que el aumento precoz de FGF-23 (fibroblast growth factor-23) en el plasma pueda ser

un indicador de retención de fósforo, como también lo puede ser un aumento de la fracción excretada de fósforo urinario<sup>32</sup>. También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25[OH]D<sub>3</sub>) en pacientes con ERC, secundario a: 1. Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa. 2. Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D<sub>3</sub> tubular. La 25(OH)D<sub>3</sub> debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula (con la intervención de la megalina, un receptor endocítico situado en la membrana apical). 3. Retención de fósforo, que disminuye la síntesis renal de calcitriol, directa o indirectamente, a través del aumento del FGF-23. El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC. La retención de fósforo, junto con el déficit de calcitriol y la enfermedad renal per se, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH. El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Junto con la retención de fósforo, déficit de calcitriol e hipocalcemia, en el establecimiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT2), es posible que también puedan desempeñar un papel precoz, el aumento de FGF-23 y moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo, o bien la disminución, falta de afinidad o infrarregulación de receptores como la megalina u otros factores correguladores. El propio déficit de 25(OH)D<sub>3</sub> (falta de ingestión o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces. En las glándulas paratiroides existen, al menos, dos receptores clásicos conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT2. Estos dos receptores de las glándulas paratiroides son: 1. Receptor de vitamina D (VDR). a) La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor, que es un receptor citosólico. b) Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece, el propio estado urémico

puede disminuir la estabilidad del ARNm VDR, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, «toxinas urémicas» disminuyen el paso del complejo VDR-vitamina D al núcleo y su unión al elemento de respuesta del ADN. c) El déficit de VDR produce resistencia a la acción inhibitoria de la vitamina D sobre la síntesis de PTH. d) La hiperplasia de las glándulas paratiroides se acompaña de disminución en la densidad de VDR. En estados avanzados de hiperplasia, «hiperplasia nodular», la disminución de los VDR es muy marcada.

2. Receptor-sensor de calcio (CaR). Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y se deja de inhibir la secreción de PTH. a) Su déficit produce resistencia a la acción del Ca sobre la glándula paratiroidea. b) El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está asociado a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroides. Recientemente se ha demostrado en la paratiroides la existencia del receptor para el FGF-23 (FGF-R) y su «correceptor», la proteína Klotho<sup>32</sup>, permite al FGF-23 ejercer una acción inhibitoria sobre la glándula paratiroidea. En experimentos en animales urémicos y en muestras de paratiroides hiperplásicas de pacientes urémicos se ha evidenciado una disminución de los FGF-R y de Klotho, lo que conduce a una resistencia de las paratiroides hiperplásicas a la acción inhibitoria del FGF23.

Efecto de moléculas y hormonas sobre los receptores

1. El descenso del calcio extracelular es detectado por el receptor de calcio en la membrana plasmática estimulando la producción de PTH.
2. La retención de fósforo estimula la síntesis y secreción de PTH. Además, induce hiperplasia de las paratiroides que, a su vez, disminuye la expresión del CaR y del VDR, que a su vez también favorece la síntesis y secreción de PTH.
3. La vitamina D actúa sobre el VDR suprimiendo la síntesis y secreción de PTH. Su déficit disminuye este efecto.
4. Un déficit de calcitriol provoca infrarregulación de la expresión del ARNm de VDR. Igualmente, una disminución de calcio infrarregula la expresión del CaR y del VDR. Por el contrario, se sabe que el calcitriol es capaz de sobrerregular su propio receptor en distintos tejidos. También se conoce que existen diferencias entre distintos

análogos de la vitamina D (activadores selectivos de los receptores de vitamina D [AsVDR]) y también parece que los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides. 5. El calcitriol también puede aumentar la expresión del receptor de Ca. Este efecto se debilita cuando existe hipocalcemia y es más importante cuando los niveles de calcio son normales o altos, o cuando se administran calcimiméticos<sup>31</sup>.

La vitamina D ha demostrado tener efectos en la disminución de la progresión de la ERC. Estudios recientes demuestran la relevancia del uso de vitamina D o su análogo, el paracalcitol, en los pacientes con proteinuria. En uno, realizado en 10 pacientes adultos con nefropatía por IgA con proteinuria significativa, a pesar del tratamiento con IECA, el calcitriol oral fue efectivo en reducir la proteinuria. En otro, un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, se administró paricalcitol por 6 meses en pacientes con TFG de 90 a 15 ml/min/1.73 y proteinuria de más de 400 mg al día, demostrándose disminución de la proteinuria<sup>33</sup>.

Desde el punto de vista clínico existen recientes estudios sobre el rol del FGF23 y su relación con el metabolismo mineral óseo en enfermos renales. Wesseling-Perry y cols, ha comunicado una experiencia en 52 pacientes portadores de ERC grados 2-4, con edades entre 2 y 21 años, evaluados con biopsia ósea con marcación con tetraciclina. El análisis multi-variado mostró que la filtración glomerular, la calcemia y la hiperfosfatemia fueron predictores independientes del hiperparatitoidismo. Los niveles de 25(OH)vitD y la hiperfosfatemia mostraron ser predictores de los valores de FGF23 en plasma, valores que se mostraron elevados en forma directamente proporcional a la caída de la función renal. Para los grados 2 (n: 14), 3 (n: 24) y 4/5 (n: 14) de ERC se encontraron niveles de FGF23 de 181, 197 y 344 RU/ ml, respectivamente. Los niveles en plasma de FGF23 se encontraron directamente relacionados al Z talla/edad en el análisis bivariado y multivariado, sugiriendo que esta hormona es un factor asociado al retraso de talla en niños portadores de ERC<sup>30</sup>.

En un estudio realizado en pacientes adultos con TFG < 40 ml/min/1.73 se



encontró que la velocidad de progresión de la ERC se correlacionó con los niveles altos de fósforo (P), observando una correlación entre la tasa de variación del FG y el fósforo sérico ( $R^2 = 0.03$ ;  $p = 0.02$ ), lo cual fue una correlación baja.<sup>34</sup>

En una cohorte prospectiva realizada de 1990 a 2005, de pacientes adultos se incluyeron 985 pacientes, se siguió a pacientes con ERC del estadio I-V, la duración media del seguimiento fue de 2,1 años; encontrando que un fósforo mayor de 4.3 mg/dl se asoció con mayor riesgo de progresión (IC 95% 1.12-1.48), en cuanto a la relación CaxP se encontró que un producto CaP mayor 40 mg/dl se asocia con mayor riesgo de progresión de deterioro renal (IC 95%, 0.91-2.07,  $p: 0.02$ )<sup>35</sup>.

En un estudio realizado en 2007 se incluyeron 448 pacientes adultos; encontrando que por cada mg/dl mayor de concentración de fósforo, la disminución de la función renal aumento 0.154 (0,071-0,237) ml/min/mes (IC 95% 0.071-0.237)<sup>36</sup>.

En el 2011 se realizó un estudio llamado Framingham Hearth con 2269 participantes, se encontró que niveles altos de fósforo (4mg/dl) han incrementado el riesgo de enfermedad crónica (Odds Ratio 2.14; IC 95% 1.07-4.28;  $P = 0.03$ ). En un estudio similar NHANES III pacientes con  $P >4$  mg/dl, demostraron un incremento en la incidencia de ERC, comparado con niveles  $<4$  mg/dl (RR 1.90, IC 95%, 1.03-3.35;  $p= 0.04$ )<sup>37</sup>.

Se han publicado estudios relacionados en la evolución de niños con enfermedad renal crónica; uno de ellos el proyecto Italkid, un estudio prospectivo iniciado en 1990, cual tuvo como objetivo identificar a los pacientes con ERC en la población pediátrica italiana. Las principales causas de ERC fueron: hipoplasia/displasia renal asociada a malformaciones de la vía urinaria (53.6%) y las enfermedades glomerulares (6.8%). Durante los 10 años de estudio, 263 pacientes iniciaron terapia de sustitución renal con una incidencia de 7.3 pacientes por año, por cada 100 pacientes. La supervivencia renal considerada como el tiempo en el que se mantuvo el paciente con ERC sin requerir terapia de sustitución, no se relacionó con la edad aunque se observó un incremento del

deterioro de la función renal durante la pubertad. Los datos del proyecto Italkid proporcionan información detallada sobre la incidencia, las causas y los resultados del deterioro funcional renal leve a grave, sin embargo no se evalúan los factores que influyen en su curso<sup>38</sup>. En España también se realizaron estudios similares. En el 2007 la Asociación Española de Nefrología Pediátrica puso en marcha el Registro español pediátrico de Insuficiencia renal (REPIR II), en el cual se incluyeron niños menores de 18 años con diagnóstico de ERC entre estadio II y V, que no requerían de terapia de sustitución renal y con más de 3 meses de disminución de la TFG. Las anomalías estructurales fueron la causa más frecuente (59%), mientras que las glomerulopatías presentaron el 3%. El valor medio de TFG fue de  $52 \pm 2$  ml/min/1.73, pero el 82% se encontró en estadio II y III. El valor medio de la calcemia, fosforemia, producto Ca x P y de la PTHi en todos los pacientes valorados de forma conjunta era de  $9,8 \pm 0,6$  mg/dl,  $4,7 \pm 1,0$  mg/dl,  $46 \pm 10$  mg/dl y  $104 \pm 113$  ng/ml, respectivamente. El fósforo y el producto Ca x P presentan un ligero descenso con la edad. La PTHi se mantiene sin diferencias importantes en todas las edades salvo en el grupo de 0-2 años, en el que se encuentra más elevada. La fosforemia, el producto Ca x P y la PTHi ascienden de forma significativa a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad. El 17% de los pacientes cumplían las recomendaciones K/DOQI sobre el metabolismo fosfocálcico, manteniendo estos cuatro parámetros dentro de los intervalos aconsejados. El 35% cumplían tres, el 34% dos, el 8% uno y el 1%, ninguna recomendación<sup>39</sup>.

Con respecto al diseño de estudio se realizó un estudio similar en nuestro hospital realizado por Escalante Rodríguez y cols en el 2014 en un estudio retrospectivo donde se incluyeron 82 pacientes con una mediana de TFG de  $39.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Las principales etiologías fueron las uropatías (50%) y las glomerulopatías (37%) sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los que presentaron progresión ( $p=0.41$ ). 51 pacientes presentaron progresión de la ERC con una mediana de deterioro de la función renal anual de  $6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad fueron la hiperfosfatemia ( $p=0.03$ ) y la proteinuria ( $p=0.02$ ). La hiperfosfatemia (OR 2.7)

como un factor que se relacionó estadísticamente a la progresión<sup>40</sup>. El segundo estudio realizado en el mismo lugar por la Dra Alma Mota se identificaron medianas con valores normales de fósforo sérico al inicio, clasificándose con hiperfosfatemia aproximadamente un 10% de la población estudiada, al comparar los grupos con progresión o no, no existió diferencia en las proporciones y no se determinó la asociación con el deterioro, por el tamaño de muestra limitada<sup>41</sup>.

## **Planteamiento del problema**

La enfermedad renal crónica constituye actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia y prevalencia de la misma ha aumentado en las últimas 3 décadas, así como los costos derivados de su tratamiento. Por otro lado la evidencia indica que algunos de los resultados adversos en pacientes con ERC, pueden ser prevenibles o retrasados mediante diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.<sup>1</sup>

La ERC como precursora de insuficiencia renal crónica (IRCT) ha cobrado gran importancia en las últimas décadas. Se han asociado diversos factores asociados a la progresión de la ERC, como lo es la hiperfosfatemia, la relación CaP elevada y el hiperparatiroidismo descontrolado. La hiperfosfatemia como factor asociado a la progresión del daño renal, no sólo induce la forma más severa de hiperparatiroidismo secundario, sino que también está relacionado con otros efectos extraóseos que pueden asociarse al aumento de mortalidad.

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

En 2015 se realizó un segundo estudio donde de igual manera se identificaron los factores de progresión renal, en pacientes con ERC en E III y IV, siguiéndose por un periodo de 6 meses se identificaron de igual manera la proteinuria con un factor de progresión renal, dislipidemia, hiperfosfatemia y anemia, sin embargo el periodo de seguimiento fue corto.

Por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es el impacto del Hiperparatiroidismo como factor de progresión renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV, atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI?

## Justificación

La IRC afecta al 5-10% de la población mundial, en Estados Unidos el National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), estimó que cerca del 11% de la población presentaba algún grado de ERC, el 3% de la población tenía elevación de creatinina y el 70% de estos pacientes tenía HTA, la prevalencia de albuminuria fue 12%, la incidencia es de 1-3 niños por millón de habitantes, en España se identifican de 30-40 casos nuevos por año que ingresan al programa de diálisis y trasplante. La incidencia en América Latina tiene un amplio rango que va de 2.8 a 15.8 casos nuevos anuales por millón de habitantes menores de 15 años, esto es debido a condiciones como; distribución geográfica de la población y la situación socioeconómica de cada país.

Algunos de los factores de riesgo que afectan la progresión de la ERC son: el hiperparatiroidismo, así como la hiperfosfatemia y la relación CaP.

Se han identificado que estos factores pueden acelerar el deterioro de la función renal, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes adultos. A partir de la identificación de factores relacionados a progresión, se establecen medidas encaminadas a corregirlos para limitar o revertir el daño. Es necesario identificar los factores de progresión de la enfermedad, con el fin de retrasar el uso de terapia sustitutiva renal; diálisis peritoneal o hemodiálisis, lo cual modificaría de manera importante su estilo de vida, así como la morbilidad y mortalidad.

Pocos estudios se han realizado en la población pediátrica, tanto sobre el curso clínico y pronóstico de pacientes con ERC en E III y IV, como de los factores asociados a la progresión, por lo que utiliza la información de pacientes adultos. Es por ello que identificar dichos factores de riesgo e intervenir en los mismos con el fin de retrasar o detener la progresión del daño renal en nuestra población es importante y establecer nuestras propias guías de tratamiento con el fin de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

**Pregunta de investigación:**

¿Existe asociación de hiperparatiroidismo con la progresión del daño renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV?

## **Objetivo General**

Identificar la asociación de hiperparatiroidismo con la progresión del daño renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV.

## **Objetivos Específicos**

1. Determinar la proporción de pacientes pediátricos con ERC EIII y IV que se deteriora la función renal en un año de seguimiento
2. Identificar la asociación entre hiperfosfatemia y el deterioro de la función renal.



### **Hipótesis general.**

En pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en estadio III y IV, el hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosfatemia y la relación calcio-fósforo elevado se asocian al deterioro de la función renal.

### Hipótesis específica.

1. Porcentaje de pacientes que se deterioran año.
2. La hiperfosfatemia es un factor que se asocia con el deterioro de la función renal.
3. La elevación de la relación CaP se asocia con el deterioro de la función renal.

## **Material y Métodos**

### **Diseño del estudio:**

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo: Estudio de Cohorte.

### **Lugar del estudio:**

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

### **Universo de estudio:**

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de ERC en estadio 3 y 4 valorados en el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

### **Tiempo de estudio**

Se realizó el seguimiento de los pacientes desde el 1 de Mayo 2014 a 31 de Mayo del 2016.

### **Tipo de muestreo:**

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

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión

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

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de trasplante renal.

#### Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no acudan a consulta de seguimiento durante el periodo de estudio.
- Pacientes que pierdan seguridad social en el periodo de estudio.

## Definición de las variables

### Variable Dependiente

- Deterioro de la función renal

### Variables Independientes

- o Relación calcio fósforo
- o Fósforo Paratohormona
- o Etiología de la enfermedad renal crónica
- o Edad
- o Sexo

### Variables de Confusión

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

### Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
<b>Progresión de la enfermedad renal crónica</b>	Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) medida en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Se consideró deterioro cuando la TFG disminuyó más 3ml/min/1.73 por año medida por fórmula de Schwartz Update.	Cualitativa nominal dicotómica	- Con progresión del deterioro de la función renal - Sin progresión del deterioro de la función renal
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de la evaluación	Edad en años registrada al momento del diagnóstico de ERC	Cuantitativa continua	Meses y años.
<b>Sexo</b>	Designado de acuerdo a la exploración física.	Sexo del paciente registrado en el expediente	Cualitativa nominal dicotómica	- Femenino - Masculino
<b>Etiología de la enfermedad renal crónica</b>	Se define como la causa que condicionó la lesión renal progresiva	Se registró como etiología el diagnóstico establecido en el expediente clínico por el Servicio de Nefrología	Cualitativa nominal	Glomerulonefritis crónica Enfermedad de Alport Malformaciones de las vías urinarias Neoplasia Otra causa
<b>Tiempo de evolución</b>	Tiempo entre el inicio de la ERC y el actual	Se registró el tiempo desde el diagnóstico de ERC hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Meses y años

<b>Estadio de la Enfermedad Crónica</b>	Grado de deterioro de la función renal medido en ml/min/1.73 medida por Fórmula de Schwartz	Se registró el estadio de ERC al momento de inicio de estudio.	Cualitativa nominal	Estadio 3 Estadio 4
<b>Hipertensión arterial sistólica</b>	Elevación de la presión arterial sistólica (PAS) por arriba de la percentila 95 para talla y sexo.	Se registró si la PAS se encontró por arriba de la percentila 95 al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Hipertensión arterial diastólica</b>	Elevación de la presión arterial diastólica (PAD) por arriba de la percentila 95 para talla y sexo.	Se registró si la PAD se encontró por arriba de la percentila 95 al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Hipercolesterolemia</b>	Colesterol sérico total $\geq$ percentil 95 para la edad y sexo tomando como referencia las guías de la Academia Americana de pediatría	Se registró el nivel de colesterol al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento se valoró si se encontraba arriba de la percentila 95 para la edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Triglicéridos $\geq$ percentil 95 para la edad tomando como referencia las guías de la Academia Americana de pediatría <sup>36</sup>	Se registró el nivel de triglicéridos al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento se valoró si se encontraba arriba de la percentila 95 para la edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Proteinuria en rango nefrótico</b>	Cantidad de proteínas en orina medida en una recolección de orina 24 horas para niños continentes mayor de 40 mg/m <sup>2</sup> /sc hora y como índice proteína/creatinina mayor de 2 mg/mg	Se determinó la cantidad de proteínas en la orina, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento y se definió si se encontraba en rango nefrótico o no.	Cuantitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Anemia</b>	<b>Disminución de la hemoglobina asociado a la ERC de acuerdo a tablas del NHANES para edad y sexo (anexo 5)</b>	Se registró el nivel de hemoglobina, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento, se determinó si se encontró debajo de la percentila 5 para edad y sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Hiperfosfatemia</b>	Niveles séricos de fosforo por arriba de lo esperado para su edad.	Se registró la cifra de fosforo sérico, al momento del inicio del estudio y durante el seguimiento, se determinó si se encontró por arriba de lo esperado para su edad	Cualitativa Nominal dicotómica	Normal Alterado
<b>Obesidad</b>	Incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio en las proporciones de los diferentes componentes del organismo, en la que aumenta fundamentalmente la masa grasa con anormal distribución corporal	Índice de masa corporal, al momento de encontrarse el paciente en estadio 3 o 4 de ERC, por arriba de la percentila 95 para edad y sexo, tomando en cuenta las gráficas de CDC (Anexo 2)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

<b>Calcioxfósforo</b>	Producto de la alteración del calcio y fósforo	Se registró la cifra del producto CaP al inicio del estudio y durante el seguimiento, se determinó si se encontró por arriba de lo esperado para su edad.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
-----------------------	--	---	--------------------------------	---------------------

## Descripción General del Estudio

1. La continuación del estudio se llevará a cabo posterior a la aprobación de enmienda, por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, para continuar con el estudio realizado titulado: "Hiperparatiroidismo como factor de progresión renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III y IV, atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI" autor: **Angelica Hernandez Cuamani.**
2. Se identificarán a los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 y 4 en la consulta del servicio de nefrología de este hospital.
3. Previo consentimiento informado firmado por los padres y de asentimiento por parte de los pacientes mayores de 10 años, se vaciara en una hoja de recolección de datos las variables descritas anteriormente en aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión ya establecidos.
4. Se registrará la creatinina sérica de cada consulta de seguimiento a partir del inicio del estudio en aquellos pacientes con diagnóstico de ERC estadio 3 y 4 hasta el hasta el inicio de la terapia de sustitución renal o la realización del trasplante renal y, en quienes no lleguen a estas condiciones hasta por un periodo de 2 años de inicio del protocolo.
5. Para determinar el deterioro de la función renal se tomarán en cuenta dos criterios: disminución de la TFG de 3 ml/min/1.73 o más por año, medido por fórmula de Schwartz, en el caso de los pacientes que no progresen a enfermedad renal crónica terminal, o bien, cuando los pacientes progresen a un grado de daño renal que requiera terapia de sustitución con diálisis, hemodiálisis o trasplante renal. Se determinará el grado de deterioro de la función renal en los siguientes 6 meses de haberse hecho el diagnóstico de ERC estadio III y IV.
6. Se consideraran los niveles séricos estimados por edad para fósforo y producto Ca x P y PTH.
7. Se registrará el tratamiento recibido para las alteraciones de la ERC de manera evolutiva, de acuerdo con lo revisado en la consulta médica por un periodo de 2

años, asentándose como adecuada o no según lo descrito en la literatura.

8. La información obtenida se registrará en una hoja de recolección de datos y posteriormente se estructurara la base de datos obtenidos.

### **Análisis Estadístico**

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

Análisis inferencial: El nivel de significancia estadística fue de  $p < 0.05$ . Se utilizara el programa SPSS versión 25.0 para realizar el análisis estadístico.

### **Recursos:**

#### **Recursos Humanos:**

Alumno: Médico residente de la especialidad de Nefrología Pediátrica. Angélica Hernández Cuamani

Tutores:

- Dra. Ma. Alejandra Aguilar Kitsu.
- Dr. Miguel Ángel Villasís Kever

Pacientes.

#### **Recursos Materiales:**

Hojas de papel

Pluma

Computadora personal

#### **Recursos financieros:**

Los generados, serán aportados por los investigadores.

#### **Factibilidad:**

La realización de este estudio es factible, ya que se realizará con los pacientes de la consulta externa de prediálisis del servicio de nefrología, en la que se encuentra en seguimiento aproximadamente 60 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4 en los últimos 3 años.

### **Aspectos Éticos**

De acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo, ya que se llevará a cabo una revisión clínica y de laboratorios durante la atención médica de la consulta en los pacientes que son atendidos en el servicio de Nefrología y que acepten ingresar previo consentimiento informado. Todos los datos obtenidos serán de carácter confidencial.

## RESULTADOS

En el periodo del 01 de mayo 2014 al 31 de mayo 2016, se identificaron 50 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio III y IV quienes se encontraban en seguimiento por la consulta externa de Nefrología. Como se encuentra en la tabla 1 la edad varió de 1 mes a 16 años, siendo la mediana 7 años 7 meses, con leve predominio de los pacientes masculinos (54%). La mediana de la TFG al inicio del estudio fue de 32.6 ml/min/1.73, con una variación de 15-59 ml/min/1.73. El 66% de los pacientes se encontraban en E III y 34% de los pacientes se encontraban en E IV. El periodo mínimo de seguimiento fue de 8 meses y máximo de 2 años.

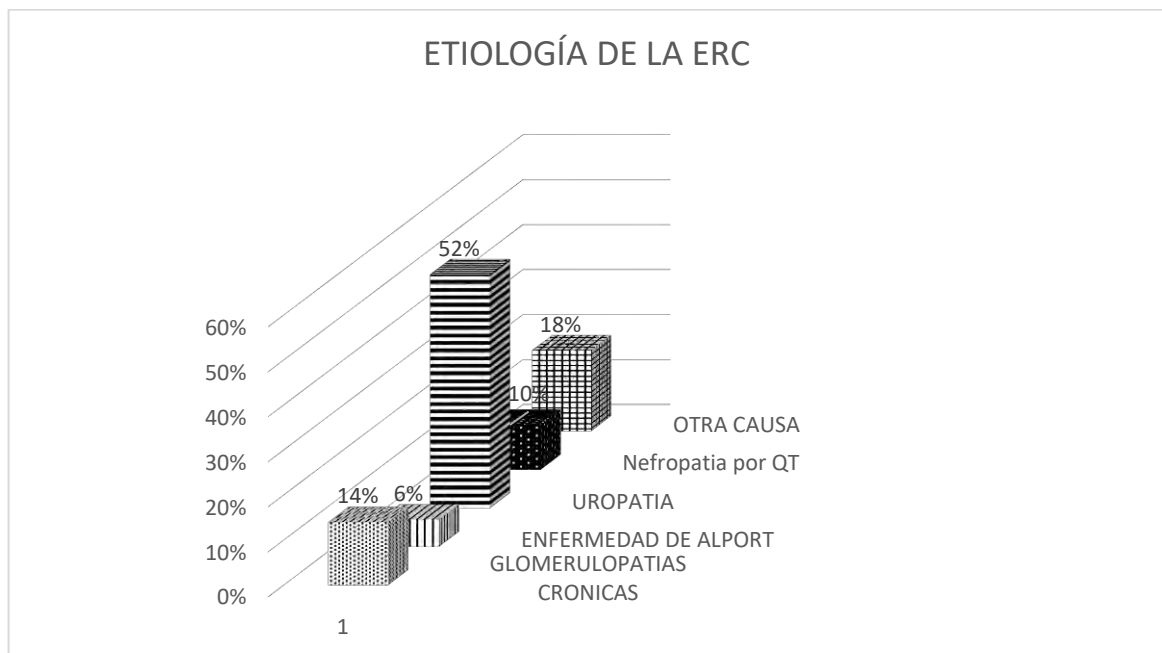
Tabla 1. Características generales y bioquímicas de 50 pacientes con ERC E III y IV.

Características	Total n %
Edad en meses	7.7 a (1 mes – 16 años)
Sexo	
Masculino	26 (52 %)
Femenino	24 (24%)
Estadio de la ERC al inicio del estudio	
E III	33 (66%)
E IV	17 (34%)

En la gráfica 1 se muestra la etiología de la ERC, que se dividió en 5 grupos, la mayoría de los pacientes tuvieron malformación urológica con 26 casos (52%), seguido de las glomerulopatías con 7 pacientes (14%) y otras causas en el 18%. Dentro de las uropatías; los diagnósticos más frecuentes fueron reflujo vesico-ureteral, valvas de uretra posterior y vejiga neurogénica. En el caso de las glomerulopatías no en todos los casos se pudo determinar la etiología, sin embargo en algunos casos se logró determinar la patología de base: siendo la más frecuente: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.



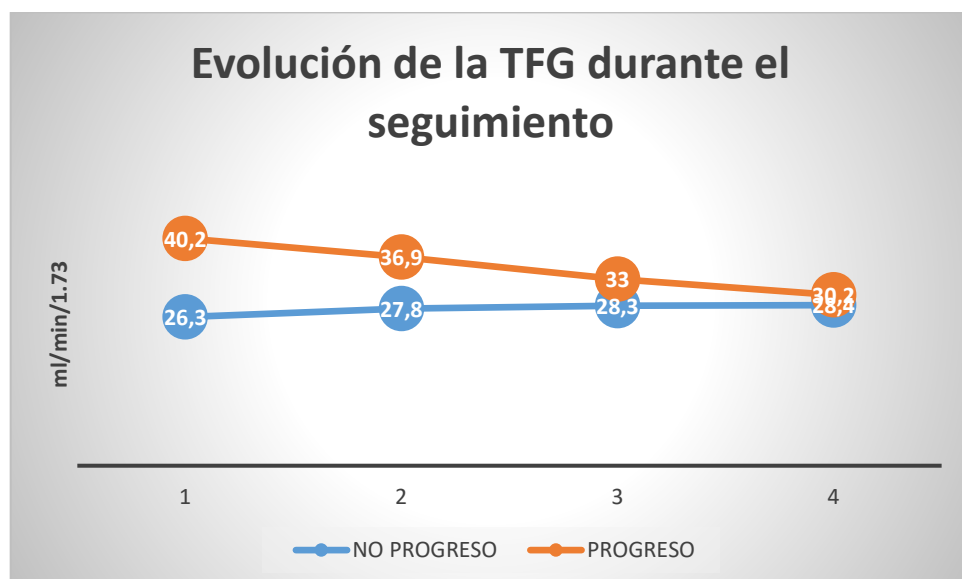
Grafica 1. Etiología de la ERC.



### Evolución de la función renal

La TFG en los 50 pacientes tuvo un promedio 32.6 ml/min/1.73 al inicio del seguimiento y al final de 30.3 ml/min/1.73. Se definió como progresión de ERC a la disminución de más de 3ml/min/1.73 en la TFG por año, de los 50 pacientes, 22 (44%) presentaron deterioro de la ERC y 28 pacientes (56%) no presentaron progresión de la misma. Al finalizar el estudio se encontró que 2 (4%) mejoraron a EII, 20 (40%) se encontraron en EIII, 20 (40%) en EIV y 8 (16%) en EV.

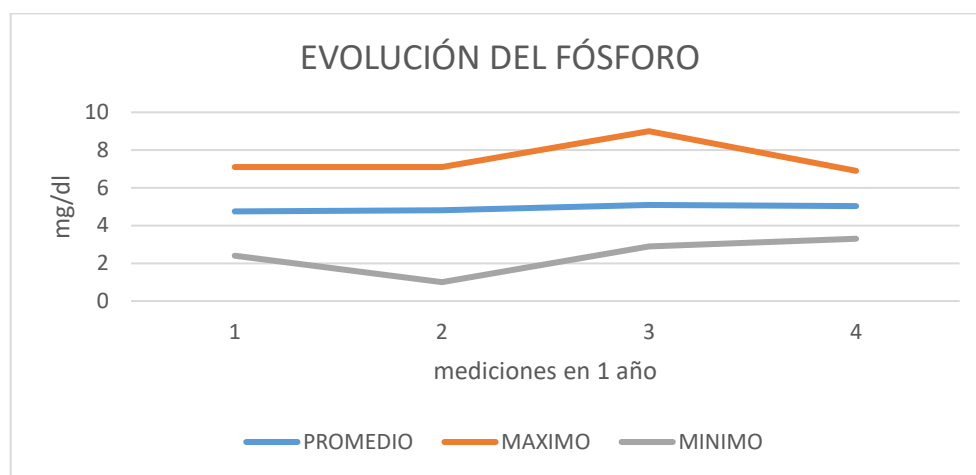
Fig. 2. Evolución de la TFG durante el seguimiento



### Evolución del metabolismo calcio-fósforo y paratohormona

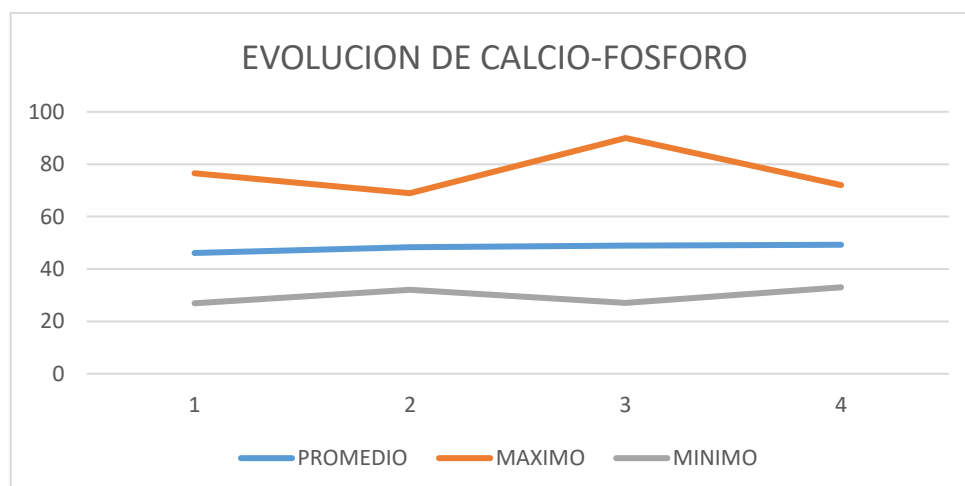
En la Figura 3 se describen específicamente el fosforo, encontrando P al inicio una media de 4.75 mg/dl (2.4-7.1 mg/dl), y al final de 4.9mg/dl (3.3-6.9 mg/dl). Al inicio del estudio 13 (26%) pacientes presentaron P elevado y al final 6 (12%). Con respecto al tratamiento brindado a los pacientes 37 pacientes (72%) no recibieron tratamiento, pues no presentaban hiperfosfatemia, 5 (10%) recibieron tratamiento dietético y 8 (16%) recibieron tratamiento médico con carbonato de calcio.

Fig 3. Evolución del Fósforo.



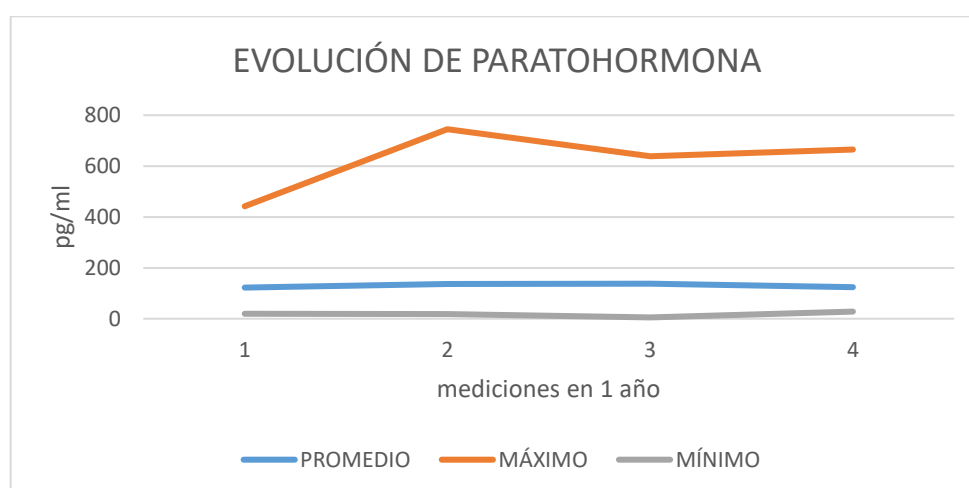
En la figura 4 se encuentra la relación CaP se encontró una media al inicio del estudio de 46.1 (26.9-76.6) y a final una media de 49.2 (33-72), presentaron elevación de la relación CaP 3 (6%) al inicio del estudio y 1 (2%) al final del mismo.

Fig. 4. Evolución de la relación Calcio-Fósforo.



En la figura 5 se describe la PTH que reporta una media al inicio de 122.39 (20-442 pg/ml) y al finalizar el estudio una media de 127 (665-28 pg/ml). La paratohormona se presentó elevada en 30 (60%) pacientes al inicio del estudio y en 29 (58%) al final del mismo, al hiperparatiroidismo se dio tratamiento con calcitriol a 28 (56%) de los pacientes, ya que dos pacientes tenían hiperfosfatemia y relación CaP elevada, que contraindico su uso.

Fig. 5. Evolución de la paratohormona.



### Factores asociados al deterioro de la función renal.

En la tabla 2 se describen los factores asociados a la progresión de la ERC como HTA, proteinuria, anemia, colesterol, triglicéridos y acidosis metabólica, entre ellos P, CaP y PTH que se estudiaron para determinar el riesgo de deterioro de la función renal, en el momento de inicio del seguimiento y al finalizar este. Con respecto a los factores estudiados; se encontró como factores asociados: la proteinuria que se encontró al inicio en 45.4% y al finalizar de 68.1%, que no representó significancia estadística, probablemente por el tamaño de muestra ( $p= 0.07$ ), se encontró al hiperparatiroidismo, al inicio elevada para el estadio en 40.9% y al finalizar el 59% tenían PTH alta para él estadio, ( $p= 0.01$ ). Al finalizar el estudio se encontró a la hipertensión que se encontró en 22.7% al inicio y al finalizar de 31.8%, que no tuvo significancia estadística, por el tamaño de muestra ( $p= 0.08$ ), la proteinuria continuó siendo un factor asociado con significancia estadística ( $p= 0.01$ ) y la hiperfosfatemia que se encontró al inicio de 31.8% y al finalizar de 22.7% ( $p= 0.07$ ).

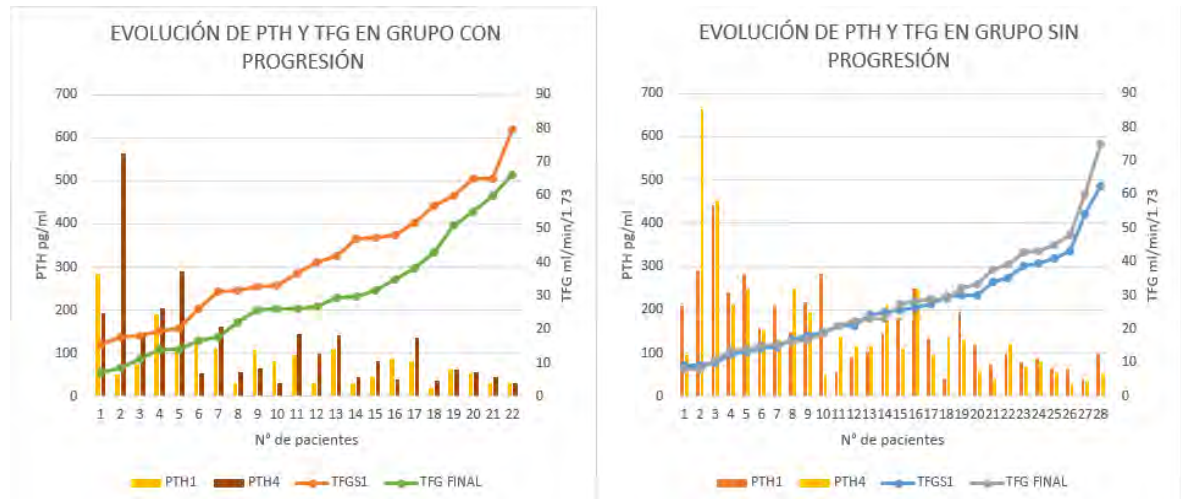
Tabla 2. Factores asociados a la progresión de ERC.

FACTOR	GRUPO CON	GRUPO SIN	COMPARACIÓN
	PROGRESION DE	PROGRESION DE	
	ERC	ERC	
	INICIO	INICIO	INICIAL
	n %	n %	P
SEXO MASC	10 (45.4)	15 (53.5)	0.56
Hipertensión arterial	5 (22.7)	2 (7.1)	0.21
Proteinuria	10 (45.4)	5 (17.8)	0.07
Anemia	6 (27.2)	6 (21.4)	0.63
Hipercolesterolemia	3 (13.6)	3 (10.7)	1.0
Hipertrigliceridemia	3 (13.6)	5 (17.8)	0.71
Acidosis metabólica	6 (27.2)	4 (14.2)	0.63
Hiperfosfatemia	7 (31.8)	6 (21.4)	0.40
CaP elevado	1 (4.5)	2 (7.1)	1.0
Hiperparatiroidismo	9 (40.9)	21 (75)	0.01

FACTOR	GRUPO CON	GRUPO SIN	COMPARACIÓN
	PROGRESION DE	PROGRESION DE	
	ERC	ERC	
	FINAL	FINAL	FINAL
	n %	n %	p
SEXO MASC			0.56
Hipertensión arterial	7 (31.8)	3 (10.7)	0.08
Proteinuria	15 (68.1)	8 (28.5)	0.01
Anemia	10 (45.4)	10 (35.7)	0.68
Hipercolesterolemia	5 (22.7)	5 (17.8)	0.73
Hipertrigliceridemia	6 (27.2)	6 (21.4)	0.63
Acidosis metabólica	6 (27.2)	6 (21.4)	0.63
Hiperfosfatemia	5 (22.7)	1 (3.5)	0.07
CaP elevado	2 (9)	1 (3.5)	0.57
Hiperparatiroidismo	13(59)	17 (60.7)	0.90

En la fig 6. Se observa la evolución de la TFG y la paratohormona, correlacionándose que a mayor deterioro de la función renal, mayor descontrol del hiperparatiroidismo secundario.

Fig 6. Evolución de la TFG y PTH en paciente con progresión y sin progresión de la ERC.



## DISCUSIÓN.

Como sabemos la enfermedad renal crónica constituye actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. Por otro lado la evidencia indica que algunos de los resultados adversos en pacientes con ERC, pueden ser prevenibles o retrasados mediante diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.<sup>1</sup>

El curso clínico de los pacientes con ERC es hacia deterioro de la función renal con el paso del tiempo hasta requerir terapia de sustitución renal. Desde hace 40 años se han descrito factores asociados a la progresión en pacientes con ERC. Uno de los primeros estudios publicados en pacientes pediátricos realizado en 1997 por Wigent et al en el cual se estableció un deterioro de 3 o más ml/min/1.73m<sup>2</sup> año en los pacientes con progresión relacionados principalmente con la proteinuria y la hipertensión. Como se mostró en este estudio el deterioro en el grupo que progreso fue de 10.31 ml/min/1.73.

Se han publicado estudios relacionados en la evolución de niños con enfermedad renal crónica; uno de ellos el proyecto Italkid, un estudio prospectivo iniciado en 1990, cual tuvo como objetivo identificar a los pacientes con ERC en la población pediátrica italiana. Los criterios de inclusión fueron pacientes menores de 20 años, TFG <75 ml/min/1.73. Los pacientes se siguieron anualmente registrando peso, talla, presión arterial, estudios de laboratorio (urea, creatinina, fósforo, bicarbonato, parathormona y proteinuria) y el tratamiento recibido. La edad promedio al momento del ingreso fue de 6.9 +/- 5.4 años y tenían una media de TFG 41.7 ml/min/1.73. Las principales causas de ERC fueron: hipoplasia/displasia renal asociada a malformaciones de la vía urinaria (53.6%) y las enfermedades glomerulares (6.8%). Durante los 10 años de estudio, 263 pacientes iniciaron terapia de sustitución renal con una incidencia de 7.3 pacientes por año, por cada 100 pacientes. La supervivencia renal considerada como el tiempo en el que se mantuvo el paciente con ERC sin requerir terapia de sustitución, no se relacionó con la edad aunque se observó un incremento del deterioro de la función renal durante la pubertad. Los datos del proyecto Italkid proporcionan información detallada sobre la incidencia, las causas y los resultados del deterioro funcional renal leve a grave, sin embargo no se evalúan los factores que influyen en su curso<sup>38</sup>.

En España también se realizaron estudios similares. En el 2007 la Asociación Española de Nefrología Pediátrica puso en marcha el Registro español pediátrico

de Insuficiencia renal (REPIR II), en el cual se incluyeron niños menores de 18 años con diagnóstico de ERC entre estadio II y V, que no requerían de terapia de sustitución renal y con más de 3 meses de disminución de la TFG. Para el 2010 se habían incluido 605 pacientes con un promedio de edad al diagnóstico de 3.9 +/- 5 años. Las anomalías estructurales fueron la causa más frecuente (59%), mientras que las glomerulopatías presentaron el 3%. El valor medio de TFG fue de 52 +/- 2 ml/min/1.73, pero el 82% se encontró en estadio II y III<sup>39</sup>. En nuestro estudio de igual forma se reportan a la uropatías como la principal causa de ERC con un porcentaje aproximado de 52%, sin embargo el grupo de glomerulopatías (16%) representó un a diferencia con respecto a lo reportado en estos dos estudios (6.8%), en nuestro estudio reportamos nefropatía asociada a QT (10%), pues al ser un centro de referencia oncológico, se observan más frecuentemente estas alteraciones.

La etiología de la ERC se ha asociado en varios estudios al deterioro de la función renal; el grupo de glomerulopatías se ha relacionado con mayor progresión de la ERC<sup>10</sup>. De esta forma, la proteinuria puede ser un indicador de progresión renal, como lo observamos en este estudio. En un estudio realizado en 2004 Ardissino et al<sup>22</sup>. Demostraron una fuerte asociación entre la progresión de la ERC y la proteinuria. En este estudio se correlacionó la proteinuria inicial, al encontrarse en los pacientes en estadio avanzado de la ERC, como factor predictivo de progresión en los pacientes pediátricos y también como marcador de daño renal ya que a mayor proteinuria existe mayor daño a este nivel. En el presente estudio se logró determinar como principal causa de deterioro renal a la proteinuria, donde 45.5% de los pacientes tenían proteinuria el inicio del estudio y 68% al finalizar, al compararla con los pacientes que no progresaron que tenían al inicio 17.8% y 28.5% al finalizar. Aunque no encontramos significancia estadística, creemos que nuestros datos confirman lo descrito por otros autores, ya que el número de pacientes en el presente estudio es mucho menor que en estudios previos.

Con lo que respecta a la hiperfosfatemia se reportó en un estudio realizado en pacientes adultos con TFG < 40 ml/min/1.73; se encontró que la velocidad de progresión de la ERC se correlacionó con los niveles altos de fósforo (P), observando una correlación entre la tasa de variación del FG y el fósforo sérico ( $R^2 = 0.03$ ;  $p = 0.02$ ), lo cual fue una correlación baja.<sup>34</sup> En una cohorte prospectiva

realizada de 1990 a 2005, de pacientes adultos se incluyeron 985 pacientes, se siguió a pacientes con ERC del estadio I-V, la duración media del seguimiento fue de 2,1 años; encontrando que un fósforo mayor de 4.3 mg/dl se asoció con mayor riesgo de progresión (IC 95% 1.12-1.48)<sup>35</sup>. Otro estudio realizado en 2007 se incluyeron 448 pacientes adultos; encontrando que por cada mg/dl mayor de concentración de fósforo, la disminución de la función renal aumento 0.154 (0,071-0,237) ml/min/mes (IC 95% 0.071-0.237)<sup>36</sup>. En el 2011 se realizó un estudio llamado Framingham Hearth con 2269 participantes, se encontró que niveles altos de fósforo (4mg/dl) han incrementado el riesgo de enfermedad crónica (Odds Ratio 2.14; IC 95% 1.07-4.28; P = 0.03). En un estudio similar NHANES III pacientes con P >4 mg/dl, demostraron un incremento en la incidencia de ERC, comparado con niveles <4 mg/dl (RR 1.90, IC 95%, 1.03-3.35; p= 0.04)<sup>37</sup>. En nuestro estudio se encontró un fosforo mínimo de 4.0 hasta 7.1 mg/ml, con respecto a la hiperfosfatemia se reportó al inicio en 31.8% y al finalizar de 22.7% (p= 0.07) lo cual no fue estadísticamente significativo probablemente por el tamaño de muestra. Existen otros estudios en lo que se reporta a la hiperfosfatemia como un factor de riesgo de mortalidad y no se ha asociado a un factor de progresión renal.

En cuanto a la relación CaP se encontró que un producto CaP mayor 40 mg/dl se asocia con mayor riesgo de progresión de deterioro renal (IC 95%, 0.91-2.07, p: 002)<sup>35</sup>. En el estudio que ya se mencionó (REPIR II), los datos que se incluyeron fueron peso, talla, IMC, presión arterial, BUN, urea, Cr, hemoglobina, ferritina, índice de saturación de transferrina, calcio, fósforo, PTH, 25(OH)-vitamina D y depuración de creatinina de 24h, además de la información sobre el tratamiento recibido, estatinas, quelantes de fósforo, vitamina D, hierro, eritropoyetina, cloruro sódico, hormona de crecimiento, ácido fólico, alopurinol, gastrostomía, suplementos nutricionales, fluorhidrocortisona, hipotensores, antiproteinuricos. Se reportó el valor medio de la calcemia, hiperfosfatemia, producto Ca x P y de la PTHi, en todos los pacientes valorados de forma conjunta era de  $9,8 \pm 0,6$  mg/dl,  $4,7 \pm 1,0$  mg/dl,  $46 \pm 10$  mg/dl y  $104 \pm 113$  ng/ml, respectivamente. El fósforo y el producto Ca x P presentan un ligero descenso con la edad. En nuestro estudio la relación CaP, se encontró en el grupo que progresó al inicio en 4.5% y al final de 9% y no representó significancia estadística (p=1.0-0.57).



Con respecto al hiperparatiroidismo secundario se han observado niveles más altos de PTH Asociadas con múltiples complicaciones, incluyendo; síndrome urémico, prurito urémico, disfunción cognitiva y mayor morbilidad cardiovascular<sup>42</sup>. En 200 se realizó una cohorte de pacientes con una edad media de  $69,4 \pm 10,2$  años e incluyó 24% de pacientes negros. La estimación media de la TFG fue de  $31,1 \pm 10,9$  ml por minuto por  $1,73 \text{ m}^2$  y la mediana del nivel de PTH fue 103 pg/ml (Rango: 65-179 pg/ml). Se encontró que pacientes con niveles mayores de PTH tenían una presión arterial más alta; Menor TFG estimada, En total, 127 pacientes fallecieron antes de comenzar la diálisis. El nivel de PTH no se asoció con la mortalidad en los Análisis (razones de riesgo no ajustadas (IC del 95%), para PTH 65–110, 110–179, y >179 versus < 65 pg/ml : 0.90 (0.58–1.42), 0.89 (0.54–1.46), y 0.89 (0.53–1.48);  $p= 0.6$ )<sup>42</sup>En el estudio REPIR II, la PTHi se mantiene sin diferencias importantes en todas las edades salvo en el grupo de 0-2 años, en el que se encuentra más elevada. La hiperfosfatemia, el producto Ca x P y la PTHi ascienden de forma significativa a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad. El 17% de los pacientes cumplían las recomendaciones K/DOQI sobre el metabolismo fosfocálcico, manteniendo estos cuatro parámetros dentro de los intervalos aconsejados. El 35% cumplían tres, el 34% dos, el 8% uno y el 1%, ninguna recomendación<sup>39</sup>. Con lo que respecta a lo encontrado en este estudio se reportó que el grupo que progreso reporto la PTH en 40.9% de los pacientes, al inicio del estudio y al finalizar 59%, ( $p=0.01-0.90$ ), lo cual al finalizar no representó un factor de riesgo para la progresión de la ERC. Las anomalías del metabolismo mineral óseo son un hallazgo universal a medida que progresa la ERC. La hiperfosfatemia como factor asociado a la progresión del daño renal, no sólo induce la forma más severa de hiperparatiroidismo secundario, sino que también está relacionado con otros efectos extraóseos que pueden asociarse al aumento de mortalidad. El hiperparatiroidismo secundario es una complicación de la ERC y ha vinculado a una mayor morbilidad cardiovascular. El efecto de las anomalías mineral óseas en la función renal es poco claro<sup>35</sup>. El hiperparatiroidismo secundario se desarrolla tempranamente y muestra un empeoramiento progresivo durante la ERC.

## CONCLUSIONES

1. Con respecto al hiperparatiroidismo se presentó en los pacientes que presentaron deterioro y no deterioro, por lo que no fue un factor de progresión renal.
2. El hiperparatiroidismo secundario es una complicación de la ERC y muestra un empeoramiento progresivo durante la ERC.
3. En niños con ERC la hiperfosfatemia no fue un factor que se asoció significativamente al daño renal.
4. En niños con ERC en estadio III y IV, se observó progresión rápida de la ERC en 44% de la población estudiada.
5. Las cifras de fósforo no se encuentran significativamente más elevadas en el grupo que progreso.

## RECOMENDACIONES.

- Valorar el inicio de quelantes desde la presentación de hiperfosfatemia.
- Proponer la inclusión de nuevos medicamentos para el control de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico.
- Establecer con el servicio de nutrición un programa de educación en los pacientes con ERC estadio II, para evitar la progresión a EIII.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Dehesa López Edgar. Enfermedad renal crónica definición y clasificación. Medigraphic 2008; 3 (3): 73-78.
2. Zamora Isabel, Sanahuja Ma. José. Enfermedad renal crónica. Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP. Nefrología Pediátrica. 2008: 231-239.
3. D'Achiardi Rey Roberto, Guillermo Vargas Juan y cols. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Revista Med 2011; 19 (2): 226-231.
4. Ávila M.N. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. Med Int Mex 2013; 29: 148-153.
5. Andrés R.E. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. Anales de Cirugía Cardíaca y vascular. 2004; 10(1): 8-76.
6. Medeiros M, Muñoz A.R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2011; 68(94): 259-261.
7. Eknoyan G, Lameire N et al. Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International society of Nephrology 2012; 8 (3): 1-148.
8. Piedrahita Echeverry Vilma María, Prada Meza María Claudia y cols. Causas de enfermedad renal crónica en niños atendidos en el servicio de nefrología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paul, de Medellín Colombia, entre 1960 y 2010. Iatreia 2011; 24 (4): 347-352.
9. Lungue A, Reyes M.J y cols. Causas y progresión de la enfermedad renal crónica en la infancia. Nefrología 1988; 7 (3): 265-272.
10. García de Vinuesa. S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. Guías S.E.N. Nefrología 2008; 3: 17-21.
11. Klahr S. Jeremiah M. Progression of chronic Renal Disease. American Journal of Kidney Disease. 2003; 41 (3): S3-S7
12. Fernández F. G, Sánchez Plumed Jaime y cols. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Mecanismos no inmunológicos. Nefrología 2009; 29 (1): 16-24.
13. Tazeen H.J, Stark P.C et al. Progression of Chronic Kidney Disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and Angiotensin-converting enzyme inhibition. Annals of Internal Medicine 2003; 139(3): 244-252.

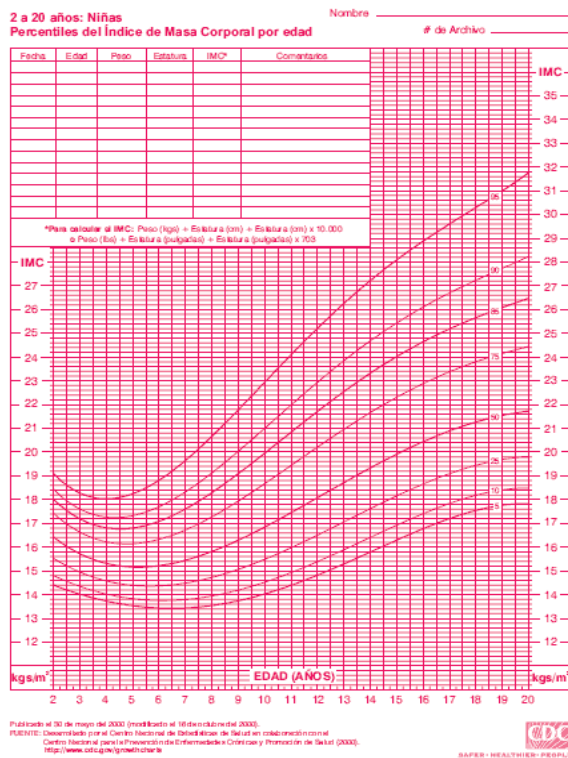
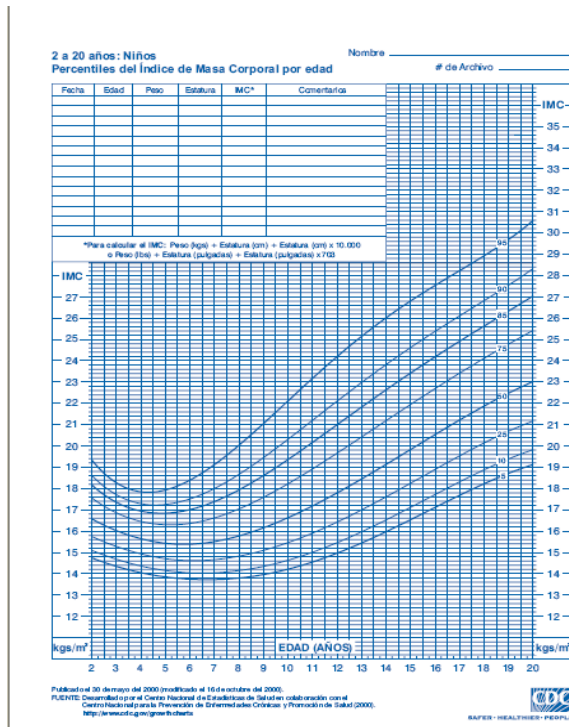
14. Staples A.O. et al. Association Between Clinical Risk Factors and Progression of Chronic Kidney Disease in Children. *American Society of Nephrology*. 2010; 5: 2172-2179.
15. Klahr S, Levey A.S, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control of the progression of chronic renal disease. *The new England Journal Medicine* 1994; 13(330): 877-884.
16. Hadtstein Ch, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatric Nephrology*. 2008; 23: 362-371.
17. Santivañez G.V. Manejo de dislipidemia en enfermedad renal crónica. *Revista peruana de Cardiología* 2008; 34 (3): 201-206.
18. Locatelli F, Canaud B, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology dialysis Transplantation* 2003; 18: 1272-1280.
19. Alcázar R, Egocheaga I et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28 (3): 273-282.
20. Canal C, Calero F. Enfermedad renal crónica: nuevos criterios diagnósticos y riesgo cardiovascular asociado. *JANO*. 2007; 1.652: 18-24.
21. Orozco R. Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21(5): 779-789.
22. Ardissino G, Testa S, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 172-177.
23. Mitsnefes M, Ping-Leung et al. Hypertension and Progression of chronic Renal Insufficiency in Children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *American Society of Nephrology*. 2003; 14: 2618-2622.
24. Maschio G, Z, Alberti D et al. Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitor Benazepril of the progression chronic renal insufficiency. *The new England Journal Medicine*. 1996; 15(334): 939-945.
25. Schaefer F, Leung P et al Blood Pressure Control and Progression of renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-50.

26. Elke Wuhl, Otto Mehls et al. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney International* 2004; 66: 768–776.
27. Sandhu S, Wiebe N, et al Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *American Society of Nephrology*. 2006; 17: 2006-2016
28. Tullus K, Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatr Nephrol* 2012;27:357-362.
29. Eknayan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrología* 2011; 31 (4): 397-403.
30. Cano Sch F, Rojo L. A y col. Enfermedad renal crónica en pediatría y nuevos marcadores moleculares. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (2): 117-127.
31. Torregrosa J.V, Bover J y cols. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrologia* 2011;31(Suppl.1):3-32
32. Fliser D. Kollerits D et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of chronic Kidney Disease. The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Journal American Society of Nephrology*. 2007: 2601-2608.
33. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2012; 12:2167-7.
34. Kurajoh, M. Association of increased active PTH(1–84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D. *Osteoporos Int* 2008; 19:709–16.
35. Schawartz S. Trivedi B. et al. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:825-831.
36. Voormolen N, Noordzij Marlies et al. High plas, a phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2909-2916.
37. Conall M, Seaghdha et al. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2885-2890.
38. Ardissino G, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from de Italkid Pediatrics 2013; 111: e382-387.

39. Areses R, Sanahuja M y cols. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II. *Nefrología* 2010; 30:508-17.
40. Escalante M y cols. Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4. 2014. Hospital de Pediatría CMN siglo XXI
41. Mota A y cols. Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 en un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses. 2016. Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.
42. Kovesdy, Ahmadzadeh S et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008; 73: 1296–1302.

# ANEXOS

## PERCENTILES DE IMC PARA EN NIÑOS Y NIÑAS DE LA CDC



## TABLAS DE PERCENTILES PARA LA EDAD Y SEXO

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

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



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

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

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

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

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

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

Edad, y	Percentil de T/A	T/A Sistólica, mmHg							T/A Diastólica, mmHg						
		Percentil de Talla							Percentil de Talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
12	50	124	125	127	129	130	132	132	88	88	87	88	89	90	90
	90	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	95	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
13	50	126	127	129	131	133	134	135	88	87	88	89	90	90	91
	90	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	95	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
14	50	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	90	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
	95	106	107	109	111	113	114	115	80	81	82	83	84	85	85
15	50	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	90	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
16	50	109	110	112	113	115	117	117	81	82	83	84	85	86	86
	90	122	124	125	127	129	130	131	78	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
17	50	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
	90	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	95	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
18	50	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	90	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
	95	114	115	116	118	120	121	122	65	65	66	67	68	69	70
19	50	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	90	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	95	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

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

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

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

Adapted from the Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study.<sup>12</sup>

## NIVEL DE HEMOGLOBINA PARA LA EDAD Y SEXO

Table 39. Hb Levels (g/dL) in Children Between 1 and 19 Years for Initiation of Anemia Workup<sup>a</sup>

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

a. Based on NHANES III data, United States, 1988-94; data abstracted from Tables 2 & 3.<sup>4</sup>  
 b. Menstrual losses contribute to lower mean and 5<sup>th</sup> percentile Hb values for group.

## NIVELES DE FÓSFORO ESPERADOS PARA LA EDAD

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

Age (yrs.)	Serum Phosphorus (mg/dL)	Serum Total Calcium (mg/dL)	Blood Ionized Calcium (mM)	Alkaline Phosphatase (IU)
0-0.25	4.8-7.4	8.8-11.3	1.22-1.40	
1-5	4.5-6.5	9.4-10.8	1.22-1.32	100-350
6-12	3.8-5.8	9.4-10.3	1.15-1.32	60-450
13-20	2.3-4.5	8.8-10.2	1.12-1.30	40-180