



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
IMSS

Factores pronóstico de la función renal en pacientes con malformación  
de la vía urinaria

Tesis para obtener el título de Nefrología pediátrica

Presenta:

Dr. Yasmani Pozo Almanza  
Residente de Nefrología pediátrica HP CMN Siglo XXI  
yassmanipozo@hotmail.com

Tutor:

Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu  
Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica CMN Siglo XXI  
Aleagkit@prodigy.net.mx

tutor

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever  
Unidad de Investigación en Epidemiología HP CMN Siglo XXI  
miguel.villasis@hotmail.com

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Marzo 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



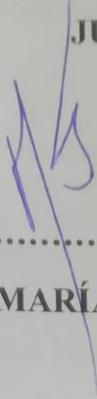
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

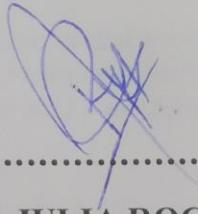
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

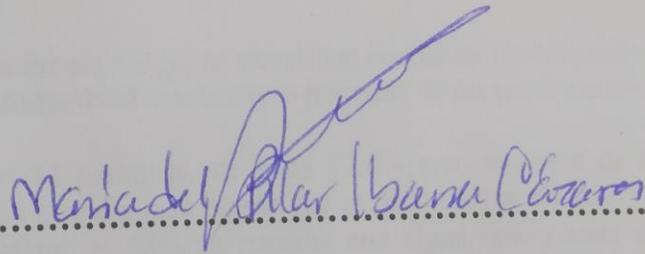
**JURADO**



.....  
**PRESIDENTA: DRA. MARÍA ALEJANDRA AGUILAR KITSU**



.....  
**SECRETARIO: DRA JULIA ROCIO HERRERA MARQUEZ**



.....  
**VOCAL: DRA MARIA DEL PILAR IBARRA CAZARES**

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Pagina</b>
<b>Índice temático</b>	<b>3</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>5</b>
<b>Justificación</b>	<b>16</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>17</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos</b>	<b>18</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>19</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>20</b>
<b>Resultados</b>	<b>27</b>
<b>Discusión</b>	<b>34</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>40</b>
<b>Cronograma</b>	<b>41</b>
<b>Referencias</b>	<b>42</b>
<b>Anexos</b>	<b>45</b>

## Resumen

*Título:* Factores pronóstico de la función renal en pacientes con malformación de la vía urinaria

*Introducción:* El diagnóstico de malformaciones de vía urinaria en la edad pediátrica es importante. La prontitud en su diagnóstico, tratamiento y control estricto de factores pronóstico interviene en el pronóstico de la función renal.

*Objetivos:*

Describir la evolución de la función renal medida como creatinina en pacientes pediátricos con malformación de la vía urinaria a partir de la primera consulta en el servicio de Nefrología.

Determinar si la infección de vía urinaria, el tipo de malformación de vía urinaria, proteinuria, hipertensión arterial son factores que se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes pediátricos con malformación de vía urinaria.

*Lugar:* Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro social.

*Diseño:* Observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo.

*Participantes:* Pacientes pediátricos con Enfermedad renal Crónica (Estadio II-III-IV) más malformación de vía urinaria, atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE. Hospital de Pediatría CMNS XXI, atendidos del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2017, con seguimiento por el servicio de Nefrología de 12 meses o más.

*Procedimiento:* Se determinaron el tipo de malformación urinaria, tratamiento instaurado, niveles de creatinina, infección urinaria, presión arterial, proteinuria cada 6 meses y se realizó el análisis respectivo.

*Análisis descriptivo:* Resumen en medianas, límite mínimo-máximo. El nivel de significancia estadística fue  $p < 0.05$

*Aspectos éticos:* El estudio fue sin riesgo, se sometió al comité de investigación y al de ética del hospital. No requirió consentimiento informado ni asentimiento por parte de los participantes.

*Resultados:* Se incluyeron 81 pacientes, de ellos 72.8% eran menores de 6 años, 57% fueron de sexo masculino, la malformación urinaria más común fue el de tipo obstructivo 65%, según su complejidad 79% tenían malformación unilateral, el 58% ya contaba con algún antecedente quirúrgico, 19.8% llegaron en insuficiencia renal. Durante su seguimiento por filtrado glomerular el 32%, presento progresión renal con una velocidad de  $8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$  (mediana), respecto al estadio 20.9% presento progresión. Con respecto a los factores pronóstico por filtrado glomerular: El contar con antecedente de hipertensión arterial ( $p 0.01$ ), infección de vías urinarias ( $p 0.02$ ), y durante el seguimiento: La hipertensión arterial ( $p < 0.001$ ), infección de vías urinarias ( $p 0.002$ ), proteinuria ( $p 0.005$ ) fueron estadísticamente significativo. Respecto al deterioro de la función renal por estadio; el presentar hipertensión arterial ( $p 0.03$ ), proteinuria ( $p 0.02$ ), fueron estadísticamente significativo.

*Conclusión:* La presencia de hipertensión arterial, proteinuria, infecciones urinarias, se asocian con deterioro más rápido de la TFG en niños con ERC secundaria a malformaciones de vía urinaria.

**Antecedentes:**

Las anomalías nefrourológicas congénitas se conocen en la literatura mundial como CAKUT (del acrónimo inglés: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) son entidades con una alta tasa de prevalencia en la población pediátrica, suponen además la etiología más frecuente de enfermedad renal crónica terminal en edad pediatría con una proporción variable de 48-59% y de total el 21% está constituido por malformaciones de la vía urinaria y justifican el 40 a 50% de los trasplantes renales por lo que es un problema importante en países desarrollados como en vías de desarrollo donde se reportan con tasa de incidencia varía de 2.8 a 15.8 por millón de población, con prevalencia estimada de 15 a 74.7 por millón de niños y constituyen el 20 a 30% de todas las anomalías detectadas en el periodo neonatal. (1,2,3,4)

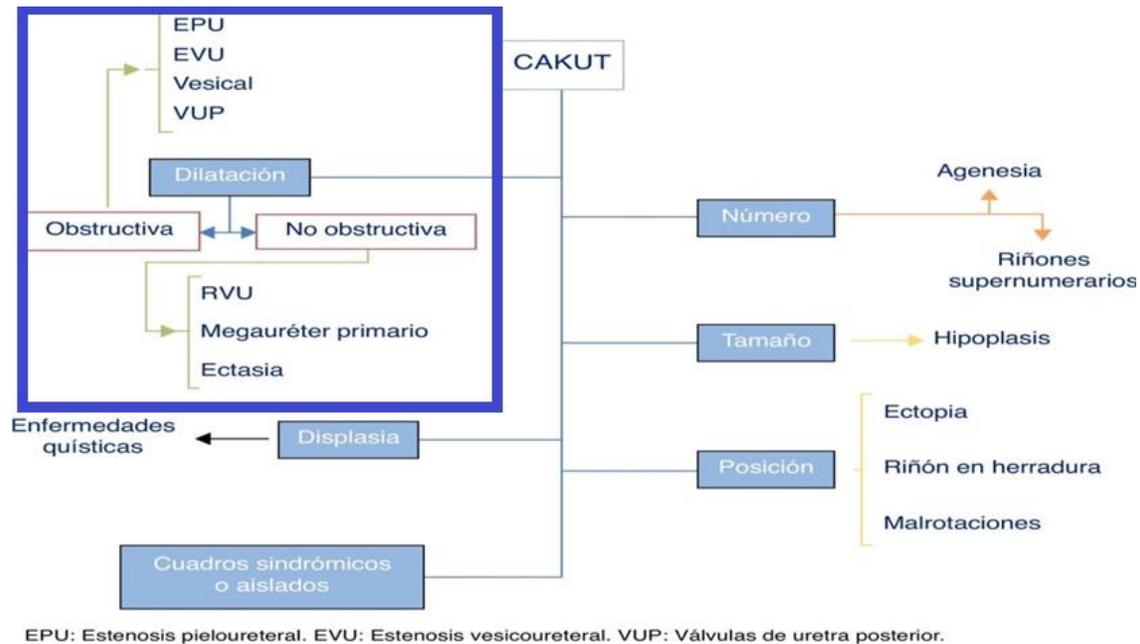
En México, aunque no se tienen estudios nacionales sobre el pronóstico de la enfermedad renal en malformaciones urinarias existe evidencia de una no reducción de sus tasas de mortalidad. Aunque no se tiene una explicación exacta en los factores que influyen en la mortalidad, siendo actualmente un motivo de consulta muy frecuente en instituciones de salud pública. Estudios realizados en el IMSS de CMNO reportan un total de 3666 consultas por eventos de infección urinaria del cual el 78% se asoció a malformación de vías urinarias. Aunque no se tiene una explicación clara los factores que influyen en la progresión del deterioro de la función renal se sugiere como factor importante, el retardo al diagnóstico, un retardo en el inicio del tratamiento, la situación del paciente y su entorno como el sistema de salud. (5) A este respecto, estudios previos han afirmado que las condiciones socioeconómicas de los padres, los sistemas de salud que los atienden influyen en el tiempo diagnóstico y de inicio de la terapia. (5,6)

El CAKUT cubre una amplia gama de malformaciones estructurales y funcionales que resultan de defectos en la morfogénesis del riñón y/o tracto urinario, que comprende alteraciones en el número, tamaño, posición de los riñones, dilatación obstructiva o no obstructiva de la vía urinaria y lesiones de displasia incluyendo enfermedad poliquística. Esta entidad clínica se puede presentar de manera aislada o sindrómica, que puede ser causada por defectos monogénicos o poligénicos. Siendo las formas más comunes de presentación que cursan con dilatación de la vía urinaria, las cuales pueden diagnosticarse de manera más temprana en el periodo prenatal, a través de un Ultrasonido obstétrico, mientras que otras entidades clínicas pasan de manera inadvertida, presentándose posteriormente como eventos de infección de vías urinarias recurrentes por patógenos diferentes, por lo que ante una infección de vía urinaria en edad pediátrica o ante la sospecha de una infección urinaria se tendrá que descartar una malformación de la vía urinaria, ya que esta asociación implica un riesgo mayor de daño renal, por lo que se tendrá que diagnosticar de manera temprana para instaurar tratamiento oportuno. (7,8,9,10,11)

Dentro del diagnóstico del CAKUT, además de los estudios relacionados con la alteración nefrourológica, se deberá buscar malformaciones asociadas, porque forman parte de síndromes clínicos, (7)

Tradicionalmente el CAKUT se clasificado en anomalías del parénquima renal, anomalías de la migración embrionaria renal y anomalías del sistema colector renal. (12,13) Esta es una clasificación más bien teórica, ya que en la realidad estas patologías frecuentemente coexisten en un mismo paciente.

## Clasificación de las malformaciones Nefrourológica (CAKUT):



## Clasificación de las malformaciones de la vía urinaria:

### Tipo Obstrutivo

- Malformaciones de uréter: Estenosis pieloureteral, estenosis vesicoureteral, uréter ectópico, ureterocele ectópico, megauréter.
- Malformaciones de la Vejiga: Cistocele del triángulo, ureterocele intravesical, hipoplasia, agenesia.
- Malformaciones de Uretra: Válvulas en uretra posterior, válvulas en uretra anterior, divertículos de uretra, estenosis severa del meato, megauretra congénita, atresia de uretra.

### Tipo no obstructivo:

- Reflujo vesicoureteral primario, Ectasia de vía urinaria, megauréter primario.

Las manifestaciones clínicas del CAKUT son muy variadas, las cuales dependiendo del grado de afectación renal; refiriéndose en la literatura que el síntoma inicial es secundario a lesión tubulointersticial o al daño glomerular (micro albuminuria) al momento del diagnóstico con presencia de datos de enfermedad renal crónica como; Hipertensión, estado nutricional alterado, proteinuria, anemia, dislipidemia, hiperparatiroidismo, etc. Siendo la hipertensión, proteinuria dato de mal pronóstico para la función renal, aunque en algunos casos ha habido reportes que, con el rápido crecimiento del paciente, principalmente durante el primer año de vida puede mejorar la función renal, pero también existen datos en los que la función renal puede deteriorarse sobre todo por la falta de crecimiento renal durante el estirón puberal. (14,15)

#### Evolución de la función renal en Malformación de Vía Urinaria

El CAKUT constituye una de las principales causas de enfermedad renal crónica terminal en edad pediátrica constituyendo más del 50% de los pacientes en unidades de terapia sustitutiva renal en todo el mundo. La progresión del deterioro de la función renal en pacientes con malformaciones de vía urinaria es influenciada por varios factores, algunos de los cuales (hipertensión, dislipidemia, proteinuria, infección urinaria) puede ser modificables mientras que otros, como la genética, edad, dotación congénita de nefronas no lo son. (16,17,18,19)

Actualmente el problema radica en poder identificar adecuadamente a estos pacientes. Hay reportes de estudios que una intervención médica temprana influye de manera positiva en la función renal, pero otros reportes informan que entidades como las valvas en uretra posterior progresan a insuficiencia renal crónica en la segunda década de la vida independiente al manejo. (8,20,21,22)

En general la mayoría de los pacientes con malformación de vía urinaria tienen una evolución espontánea favorable. Sin embargo, el pronóstico de la función renal dependerá de múltiples factores los cuales son:

### **Tipo de malformación Urológica:**

Actualmente se sabe que existen múltiples factores para la progresión de la enfermedad uno de ellos es la malformación de vía urinaria lo cual se documentó Amy O. Staples que realizó un estudio cohorte retrospectiva, donde incluyó 4166 pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio II-III-IV obtenidos de la base de datos NAPRTCS. Definiendo progresión de la enfermedad crónica, pacientes con TFG menor a  $15\text{ml}\cdot\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$  (Ecuación de Schwartz) o pacientes que ingresaron a diálisis o trasplante renal. El tiempo medio de progresión para todos los pacientes ( $n = 4166$ ) independiente del diagnóstico de base de enfermedad renal crónica fue de 53,7 meses. Se concluyó que el tiempo de progresión fue más corto para enfermedades de etiología glomerular de 22.9 meses respecto a 67.2 meses, y los pacientes con uropatía obstructiva en estadio III-IV de ERC presentaron mayor riesgo de deterioro en comparación con pacientes con ERC estadio II. (17)

En otro estudio prospectivo en Bélgica donde se incluyeron 143 pacientes menores de 20 años con una TFG menor a  $60\text{ml}\cdot\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$ . Donde se definió progresión de la ERC como el paso a otro estadio según la clasificación K/DOQI, inicio de terapia sustitutiva, trasplante renal. En el análisis de Cox se estableció que pacientes en estadio IV independiente de la enfermedad de base progresan 8 veces más rápido respecto al estadio III, y las enfermedades hereditarias como las malformaciones renales y de vía urinaria progresan 3 veces más rápido respecto a las no hereditarias. (23)

Se sabe que la presencia de malformación de la vía urinaria bilateral empeora la función renal a corto plazo por aumento del riesgo de Pielonefritis aguda, que en ocasiones obliga a

una intervención quirúrgica urgente respecto a la malformación de vía urinaria unilateral.

(21)

Lo anterior fue documentado por Quirino IG y colaboradores, en un estudio retrospectivo donde se incluyó 822 pacientes con diagnóstico de malformación de vía urinaria detectado prenatalmente y se realizó un seguimiento durante 43 meses. Las variables analizadas fueron sexo, tipo de malformación urinaria, infección urinaria, hallazgos detectados en el ultrasonido (hidronefrosis bilateral), progresión a la enfermedad renal crónica (Se definió como paso de un estadio a otro según KDOQI o inicio de terapia sustitutiva o trasplante renal). Se detectó que la infección de la vía urinaria se presentó en 245 niños, con riesgo mayor en el sexo femenino (R.R.1,30, 95%, IC: 1,02 a 1,70, P = 0,05) y 49 desarrollaron enfermedad renal crónica. Documentándose que la progresión de la función renal fue mayor en pacientes con malformaciones de vía urinaria bilateral respecto a aquellos que presentan malformación urinaria unilateral (RR: 5,20, 95% intervalo de confianza: 2,90 a 9,30, P <0,001. (24)

#### **Niveles de creatinina posterior a tratamiento:**

Actualmente se sabe que el nadir de creatinina (creatinina más baja durante el primer año después del diagnóstico y/o tratamiento), e incremento de velocidad de creatinina posterior a tratamiento quirúrgico (Nivel de creatinina a los 7 días) es un predictor de progresión de la función renal en pacientes con malformaciones urinarias.(25), (26) Robert y col, en un estudio retrospectivo donde incluyó 120 pacientes con diagnóstico de valvas Uretrales posteriores con ablación quirúrgica durante los primeros 30 días de vida extrauterina, con seguimiento de 9 años, niveles de creatinina durante el 1 año después del diagnóstico y la función renal más reciente documentada. Donde se consideró que incremento de creatinina

mayor a 0.85mg/dl (al 7 día), o mayor de 1mg/dl al año después de tratamiento quirúrgico se consideró como predictor de progresión de ERC. Se definió como progresión de ERC al paso de un estadio a otro según guía KDOQI. Para los resultados se agruparon 3 grupos A: 2 factores de riesgo: Creatinina > a 0.85mg/dl al 7 día y niveles de creatinina > 1mg/dl al año de seguimiento, B: 1 factor de riesgo presencia de creatinina > a 0.85mg/dl al 7 día o niveles de creatinina > 1mg/dl al año de seguimiento, C: Sin factores de riesgo. La progresión a Insuficiencia renal del grupo A, fue el 100%, en comparación con el grupo B y C (p = 0,0005). La presencia de al menos uno de estos factores de riesgo tuvo una especificidad de 86,4%, sensibilidad de 83,3%, valor predictivo positivo de 71,4% y valor predictivo negativo de 92,7%, para progresión de ERC. (27)

#### **Infecciones de Vía Urinaria:**

Pacientes con malformaciones urinarias presentan una predisposición más elevada a desarrollar infección de vías urinaria por factores como: Uremia, pérdida de mecanismos de defensa, cierto grado de inmunosupresión. (11) Evidentemente, una infección grave con bacteriemia acompañante acelera la progresión de la enfermedad renal por pérdida del parénquima renal, posterior a un evento de infección de vía urinaria (IVU), presentan lesión parenquimatosa en el 55% y estas lesiones persisten en seguimiento realizado 3 a 6 meses de remisión del cuadro. (28,29) Siendo las infecciones de vías urinarias en pacientes con malformaciones de vía urinaria una causa importante de insuficiencia renal terminal. En España entraron en programa de diálisis/trasplante 63 niños. De ellos, en 17 (27%) la causa fue una nefropatía cicatricial sin obstrucción, y el informe anual de NAPRTCS reportan como causa de IRC, la nefropatía del reflujo en el 8,7% de los casos.

Actualmente existen reportes de que la infección del tracto urinario se ha asociado con hipertensión y deterioro de la función renal. La cual se confirma, por Gordon y colaboradores donde se determinó la eficacia de la detección del Reflujo vesicoureteral (RVU) en el cistograma miccional (CUGM), en niños hospitalizados con Infección urinaria, confirmado por urocultivo, predijo la afección parenquimatosa renal con gamagrama (DMSA). Se buscó en base de datos de Medline, Embase y Pub Med. Pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico infección urinaria con urocultivo positivo, con CGM y DMSA. Donde se realizó un metaanálisis de las relaciones de verosimilitud encontrándose 14 estudios: Donde 7 estudios (537 niños) con DMSA positivo del total un 59% y 7 estudios (1062) con un DMSA positivo renal del total un 36%. La razón de verosimilitud positiva para CUGM de 1,96 (IC del 95%, 1,51 a 2,54) para los niños, y 2,34 (1,53 a 3,57) para los riñones. La razón de probabilidad negativa fue de 0,71 (0,58 a 0,85) para los niños y 0,72 (0,61 a 0,86) para los riñones. El estudio demostró que un CUGM positiva incrementa el riesgo de daño renal en pacientes con infección urinaria en un 20%, mientras que una CUGM negativa incrementa la probabilidad de que no haya afectación renal en tan sólo el 8%. (30)

Otros estudios reportan el impacto del reflujo vesicoureteral (RVU) en la formación de cicatrices renales después de un episodio de infección de vía urinaria febril (IVU). Donde se incluyó 48 pacientes 23 con RVU y 45 sin RVU, y control con DMSA 6 meses después de remisión del cuadro. Se encontró cicatriz renal en 23 (47,9%) de 48 pacientes con RVU y en 7 (14,6%) de pacientes sin RVU (OR 5,39; IC95% 2,02 a 14,38) ( $p < 0,01$ ).

Concluyendo que el RVU incrementa el riesgo de cicatrices renales después de un episodio de infección de vías urinaria. (31)

### **Hipertensión arterial sistémica:**

La incidencia de HTA en la población pediátrica con NC es de 10%; aunque, dependiendo de los estudios, se refieren incidencias de entre 0 y 38%. (17) Se ha descrito como un factor relacionado con la progresión de la ERC independiente de la etiología de la misma ya que condiciona aumento de la presión intraglomerular que conlleva a la hipertrofia glomerular y daño. En comparación con pacientes con ERC normotensos, la hipertensión se asocia a una disminución más rápida de la función renal.

En el Estudio NAPRTCS, se concluyó que aquellos que presentaban hipertensión al inicio del seguimiento, tuvieron mayor deterioro que quienes tenían presión arterial normal (58 vs 49%). (32,33)

En el estudio ESCAPE se concluyó también que la hipertensión arterial es un factor de progresión independiente, lo cual parece ser independiente de la etiología de la Enfermedad Renal Crónica. (34)

### **Proteinuria:**

El aumento de la excreción urinaria de proteínas causa daño a las células tubulares, lo que lleva a la inflamación intersticial y fibrosis. En pacientes con Enfermedad renal crónica, el bloqueo del SRAA reduce la proteinuria: Existen estudios en adultos, donde se reportan que la reducción de 1 gramo de proteinuria se asoció con una reducción de la disminución de la TFG por 1-2ml/min por año. La eficacia antiproteinúrica del bloqueo del SRAA se ha demostrado también en pacientes pediátricos. (17)

Se sabe que la proteinuria, en particular, la albuminuria provoca lesión tubular, inflamación intersticial, eventualmente fibrosis y falla renal, lo cual está bien descrito en adultos, sobre la relación del daño glomerular y la micro albuminuria. Sin embargo, en niños existe poca información. Por lo que se evaluó el daño glomerular en niños con diferentes grados de RVU. Se definió como marcador de daño glomerular micro albuminuria valor mayor o igual a 30mg/día en muestra de orina al azar, y como parámetro de función renal: niveles de urea, creatinina y TFG por Schwartz. Se incluyeron 33 niños con diagnóstico de RVU detectados por CUGM y según grado de RVU fueron separados en 3 grupos (12 niños con RVU grado I-II, el segundo grupo 12 niños con grado III de RVU, y el tercer grupo 11 niños con RVU grado IV-V, el grupo control consistió en 17 niños sanos edad 1-16 años). Dentro de los resultados se observó que la micro albúmina en niños con RVU grado IV-V fue estadísticamente significativo  $p < 0.001$  vs 1-3 respecto a los grupos I-II y control y la TFG por Schwartz en el 3 grupo fue  $98,37 \pm 24,56$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>, que fue una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con el grupo de niños sanos ( $128,81 \pm 21, 12$  ml.min. $1.73$ m<sup>2</sup>). No hubo cambios estadísticamente significativa de la excreción micro albúmina, o de CCR en los grupos primero y segundo en comparación con los valores de control. En conclusión, la presencia de micro albuminuria y disminución de la CCR en niños con un alto grado de RVU son consecuencias de flujo retrógrado de orina, glomerulosclerosis, y hiperfiltración. (35,36)

En el proyecto Italkid: Se observó mayor deterioro de la función renal en pacientes con proteinuria moderada (disminución de TFG  $3.61$  más menos  $5.4$  ml.min. $1.73$  por año), en comparación a los grupos de sin proteinuria, proteinuria leve ( $0,16$  +/-  $3.64$  y  $0,54$  +/-  $3,67$  mlmin. $1.73$  por año, respectivamente) lo cual fue estadísticamente significativo. (37)

Aunque existen varios factores que pueden influir en el deterioro progresivo de la función, es necesario conocer cuáles influyen más y si son modificables ya que actualmente existe estudios que reportan que pacientes con tasa de filtración glomerular igual o menor a  $30\text{ml}\cdot\text{min}\cdot 1.73$  rara vez se recuperan y progresan a insuficiencia renal terminal en periodos tan cortos como 2 años o tan largos como 16 años. Cabe comentar que una vez que se encuentre en enfermedad renal crónica a pesar de tener un buen control de los factores de progresión renal.

Actualmente se considera progresión de ERC cuando la TFG disminuye más de  $5\text{ml}\cdot\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$  por año o por el cambio de categoría, siempre que este se acompañe de una pérdida de FG mayor o igual a  $5\text{ml}\cdot\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$  (38)

Con lo mencionado se puede inferir que el diagnóstico y el pronóstico de la función renal secundaria a malformaciones nefrourológica dependen de múltiples factores que pueden ser modificados y otros no modificables por lo que su pronta diagnóstica e instauración de tratamiento influirán de manera positiva en el pronóstico de la función renal.

## **Justificación**

Prácticamente en todo el mundo se ha demostrado un incremento dramático en la prevalencia e incidencia de malformaciones de vía urinaria secundario al avance en las técnicas de diagnóstico. Se han identificado múltiples factores que pueden acelerar el deterioro de la función renal, pero el estudio de estos factores ha sido predominantemente en adultos. Algunos de estos factores dependen del tipo de malformación urinaria y, en general las nefropatías con más proteinuria progresan con mayor rapidez a insuficiencia renal terminal. A partir de la identificación de factores relacionados a la progresión, se establecen medidas encaminadas a corregirlas para limitar o revertir el daño. Está bien documentado en las guías KDOQI y del IMSS que, para el manejo del paciente con malformación de vía urinaria, es necesario identificar los factores de progresión de la enfermedad, con el fin de retrasar el ingreso del paciente a un tratamiento con terapia sustitutiva renal, lo cual modificaría de manera importante su estilo de vida, así como la morbilidad y mortalidad, relacionado con el uso de diálisis.

Aunque actualmente se han propuesto diversos factores de riesgo que pueden acelerar la progresión del deterioro de la función renal, se establecen medidas encaminadas a corregirlos para limitar o revertir el daño, por lo que es necesario identificar estos factores, con el fin de retrasar el uso de terapia sustitutiva, y actualmente en el Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, no existe información al respecto. Por esta razón, parece importante conocer con mayor precisión esta información para establecer medidas específicas en niños a fin de retrasar la progresión de la enfermedad renal y preservar la función renal.

### ✓ **Planteamiento del problema**

Las malformaciones de vía urinaria en edad pediátrica, son una entidad patológica muy frecuente con incidencia reportada de 50-60%. Siendo esta entidad clínica la primera causa de insuficiencia renal terminal en la edad pediátrica. Pocos estudios se han realizado en niños, tanto sobre el curso clínico y pronóstico de pacientes con malformación de vía urinaria, como de los factores asociados a su progresión, por lo que se utiliza la información de pacientes adultos

### ✓ **Preguntas de Investigación**

1. ¿Cuál es la evolución de la función renal de los pacientes con malformación de vía urinaria a partir de la primera consulta en el servicio de Nefrología?
2. ¿Cuáles son los factores que se relacionan con el deterioro de la función renal, en pacientes pediátricos con malformación de vía urinaria

✓ **Objetivos Generales:**

- Describir la evolución de la función renal medida como creatinina en pacientes pediátricos con malformación de la vía urinaria a partir de la primera consulta en el servicio de Nefrología.
  
- Determinar si la infección de vía urinaria, el tipo de malformación de vía urinaria, proteinuria, hipertensión arterial son factores que se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes pediátricos con malformación de vía urinaria.

✓ **Hipótesis de estudio:**

1. Alrededor del 70% de los pacientes con malformación de vía urinaria presentan un deterioro de la función renal después del primer año de seguimiento en Nefrología.
2. La infección de vías urinarias a repetición y el tipo de malformación de vía urinaria, son los factores que principalmente se relacionan con el deterioro de la función renal

## **Material y métodos**

### **Lugar de estudio.**

Servicio de Nefrología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro social

**Diseño de estudio:** Observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo.

### **Universo de trabajo:**

Pacientes pediátricos con Enfermedad renal Crónica en estadio 1-2-3-4 más malformación de vía urinaria, atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro social.

### **Tamaño de la muestra:**

Se calculó tomando en cuenta OR de 2.0, intervalo de confianza del 95%, beta 80%, mediante el paquete estadístico Epidat 3.1, dando un resultado de al menos 21 pacientes por grupo.

Se estimó que son aproximadamente 100 pacientes.

### **Tipo de muestreo:**

Casos Consecutivos: Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplían los criterios de selección, hasta completar los 2 años requeridos tanto pacientes nuevos como subsecuentes. (Pacientes con malformación de vía urinaria con disminución de la función renal y pacientes con diagnóstico de malformación de vía urinaria sin deterioro de la función renal).

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes masculinos y femeninos
2. Pacientes menores de 16 años de edad cumplidos al momento del inicio de seguimiento
3. Diagnóstico definitivo de malformación de vía urinaria como etiología de la ERC.
4. Pacientes con diagnóstico de ERC estadio 1-2-3-4.
5. Seguimiento por el servicio de Nefrología por más de 12 meses.
6. Pacientes atendidos de enero del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017, tanto nuevos casos como casos subsecuentes al periodo establecido.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de malformación Nefro-Urológica sintomática.
2. Pacientes con datos incompletos en el expediente (talla del paciente, niveles de creatinina sérica)
3. Pacientes con ERC Estadio V al momento que llegan por primera vez a Nefrología.
4. Pacientes en terapia sustitutiva renal (Diálisis-Hemodiálisis) al inicio del seguimiento.

## Definición de Variables:

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades
<b>Edad</b>	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado	Es la edad cronológica anotada en el expediente del momento en el cual es ingresado por primera vez al servicio de nefrología.	Universal	Numérica	Años cumplidos y Meses
<b>Sexo</b>	Es la propiedad o cualidad por la cual los organismos son clasificados como mujer u hombre en base a sus órganos reproductivos y funciones	Es el sexo del paciente registrado en el expediente	Universal	Dicotómica	Femenino  Masculino
<b>Tipo de malformación de vía urinaria</b>	Alteración anatómica o funcional de la vía urinaria	Se refiere al grado de afección estructural o funcional de la vía urinaria que se establece con estudios de imagen, funcional	Independiente	Cualitativa Nominal	<b>Tipo Obstructivas:</b> <i>Estenosis piel uretral</i> <i>Estenosis vesicoureteral</i> <i>Uréter ectópico</i> <i>Ureterocele ectópico</i> <i>Mega uréter.</i> <i>Cistocele del trigono</i> <i>Ureterocele intravesical</i> <i>Hipoplasia Vesical</i> <i>Agnesia Vejiga</i> <i>Válvulas en uretra posterior</i> <i>Válvulas en uretra anterior</i> <i>Divertículos de uretra</i> <i>Estenosis severa del meato de uretra</i> <i>Mega uretra congénita</i> <i>Atresia de uretra.</i> <b>Tipo no obstructivo:</b> <i>Reflujo vesicoureteral primario</i> <i>Ectasia de vía urinaria,</i> <i>Mega uréter primario</i>
<b>Infección de vía urinaria (IVU)</b>	Microorganismos patógenos en el tracto urinario, asociada a sintomatología clínica variable.	Se determinara sin los pacientes durante el periodo de estudio presentaron infección urinaria por urocultivo ( <i>Crecimiento de una o más bacteria mayor a 100.000UFC</i> ) y su Clasificación de acuerdo al segmento de vía urinaria afectada	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente  Ausente
<b>Control hipertensión arterial</b>	Presión que ejerce la sangre contra las paredes de los capilares al ser bombeada al corazón	Se determinará si durante el periodo de estudio los pacientes cursaron con presión arterial controlada o descontrolada	Independiente	Cualitativa Nominal	Controlada  Descontrolada
<b>Proteinuria</b>	Presencia de proteínas en orina en una cantidad superior a lo normal	Se determinará la cantidad de proteínas en la orina, durante el periodo de estudio. Para niños continentes mayor de 4mg/m2/hora y como índice proteína/creatinina mayor a 0.2mg/mg, en pacientes no continentes	Independiente	Cuantitativa Numérica	Mayor a 4mg/m2.hra  O Índice Proteína/creatinina mayor a 0.2mg/mg
<b>Tiempo de evolución</b>	Tiempo entre el inicio del diagnóstico de malformación de vía urinaria y el actual	Se registrara el tiempo desde la primera consulta en el servicio de nefrología, hasta el inicio de la terapia sustitutiva y en caso contrario, el tiempo hasta final del estudio	Independiente	Cualitativa Nominal	Meses  Años

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Unidades
<b>Tasa de Filtración Glomerular</b>	Unidad de medición del filtrado glomerular	La evaluación puede realizarse a través de: Fórmula de Schwartz o través de la depuración de creatinina	Dependiente	Cuantitativa Numérica	ml.min.1.73m2
<b>Progresión de la Enfermedad Renal Crónica</b>	Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en ml.min.1.73m2	Se consideró progresión cuando la TFG disminuyó más de 5ml.min.1.73m2 por año o por el cambio de categoría, siempre que este se acompañe de una pérdida de FG mayor o igual a 5ml.min.1.73m2. (Guías KDOQI 2002-2004)	Dependiente	Cualitativa Numérica	Progresión Sin progresión
<b>Estadio de la Enfermedad Renal Crónica</b>	Grado de deterioro de la función renal medido en ml/min/1.73m2 medida por la fórmula de Schwartz	Se registrará el estadio de la ERC desde el inicio del estudio hasta la culminación de la misma.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V

### **Análisis Estadístico:**

Análisis descriptivo: Se realizó de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, calculando medidas de tendencia central y dispersión. Las variables con escala cualitativa se presentarán con números absolutos y porcentajes, las cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y se utilizarán como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

Para la identificación de factores relacionados con la progresión se realizó; análisis al inicio y durante el seguimiento para ver si estos son estadísticamente significativos.

El nivel de significancia estadística fue  $p < 0.05$

### **Descripción General del Estudio**

1. Se evaluó el protocolo de investigación por el comité de investigación, y fue aprobado. (Número de registro: R-2017-3603-72)
2. Se buscaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de selección a través del registro del Servicio de Nefrología. De cada paciente se corroboró tipo de malformación urinaria, tratamiento instaurado, creatinina inicial, creatinina final, infección urinaria, presión arterial y proteinuria cada 6 meses.
3. Con esta información se generó una segunda lista de pacientes elegibles para la consulta de sus expedientes. Esta fase la realizó el alumno de especialidad.
4. De cada expediente se obtuvo la información con base a la cédula prediseñada al respecto. La cédula fue llenada por el alumno encargado del protocolo. El alumno fue capacitado previamente en la forma de búsqueda y llenado de la cédula. (Anexo 1)
5. Con las cédulas llenadas se realizó un análisis para validar la información. En caso de dudas se realizó una segunda revisión del expediente. Cada cédula fue foliada para realizar la captura de la información requerida.

6. La información de las cédulas se vació en una base electrónica del programa estadístico Excel. La codificación se hizo para cada variable.

### **Aspectos Éticos**

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

Antes del inicio del estudio, se solicitó la aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética de investigación de salud, de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Por el carácter del estudio no se requirió consentimiento informado ni asentimiento por parte de los participantes.

## Resultados

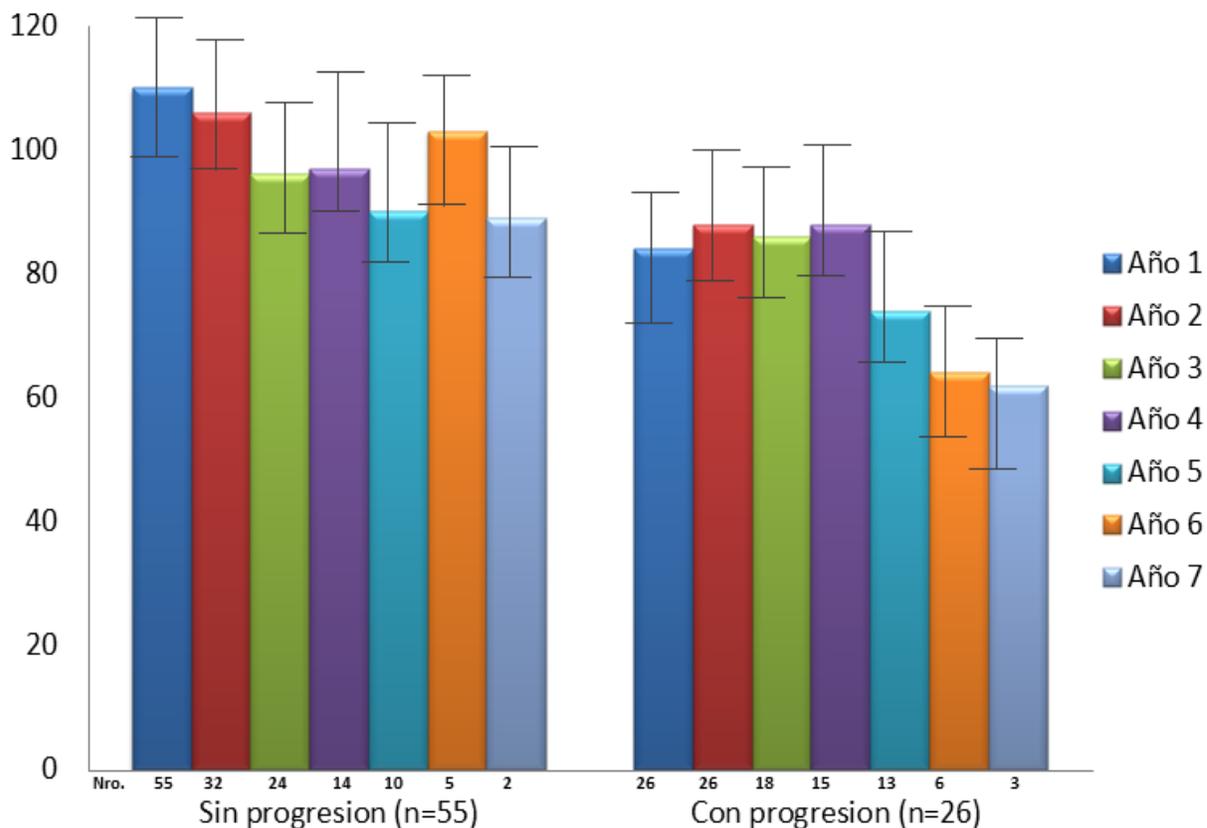
**Tabla 1. Características de los pacientes pediátricos con Malformación de Vía urinaria en su primera evaluación. UMAE Hospital de Pediatría CMN siglo XXI IMSS (N=81)**

Datos	N: 81	%
<b>Edad</b>		
< 2 años	41	50.6
2 a 6 años	18	22.2
6 a 10 años	14	17.2
10 a 16 años	8	10
<b>Sexo</b>		
Masculino	47	57
Femenino	34	43
<b>Tipo de malformación</b>		
<b>Obstrutivo</b>		
Estenosis pieloureteral	19	23.4
Estenosis vesicoureteral	8	9.8
Valvas en uretra posterior	8	9.8
Ureterocele ectópico	7	8.6
Megauréter	7	8.6
Uréter Ectópico	3	3.7
Megauretra congénita	1	1.2
<b>No Obstrutivo</b>		
Reflujo vesicoureteral primario	19	23.4
Ectasia de vía urinaria	9	11.1
<b>Complejidad de la malformación</b>		
Unilateral	64	79
Bilateral	17	20.9
<b>Antecedente intervención quirúrgica</b>		
Con tratamiento quirúrgico	47	58
Sin tratamiento quirúrgico	34	42
<b>Estadio de la Enfermedad Renal Crónica</b>		
Estadio 1	34	41.9
Estadio 2	31	38.2
Estadio 3	13	16
Estadio 4	3	3.8

En el periodo comprendido del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017 se atendieron 81 pacientes. Los datos generales de los pacientes incluidos se muestran en la **Tabla 1**. Las edades al inicio del seguimiento fueron de un mes a 11.5 años, siendo la mediana 3.7 años; por edad el grupo de mayor frecuencia fueron los menores a 2 años (50%, n=41). Hubo predominio en el sexo masculino, con una razón de hombres mujeres de 1.3:1. La mediana del tiempo de seguimiento desde la primera consulta de nefrología hasta el momento del presente estudio fue de 6 años, siendo el periodo mínimo 1 año y el máximo de 12 años. La malformación urinaria más frecuente fue el tipo obstructivo (65.5%); de los cuales, según su frecuencia fueron estenosis pieloureteral - estenosis vesicoureteral (33.2%), valvas uretra posterior (9.8%), ureterocele ectópico 8.6%, megauréter 8.6% (n= 7), de los procesos no obstructivos, el más representativo fue el reflujo vesicoureteral primario 23.4% (n=19). Respecto a la complejidad, la malformación unilateral fue la más representativa con una relación de 7.7:1. Del total de pacientes, 58% ya contaban con un antecedente quirúrgico de patología de base antes del envío a nefrología; durante el seguimiento se observó que el 51% (n= 42), requirió otra intervención quirúrgica.

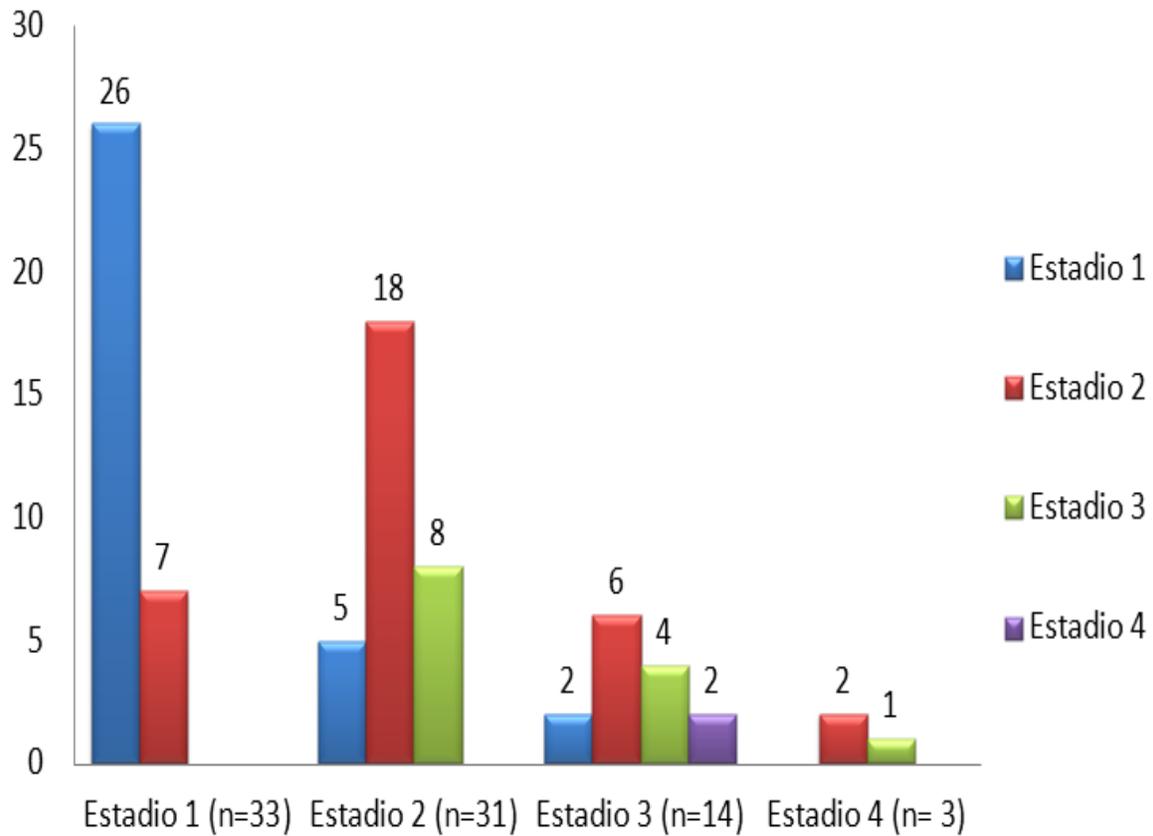
Respecto a la evolución de los niveles de creatinina, la mediana de la creatinina al inicio del estudio fue de 0.5mg/dl, con una variación de 0.2 mg/dl a 4.7mg/dl. Al término del estudio la mediana de creatinina fue de 0.66mg/dl, con una variación de 0.29 a 1.86mg/dl. El 40.7% (n=33) de los pacientes al momento del inicio del seguimiento se encontraba en estadio 1, el 38.2% (n=31) en estadio 2, 17.2% (n=14) en estadio 3, 3.7% (n=3) en estadio 4 de la ERC.

**Figura 1 Cambios anuales de progresión renal por tasa de filtrado glomerular**



La **figura 1** muestra el comportamiento de la tasa de filtración glomerular, por año de seguimiento tomando en cuenta el deterioro de la función renal de 5ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año. Se observó que, del total, 45.6% (n=37) presentaron mejoría de la función renal, el 22.2% (n= 18) se mantuvieron con la misma tasa de filtración glomerular, mientras que 32% (n= 26), evolucionaron a deterioro de la función renal. Los cambios anuales de TFG entre los 26 que hubo deterioro se observaron tasas de progresión renal de 5 a 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año, siendo la mediana de 8ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año. Respecto a los pacientes sin deterioro de la función renal (n=55), se observó que presentaron una mediana de descenso de filtrado glomerular de 4ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año. Observándose que, dependiendo al tiempo de seguimiento, la progresión renal esta presente; pero en mayor medida en pacientes que al inicio del seguimiento presentaban algún grado de daño renal.

**Figura 2 Evolución de la función renal por estadios de enfermedad renal crónica**



La evaluación de la función renal por estadios de ERC, del inicio al momento de la última evaluación, se presenta en la **figura 2**. Se observó que 17 pacientes (20.9%) presentaron deterioro de la función renal. De los 17, 7 progresaron del estadio 1 a 2, 8 pacientes del estadio 2 al 3 y 2 progresaron del estadio 3 a 4. Hubo 64 pacientes en quienes se mantuvo o mejoró la función renal; los 3 pacientes en estadio 4 pasaron a 2 y 3.

**Tabla 2. Comparación de los factores pronósticos, al inicio del seguimiento asociado a la progresión, basado en la tasa de filtración glomerular**

Factor	Sin progresión n = 55	Con progresión n = 26	P
Creatinina (mg/dl)	0.5 (0.2 – 2.8)	0.6 (0.2 – 4.7)	0.17
Tasa filtrado glomerular (ml.min.1.73m <sup>2</sup> )	89 (16 – 180)	85 (31 – 146)	0.47
Enfermedad renal al inicio			
Estadio 1	27 (49.1)	7 (26.9)	0.06
Estadio 2	16 (29.1)	15 (57.1)	
Estadio 3	9 (16.4)	4 (15.4)	
Estadio 4	3 (5.5)	0	
Hipertensión arterial	1 (1.8)	4 (15.4)	0.01
Infección de vías urinarias	15 (27.3)	14 (53.8)	0.02
Proteinuria	8 (14.5)	4 (15.4)	0.92
Tratamiento quirúrgico previo al inicio del seguimiento	29 (52.7)	18 (69.2)	0.16

\* Mediana (valor mínimo y valor máximo)

En la **tabla 2** se analizan los factores iniciales asociados al deterioro de la función renal, de acuerdo a la tasa de filtración glomerular. La creatinina y la tasa de filtrado glomerular son similares en ambos grupos, respecto al estadio de la enfermedad renal crónica, los pacientes con estadio 2 presentaron mayor progresión renal, y los del estadio 4 sin progresión. Con respecto a los factores pronósticos; la hipertensión arterial, infección de vías urinarias, se presentó en mayor proporción en el grupo que progreso

**Tabla 3. Comparación de los factores pronósticos, durante el seguimiento asociado a la progresión, basado en la tasa de filtración glomerular**

Factor	Sin progresión n = 55	Con progresión n = 26	P
Hipertensión arterial	1 (1.8)	7 (26.9)	< 0.001
Infección de vías urinarias	14 (25.5)	16 (61.5)	0.002
Proteinuria	14 (25.5)	15 (57.7)	0.005
Tratamiento quirúrgico	24 (43.6)	13 (50.0)	0.59

Durante el seguimiento, como se observa en la **tabla 3** los pacientes del grupo que presento progresión, continuaban hipertensos, persistían con infección de vía urinaria y se agregó la proteinuria, que puede ser un factor de progresión renal o marcador de daño renal, respecto al tratamiento quirúrgico no hubo diferencia.

**Tabla 4. Comparación de los factores pronósticos al inicio, asociados a la progresión por estadio de enfermedad renal crónica**

<b>Factor</b>	<b>Sin progresión N = 64</b>	<b>Con progresión N = 17</b>	<b>P</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.5 (0.2 – 2.8)*	0.6 (0.2 – 4.7)	0.17
<b>Tasa filtrado glomerular (ml.min.1.73m<sup>2</sup>)</b>	89 (16 – 180)*	85 (31 – 146)	0.47
<b>Estadio de enfermedad renal crónica</b>			
<b>Estadio 1</b>	27 (42.2)	7 (41.2)	0.68
<b>Estadio 2</b>	23 (35.9)	8 (47.1)	
<b>Estadio 3</b>	11 (17.2)	2 (11.8)	
<b>Estadio 4</b>	3 (4.7)	0	
<b>Hipertensión arterial</b>	3 (4.7)	2 (11.8)	0.28
<b>Infección de vías urinarias</b>	21 (32.8)	8 (47.1)	0.27
<b>Proteinuria</b>	10 (14.5)	2 (11.8)	0.92
<b>Tratamiento quirúrgico previo al inicio del seguimiento</b>	29 (45.3)	5 (29.4)	0.23

\* Mediana (valor mínimo y valor máximo)

En la **tabla 4** se analizan los factores iniciales asociados al deterioro de la función renal, de acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica. La creatinina y la tasa de filtrado glomerular son similares en ambos grupos, respecto al estadio de la enfermedad renal crónica, los pacientes con estadio 2 presentaron mayor progresión renal, y los del estadio 4 sin progresión. Los factores de progresión son similares en ambos grupos, siendo el de mayor proporción las infecciones urinarias.

**Tabla 5. Comparación de los factores pronóstico durante el seguimiento, asociados a la progresión por estadio de enfermedad renal crónica**

<b>Factor</b>	<b>Sin progresión N = 64</b>	<b>Con progresión N = 17</b>	<b>P</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	4 (6.2)	4 (23.5)	0.03
<b>Infección de vías urinarias</b>	22 (34.4)	8 (47.1)	0.33
<b>Proteinuria</b>	19 (29.7)	10 (58.8)	0.02
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	27 (42.2)	10 (58.8)	0.22

Durante el seguimiento, como se observa en la **tabla 5** los pacientes del grupo que presento progresión renal, se observó que los pacientes que se encontraban con proteinuria, hipertensos presentaron progresión renal. Respecto a las infecciones urinarias y tratamiento quirúrgico no hubo cambios.

## Discusión

El curso clínico de los pacientes con insuficiencia renal generalmente es hacia la progresión, con un deterioro de la función renal con el paso del tiempo, hasta requerir terapia de sustitución renal. Hay muchos estudios sobre factores asociados con la progresión de la enfermedad renal, pero poco se conoce sobre la población pediátrica. Actualmente las guías KDIGO consideran progresión de ERC cuando la TFG disminuye más de  $5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$  o por el cambio de categoría (38).

La etiología de la enfermedad renal crónica se ha asociado en distintos estudios con el grado de progresión; Se sabe que el grupo de glomerulopatías se ha asociado a mayor grado de progresión de la ERC ya que patologías que cursan con proteinuria nefrótica son las que progresan con mayor rapidez a insuficiencia renal crónica terminal, esta alteración se explica por la afección del glomérulo siendo este el lugar donde se realiza la ultrafiltración y una lesión a este nivel afecta directamente la depuración de creatinina. En caso de malformaciones de vía urinaria el daño es a nivel túbulo-intersticial por lo que la progresión es más lenta, la cual fue documentado por Staples y colaboradores que encontró que las glomerulopatías tenían un tiempo de evolución más corto de 22.9 meses, en comparación con malformaciones urinarias, que tenían un tiempo de evolución de 67.2 meses (17). En nuestro estudio, solo estudiamos malformaciones de la vía urinaria, donde se encontró que la progresión a IRCT sería en aproximadamente de 66 meses, similar al reportado por Staples.

Nosotros estudiamos 81 niños de los cuales la mediana de TFG fue de  $95.5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ , y durante su seguimiento presentaron una velocidad de progresión de  $6\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ .

Encontramos que solo 26 niños progresaron según la TFG, con una mediana de velocidad de deterioro de  $8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ . Esto supondría que de persistir con esta velocidad de pérdida de función renal probablemente se iniciaría terapia dialítica en un aproximado de 66 meses y en el grupo pacientes sin progresión la mediana de velocidad de progresión fue de  $4\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ . El proyecto Italkid, donde estudiaron 1197 pacientes menores de

20 años con ERC secundario a malformaciones renales y de vía urinaria, donde se reportó una velocidad de deterioro de 3.6 a 5.4ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año siendo la principal etiología las uropatías (53.6%). El estudio realizado por Mathieu H y colaboradores donde se estudiaron 125 pacientes pediátricos con diagnóstico de malformaciones de vía urinaria, con un tiempo de 144 meses y reportaron tasas de progresión renal 4 a 6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año, e inicio de terapia dialítica aproximadamente en 136 meses. Donde podemos observar que la velocidad de deterioro e inicio probable de terapia dialítica sería más temprano en nuestro grupo de pacientes.

Respecto al deterioro de la función renal por estadio de la ERC de los 81 pacientes estudiados, encontramos que el 79% (n=64) no progresó y solamente el 21% (n=17) progresaron, siendo los pacientes que iniciaron su seguimiento en estadio 2 de la ERC presentaron mayor progresión 47% (n=8), respecto a los otros estadios, llama la atención que los individuos que iniciaron el seguimiento en estadio 4 de ERC (n=3), presentaron mejoría de la función renal al tratar la causa de la obstrucción. En el 2012 José Silverio S y colaboradores evaluaron el curso clínico de 832 pacientes pediátricos con diagnóstico de CAKUT, donde reportaron que solo el 6% (n=49) presentaron deterioro de la función renal y de estos solo el 2.8% (n=23) desarrollo IRCT (24). Con lo que podemos concluir que la velocidad del deterioro en nuestro estudio fue mayor comparado a lo reportado por Silverio. Pero a diferencia de lo reportado por Silverio, en el presente estudio ninguno progresó a Insuficiencia renal crónica terminal.

Respecto a la etiología de la malformación de vía urinaria se observó que la velocidad de progresión renal para valvas en uretra posterior, fue de 9ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año vs 6.5ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año para reflujo vesicoureteral primario y de persistir a esta velocidad de deterioro, probablemente iniciarían terapia más temprano para valvas en uretra posterior 56 meses, respecto a reflujo vesicoureteral 90 meses, estos datos son más elevados a los reportados por Mathieu, que reportó que las valvas en uretra posterior iniciaron terapia dialítica en aproximadamente 108 meses, respecto al reflujo vesicoureteral 144 meses.

La hipertensión arterial es un factor que se ha asociado a la progresión renal en pacientes pediátricos, como se ha descrito en el estudio ESCAPE, realizado en hipertensos con ERC (cualquier etiología), donde se concluyó que un control adecuado de la presión arterial, se asoció con menor progresión de la función renal (34). En 2015, el estudio CKID informó que la hipertensión arterial (presión arterial mayor a la p90 para la talla), se correlacionaba con disminución de la función renal en niños con ERC de etiología no glomerular ( $n=586$ ), con una velocidad de deterioro de  $1.7\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$  (19). En el presente estudio se realizó el análisis en 2 grupos. Donde se observó que en ambos grupos se encontraron mayor porcentaje de pacientes hipertensos durante el seguimiento; En el grupo de deterioro renal por Filtrado glomerular, la hipertensión arterial se encontró al inicio del seguimiento en el 15.4% y durante su seguimiento en el 26.9%, y en el grupo de los pacientes que presentaron deterioro por estadio, al inicio del seguimiento fue 11.8% vs 23.5% durante el seguimiento. Observándose que la persistencia de hipertensión arterial, puede favorecer la progresión de la enfermedad renal. Concluyéndose que el adecuado control de la presión arterial (presión arterial igual o menor a la p50 para la talla), en niños con malformaciones de vía urinaria, se asoció a menor progresión renal.

La proteinuria es otro de los factores asociados a la progresión porque se ha documentado que produce daño a nivel túbulo-intersticial condicionando inflamación y fibrosis. En 2004, el proyecto ItalKid informó que una proteinuria basal más alta ( $U_p / c$  mayor  $0,9 \text{ mg} / \text{mg}$ ) se correlacionaba con una disminución más rápida de la función renal en niños con hipoplasia renal ( $n = 225$ ), con una velocidad de deterioro de  $3\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$  (37). Otro estudio que apoya esto es el CKID donde se reportó que a mayor proteinuria (índice proteína/creatinina mayor a  $0.25 \text{ mg}/\text{mg}$ ) mayor velocidad de progresión renal (índice proteinuria/creatinina:  $0.25-0.5-1-2$  velocidad de deterioro de FG por año respectivamente:  $1.3-1.6-1.8-2.1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ ) (19). En el presente estudio el análisis se realizó por grupos. Los pacientes que presentaron deterioro por filtrado glomerular, al inicio contaban con antecedente de proteinuria significativa en 15.4%, durante su seguimiento la proteinuria incremento a 57.7%. Por estadio de ERC, al inicio del seguimiento 11.8%, ya tenían una proteinuria significativa y durante el seguimiento incrementó a 58.8%. Podemos observar que la persistencia de la proteinuria es un predictor de ERC progresiva. Estos

datos encontrados apoyan lo reportado por el proyecto Italkid y el CKID, sin embargo, en pacientes con malformaciones de vía urinaria, el controlar este factor si puede influir en el pronóstico de la ERC, pero resalta la importancia del tratamiento oportuno y estricto. Por lo que sería ideal, realizar un seguimiento a todos los pacientes con malformación de vía urinaria y proteinuria, para observar si el tratamiento estricto influye en el pronóstico de la función renal.

Otro factor asociado al deterioro de la función renal es la presencia de infecciones del tracto urinario. Como se ha reportado en el REPIR donde se notificó que el reflujo es un factor de riesgo para infecciones urinarias, y causante de IRCT e inicio de terapia dialítica o trasplante renal en 27%. En 2007 González Celedón y colaboradores informaron, que la presencia de infecciones urinarias febriles (más de 2) se correlacionaba con una disminución más rápida de la función renal en niños con malformaciones renales y de vías urinarias (n: 176) (19). En el 2001 M. Nuutinem y colaboradores, reportaron que la presencia de Reflujo vesicoureteral grado 1-2 vs grado 3-4-5, aumentan la recurrencia de la infección urinaria(n=121), P=0.0005 (30). En el presente estudio se observó que pacientes que presentaron deterioro de la función renal por filtrado glomerular 53.8% contaban con antecedente de infección urinaria con una p 0.02 y durante el seguimiento se incrementó a 61.5% con una p 0.002 estadísticamente significativo y los pacientes con deterioro por estadio no hubo diferencia tanto al inicio y al final en 47.1% en ambos grupos con una p estadísticamente no significativo. Estos datos apoyan que la presencia de infección urinaria en pacientes que presentaron deterioro de la función renal por filtrado glomerular favorecería la progresión renal, pero en pacientes con deterioro por estadio no se evidencia tal asociación. Esta situación contradictoria, puede ser explicada porque los cambios por estadio son más amplios de 15 a 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (dependiendo de estadio) con respecto a los cambios por TFG (5ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año), siendo este último más sensible. Esto destaca la importancia de la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la infección urinaria, particularmente en el grupo de niños con malformaciones de vía urinaria. Sin embargo, a veces no es fácil proteger a estos niños de infecciones recurrentes. Se necesita una estrecha colaboración entre el nefrólogo pediatra, urólogo

pediátrico y médicos de primer contacto con el objetivo de optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Se conoce que la presencia de malformación de la vía urinaria de manera bilateral empeora la función renal a corto plazo, respecto a la malformación urinaria unilateral, lo cual fue demostrado por Quirino IG y colaboradores. Documentando que la progresión de la función renal fue 5 veces mayor en pacientes con malformaciones de vía urinaria bilateral, respecto a aquellos que presentan malformación urinaria unilateral (24). En el presente estudio no se realizó un análisis como tal; del tipo de malformación y tratamiento solo se tomó en consideración si recibió tratamiento quirúrgico antes y durante el seguimiento, observándose que el contar con antecedente o durante el seguimiento de un tratamiento quirúrgico durante su evolución no influye en el pronóstico de la función renal.

En los pacientes con deterioro de la función renal, se evidenció que las malformaciones de tipo obstructivo fueron el grupo que presentó mayor progresión 65.3 vs 34% en el tipo no obstructivo. De estos el 61% tenía malformación bilateral y el 39% malformación unilateral.

Los pacientes con malformación urinaria bilateral, el 100% de estos requirió tratamiento quirúrgico con una frecuencia de 2 a 6 cirugías, con relación a la malformación unilateral donde solo 80% requirió tratamiento quirúrgico con una frecuencia de 1 a 2 cirugías, con estos datos podemos concluir que pacientes con malformaciones urinarias bilaterales muestran un comportamiento complejo, por la evidencia de que durante su seguimiento requirieron más eventos quirúrgicos y el deterioro fue mayor.

El presente estudio tiene como debilidades: El escaso tiempo de seguimiento que se dio en el caso de algunos pacientes 72 meses, en comparación con otros estudios donde el tiempo de seguimiento fue aproximadamente de 144 a 192 meses, por lo que se necesita un mayor tiempo para establecer de manera certera la asociación de factores de progresión en el pronóstico de la función renal.

En nuestro nosocomio se puede realizar un tiempo de seguimiento de 14 a 16 años, porque estas entidades clínicas se presentan alrededor de los 2 años, pero por más tiempo no ya que

el seguimiento de los pacientes pediátricos es hasta los 16 años 10 meses, y posteriormente el seguimiento continuo por nefrología de adultos en segundo nivel, donde la asignación depende de su Unidad de adscripción, por lo que el seguimiento sería difícil.

Además, como el estudio fue retrospectivo o no fue posible observar el comportamiento puntual de cada factor ya que hay omisión de información en los expedientes, como la talla de paciente, reporte de niveles de creatinina sérica.

Por el contrario, podemos destacar algunas fortalezas del estudio, como la existencia de una clínica de uropatías del servicio de nefrología donde está a cargo solo un médico que establece, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de manera uniforme.

Otra de las ventajas del estudio es que la pérdida de pacientes durante el estudio fue del 18%, la cual es aceptable para tener resultados más exactos

En el estudio se encontró que la hipertensión arterial, infección urinaria y proteinuria como los factores relacionados principalmente a la progresión renal por lo que una vez establecido estos diagnósticos, se dé un tratamiento y seguimiento estricto.

Respecto a la presencia de infecciones urinarias se educa al paciente y familiar sobre síntomas irritativos e inflamatorios de vía urinaria, ingesta de líquidos, vaciamiento vesical oportuno y en caso de presentar sintomatología urinaria se insiste que acuda a su HGZ para toma de laboratorios pertinentes, como también se insiste en la difusión de las guías de práctica clínica de infecciones de vía urinaria en pacientes menores de 18 años, ya que en el seguimiento por su HGZ no es el adecuado.

Respecto al seguimiento del paciente por consulta de uropatías es adecuado, por lo que se recomienda en caso de presentar uropatía obstructiva bilateral el seguimiento debería de ser cada 2 a 3 meses y en caso de uropatía obstructiva unilateral cada 4-6 meses.

A sí mismo se recomienda realizar este estudio de manera prospectiva por patologías específicas para poder controlar mejor los factores de progresión y estudiar su evolución de manera más periódica e individualizada.

Conclusiones:

1. Los pacientes con malformaciones de vía urinaria tienen probabilidad de progresión por tasa de filtrado glomerular del 32% y por estadio de ERC de 20%
2. En niños con malformación de vía urinaria y deterioro de la función renal de acuerdo a la TFG, la hipertensión arterial y la infección urinaria se asociaron con la progresión renal y durante el seguimiento se agregó la proteinuria.
3. En niños con malformación de vía urinaria y deterioro de la función renal por estadio de ERC, se observó que la hipertensión arterial y la proteinuria durante el seguimiento, son los factores que se asociaron con la progresión renal.
4. Cuando el paciente tiene obstrucción de la vía urinaria el corregir este factor, la función renal puede mejorar a pesar del daño crónico establecido.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Inicio 01 de mayo del 2017, termino febrero 2018**

	Mayo Junio	Agosto, septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero Marzo
Elaboración del protocolo							
Aprobación del protocolo y piloto							
Recopilación de la información							
Almacenamiento y análisis de datos							
Redacción del documento final							
Presentación del trabajo final							

## Referencias:

1. Zhang B, Wang H, Sun N, Jia L, Shen Y. Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract detected in ultrasound screening. Vol. 49, *Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics.* 2011. p. 534–8.
2. Harambat J, Stralen KJ Van, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*(2012) 27:363-373. 2012. p. 363–73.
3. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease; focus on childhood. Vol. 36, *Journal of Nepal Paediatric Society.* 2016. p. 1–7.
4. Saura Hernández M del C, Brito Machado E, Duménigo Lugo D, Viera Pérez I, González Ojeda GR. Malformaciones renales y del tracto urinario con daño renal en Pediatría. *Ren Urin tract malformations with Ren damage Pediatr.* 2015;87(1):40–9.
5. México: Secretaría de Salud. Prevención, Diagnóstico y tratamiento de la Infección de Vías Urinarias No Complicadas en Menores de 18 años en el primer y segundo niveles de atención. 2008;34.
6. Anjum M, Moorani KN, Sameen I, Mustufa MA, Kulsoom S. Functional and structural abnormalities of the kidney and urinary tract in severely malnourished children - A hospital based study. *Pakistan J Med Sci.* 2016;32(5):1135–40.
7. Aoife M Waters, MD PF, Norman D Rosenblum, MD F. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Uptodate.* 2013;1:1–17.
8. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). Vol. 33, *Fetal & Pediatric Pathology.* 2014. p. 293–320.
9. Yosypiv I V. V. I. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Genetic Disorder?. Vol. 2012, *International Journal of Nephrology.* 2012. p. 1–10.
10. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76(5):528–33.
11. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Guía clínica sobre urología pediátrica. 2010;
12. Madariaga L, Sección D, Pediatría DN, Universitario H. Anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria (CAKUT).
13. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. Vol. 29, *Pediatric Nephrology.* 2014. p. 695–704.
14. detección urinaria y alteraciones urinarias en los niños de 3 años de edad en Japón -

Yanagihara - 2015 - *Pediatría Internacional* - Wiley Online Library.

15. Loro MLP. Anomalías nefrourológicas congénitas. Una visión para el pediatra. 2016;83(6):10–1.
16. Long-term outcome of children with malformative uropathies.
17. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. Vol. 5, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. p. 2172–9.
18. Staples A, Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease. 2010.
19. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. Vol. 65, *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015. p. 878–88.
20. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, Jaureguizar E. Long-term consequences of posterior urethral valves. Vol. 9, *Journal of Pediatric Urology*. 2013. p. 590–6.
21. Nef S, Neuhaus TJ, Sparta G, Weitz M, Buder K, Wisser J, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Vol. 175, *European Journal of Pediatrics*. 2016. p. 667–76.
22. Lal R, Bhatnagar V, Mitra D. Long-Term Prognosis of Renal Function in Boys Treated for Posterior Urethral Valves. Vol. 9, *European Journal of Pediatric Surgery*. 1999. p. 307–11.
23. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen M-S, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. Vol. 25, *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010. p. 935–40.
24. Quirino IG, Diniz JSS, Bouzada MCF, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. Vol. 7, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. p. 444–51.
25. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem E-HI. Posterior urethral valves: Multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. Vol. 185, *Journal of Urology*. 2011. p. 2491–5.
26. Bhadoo D, Bajpai M, Panda SS. Posterior urethral valve: Prognostic factors and renal outcome. Vol. 19, *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2014. p. 133–7.
27. Coleman R, King T, Nicoara CD, Bader M, McCarthy L, Chandran H, et al.

- Combined creatinine velocity and nadir creatinine: A reliable predictor of renal outcome in neonatally diagnosed posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*. 2015;11(4):214.e1-214.e3.
28. Saitoh H, Nakamura K, Hida M, Satoh T. Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure. Vol. 133, *The Journal of urology*. 1985. p. 990–3.
  29. Fraser IR, Birch D, Fairley KF, John S, Lichtenstein M, Tress B, et al. A prospective study of cortical scarring in acute febrile pyelonephritis in adults: clinical and bacteriological characteristics. Vol. 43, *Clinical nephrology*. 1995. p. 159–64.
  30. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. Vol. 16, *Pediatric Nephrology*. 2001. p. 69–72.
  31. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: A study of unilateral reflux. Vol. 21, *Pediatric Nephrology*. 2006. p. 1281–4.
  32. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, et al. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. Vol. 24, *Nephrol Dial Transplant*. 2009. p. 848–55.
  33. Mitsnefes M, Ho P, Mcenery PT. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study ( NAPRTCS ). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. p. 2618–22.
  34. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. Vol. 361, *The New England journal of medicine*. 2009. p. 1639–50.
  35. Basic J, Golubovic E, Miljkovic P, Bjelakovic G, Milosevic TC V. La microalbuminuria en niños con reflujo vesicoureteral. 2017;30(6):1–9.
  36. Yoshiara S, White RHR, Raafat F, Smith NC, Shah KJ. Glomerular morphometry in reflux nephropathy: functional and radiological correlations. Vol. 7, *Pediatric Nephrology*. 1993. p. 15–22.
  37. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Viganò S, Taioli E, Claris-Appiani A, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from ItalKid Project. Vol. 19, *Pediatric Nephrology*. 2004. p. 172–7.
  38. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2014;34(3):302–16.
  - 39.- Celedón C, Bitsori M, Tullus K: Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* **22**: 1014–1020,2007

# **ANEXOS**

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

**Nombre del Paciente**.....

**Numero de seguridad social**.....

**Fecha de recolección de datos**.....

Edad inicio:	Sexo	Fecha de Nacimiento	Tipo malformación urinaria	F O L I O											
Edad final:	M    F	día/mes/año													
Peso Inicial	Kg	Talla Inicial	cm												
Peso Final	Kg	Talla Final	cm												
Tiempo de Evolución: Meses	0	6m	12m	18 m	24 m	30m	36m	42m	48m	54m	60m	66m	72m	78 m o mas	
Creatinina: Mg/dl															
TFG por Schwartz ml.min.1.73.m2															
Estadio ERC 1-2-3-4-5															
Malformación urinaria															
Tratamiento															
Hipertensión arterial mm/Hg															
Tratamiento															
Infección urinaria															
Tratamiento															
Proteinuria Mg/m2.hra o mg/mg															
Tratamiento															
Progresión de la Enfermedad Renal		Si	No												