



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

GRUPO ACADÉMICO

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
PACIENTES CON FISIOLÓGÍA UNIVENTRICULAR EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL
PERÍODO 2021-2022**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PRESENTA**

Edgar Nicolás Vázquez Quezadas

Tutor:

Dr. Moises Mier Martinez

Asesores metodológicos:

Dra. Patricia Cravioto Quintana

Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

Ciudad de México, 2024



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

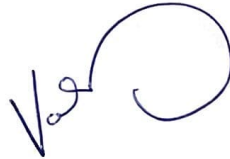
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON
FISIOLOGÍA UNIVENTRICULAR EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
EN EL PERÍODO 2021-2022**



Dr. Luis Xochihua Díaz
Profesor titular del curso de pediatría




Dra. Rosa Valentina Vega Rangel
Encargada del Departamento de pre y postgrado



Dr. Moisés Mier Martínez
Tutor de tesis



Dra. Patricia Cravioto Quintana
Asesor metodológico



Fis. Mat. Fernando Galván
Asesor metodológico

ÍNDICE

TÍTULO.....	3
AUTORES.....	3
MARCO TEÓRICO.....	3
HISTORIA Y DEFINICIÓN.....	3
EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA.....	5
FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGOS.....	8
DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	10
TRATAMIENTO.....	16
CALIDAD DE VIDA.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓN.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

MARCO TEÓRICO

HISTORIA Y DEFINICIÓN

La operación de Fontan es un procedimiento quirúrgico paliativo que se realiza en pacientes con un ventrículo único anatómico o funcional, posterior al cual los pacientes cuentan con la llamada fisiología univentricular. La técnica quirúrgica fue descrita en 1971 por Francis Fontan⁽¹⁾, inicialmente para pacientes con atresia tricuspídea; su uso se ha extendido a otras patologías con fisiología univentricular como: Síndrome de corazón hipoplásico izquierdo, atresia pulmonar con septum interventricular intacto, doble entrada del ventrículo izquierdo, defectos desbalanceados del canal atrioventricular, entre otros⁽²⁾. Se realiza en pacientes con un ventrículo único anatómico o funcional (<30% de la masa ventricular esperada), en raras ocasiones en anomalía de Ebstein, doble salida de ventrículo derecho, transposición de grandes arterias corregida congénitamente u otras variantes anatómicas con hipoplasia de algún ventrículo. Las características que debe cumplir el paciente para poderse realizar el procedimiento son: presión sistólica de la arteria pulmonar <12 mmHg, resistencias arteriales pulmonares <3.5 Unidades Wood, ausencia de insuficiencia de válvula atrioventricular, ritmo sinusal, Índice de Nakata >200 y relación de McGoon <1.5⁽³⁾.

La cirugía consiste en formar una conexión entre las venas cavas y las arterias pulmonares mediante alguna de las siguientes técnicas quirúrgicas: conexión atriopulmonar, conexión cavopulmonar total con túnel lateral o conexión cavopulmonar mediante un conducto extracardiaco. La precarga del ventrículo único, en la circulación de Fontan, proviene del flujo pulmonar pasivo llevado por una presión venosa central elevada en un sistema de baja resistencia⁽⁴⁾. La finalidad es derivar el retorno de las venas cavas hacia la circulación pulmonar. La conexión atriopulmonar ha sido abandonada por el riesgo de arritmias y formación de trombos, la conexión mediante un tubo lateral intraatrial se usa cuando existen impedimentos para realizarla mediante un tubo extracardiaco⁽⁵⁾ la cual es considerada de elección desde el 2000, pues evita el daño al tejido atrial y tiene mejores desenlaces.

El advenimiento de mejores técnicas quirúrgicas, precisos criterios de selección y su realización a edades tempranas ha aumentado la supervivencia de pacientes con cardiopatías congénitas complejas⁽⁶⁾. Esto conlleva la necesidad de dar un seguimiento a largo plazo para la detección de las complicaciones asociadas a esta peculiar fisiología cardiovascular en la población pediátrica. Entre las complicaciones que se pueden presentar se encuentran: fallo circulatorio, disfunción ventricular, insuficiencia de la válvula atrioventricular, arritmias, enteropatía perdedora de proteínas, bronquitis plástica y falla renal. Los avances tecnológicos en esta cirugía han permitido que mayor número de pacientes lleguen a la edad adulta y con ello, la comunidad médica se prepara para dar atención a las complicaciones asociadas⁽²⁾.

Existen otros procedimientos paliativos que con frecuencia se practican como antesala al procedimiento de Fontan. Estos incluyen: anastomosis cavopulmonar bidireccional o procedimiento de Glenn, fistulas sistémicas pulmonares, septostomía atrial, procedimiento de Norwood, procedimiento de Damus-Kaye-Stansel, procedimiento de Starnes y el bandaje pulmonar. La indicación de dichos procedimientos es mejorar la función de un único ventrículo anatómico o funcional, misma razón por la cual terminan en el procedimiento de Fontan. La fenestración es una variante de la cirugía de Fontan, descrita en 1990, en la que se realiza una septostomía atrial con el objetivo de aumentar el gasto cardíaco. Se creó para intentar mejorar la supervivencia en grupos de alto riesgo como aquellos con resistencias pulmonares altas, disfunción ventricular, distorsión de las arterias pulmonares, insuficiencia valvular, anatomía compleja u obstrucción a la salida del ventrículo, sin embargo esto contribuye a la hipoxemia y no han demostrado diferencias en términos de mortalidad o morbilidad por lo que se ha abandonado^(7,8).

Las alteraciones en la fisiología cardiovascular en pacientes con anatomía de Fontan tienen repercusiones en la función renal. Los riñones reciben el 25% del gasto cardíaco en reposo, los cambios hemodinámicos presentes en estos pacientes impactan negativamente en su función. Además, estos pacientes se exponen con frecuencia a nefrotóxicos, bypass cardiopulmonar, contrastes yodados, hipotensión, hipoxemia prolongada y lesión renal aguda

perioperatoria, todos factores de riesgo para enfermedad renal crónica⁽⁹⁾. La enfermedad renal crónica (ERC) aumenta la mortalidad en pacientes con cardiopatía congénita, pues es factor de riesgo para aterosclerosis subclínica, calcificación multivaso, hipertensión, hipertrofia ventricular e infarto al miocardio⁽¹⁰⁾. La ERC se define conforme a las guías KDIGO⁽¹¹⁾ al cumplir alguno de los siguientes 1) Daño renal por más de tres meses; ya sea por daño estructural o anomalías funcionales. Este daño puede documentarse por patología, marcadores de daño renal séricos o en orina o por estudios de imagen, independiente de la tasa de filtrado glomerular 2) La persistencia de una tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m² por más de tres meses con o sin daño estructural.

EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

Las cardiopatías congénitas representan el 10% de todas las malformaciones al nacimiento, en el mundo la incidencia estimada es de 4-5 por cada 1000 nacimientos. La frecuencia en México se calcula con base en una prevalencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos por lo que se esperan 18,000 a 20,000 casos por año⁽¹²⁾. Según datos del INEGI 2020, la segunda causa de muerte en menores de 1 año fueron las malformaciones congénitas, de las cuales las más frecuentes son las malformaciones del sistema cardiovascular (51.9%)⁽¹³⁾. Se estima que la población mundial que vive con circulación de Fontan es alrededor de 50,000 a 70,000, acorde a cifras del 2018 y sólo el 40% de ellos son mayores de 18 años⁽²⁾. En México en un registro de 5 años; de 3,483 cardiopatías congénitas, 46 requirieron procedimiento de Fontan; dicho de otra forma el 1.32% de los pacientes en quienes se diagnostique una cardiopatía congénita requerirán de esta cirugía⁽¹²⁾. Esto es concordante con otras series; en una cohorte de Taiwán se describió que de 30,241 cardiopatías congénitas detectadas, 363 (1.2%) ameritaron un procedimiento de Fontan⁽¹⁴⁾. En cuanto a la sobrevida de estos pacientes, un estudio realizado en 1052 pacientes operados entre 1973 y 2012 determinó que la sobrevida a 10, 20 y 30 años fue de 74%, 61% y 43% respectivamente⁽⁴⁾. La sobrevida de estos pacientes ha aumentado considerablemente en los últimos años, actualmente puede ser de hasta 30 años en más del 80% de los casos⁽²⁾.

Antes de 1990 la supervivencia a 10 años era de 79%, comparada con 95-98% después de 1990. En 2017, se realizó una revisión sistemática para conocer las causas y factores asociados a mortalidad tardía en pacientes con Fontan (después de 1 año de la cirugía). Se incluyeron 6,707 pacientes con un seguimiento promedio de 8.23 años \pm 5.42 años en donde ocurrieron 1000 eventos. La mortalidad fue del 2.1% por año, las principales causas de muerte fueron: Falla de Fontán 22%, Arritmia 16%, Falla respiratoria 15%, Enfermedad renal crónica 12%, Trombosis o sangrado 10%. Se encontró que los factores asociados a peores desenlaces incluyen edad mayor a 7 años al momento de la cirugía, corazón izquierdo hipoplásico, síndrome de heterotaxia, hipertensión arterial pulmonar, falla ventricular, válvula atrioventricular insuficiente, ritmo no sinusal y circulación atriopulmonar. Los predictores no cardíacos de mortalidad fueron bronquitis plástica, enfermedad hepática, enteropatía perdedora de proteínas, mayor altitud y falla renal⁽¹⁵⁾. Debemos resaltar que la enfermedad renal crónica representa la cuarta causa de muerte en los pacientes de esta revisión y que la lesión renal postoperatoria se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad tardía (HR=2.5, 95% IC 1.7-3.9)⁽¹⁵⁾.

La prevalencia de la enfermedad renal crónica en sujetos con fisiología de Fontan en población pediátrica va del 10% al 40% según distintos estudios^(9,16,17). Las variaciones en la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) dependen de diferencias en los diseños de estudio, las características de la población, el biomarcador utilizado y las fórmulas para estimación de la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, en un estudio en pacientes adultos con fisiología de Fontan, se midió la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) mediante excreción de TC 99-DTPA y se demostró que el 53% tenía una TFG <90 ml/min/1.73m², por lo que podríamos inferir que las fórmulas para estimar la TFG sobreestiman la misma. Por otra parte, se ha demostrado que la historia de lesión renal aguda (LRA) aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica en estos pacientes. En un estudio de 382 pacientes menores de 15 años, operados entre 2005-2010 con seguimiento de 4.9 años, la incidencia acumulada de ERC fue de 12% en pacientes con antecedente de LRA, en comparación con los pacientes sin LRA (3%) con un HR 3.8 (95% CI 1.4-10.4)⁽¹⁰⁾.

En población mexicana, Palacios-Macedo realizó en 2019 un estudio con 39 pacientes en quienes se practicó una conexión cavopulmonar, con una edad promedio de 6.3 años (3-14 años). El objetivo del estudio fue demostrar que la fenestración, técnica en la cual se realiza una ventana entre las aurículas con el objetivo de aumentar el gasto cardiaco en ciertos pacientes, no es necesaria en todos los casos y que la altitud no es un factor que deba considerarse para su realización. Todos presentaron una buena función ventricular, 4 pacientes presentaron insuficiencia valvular y los diagnósticos más frecuentes fueron: atresia tricuspídea 33%, doble salida de VD 28%, Atresia pulmonar 8%, canal atrioventricular 10%, doble entrada de VI 10%, corazón izquierdo hipoplásico 2.5%. Se presentó una muerte perioperatoria. Este estudio es útil como antecedente para conocer la epidemiología local de las cardiopatías en las cuales se realiza esta cirugía⁽⁸⁾. Otro estudio realizado en población mexicana en 2005, con el objetivo de describir las características clínico epidemiológicas en los pacientes con fisiología de fontan en pediatría, demostró que de los 81 pacientes, 53 tenían diagnóstico de atresia tricuspídea, 14 pacientes atresia pulmonar con septum intacto, 11 con canal atrioventricular y 3 con anomalía de Ebstein. El 75% tenían un túnel intra-atrial y el resto un tubo extracardiaco. La mortalidad perioperatoria en los primeros 30 días fue del 13% para atresia tricuspídea y 25% para el resto, en su mayoría por choque cardiogénico y arritmias graves. La mortalidad global a los 55 meses de seguimiento fue del 28.3%. En este estudio no se midió la función renal⁽¹⁸⁾.

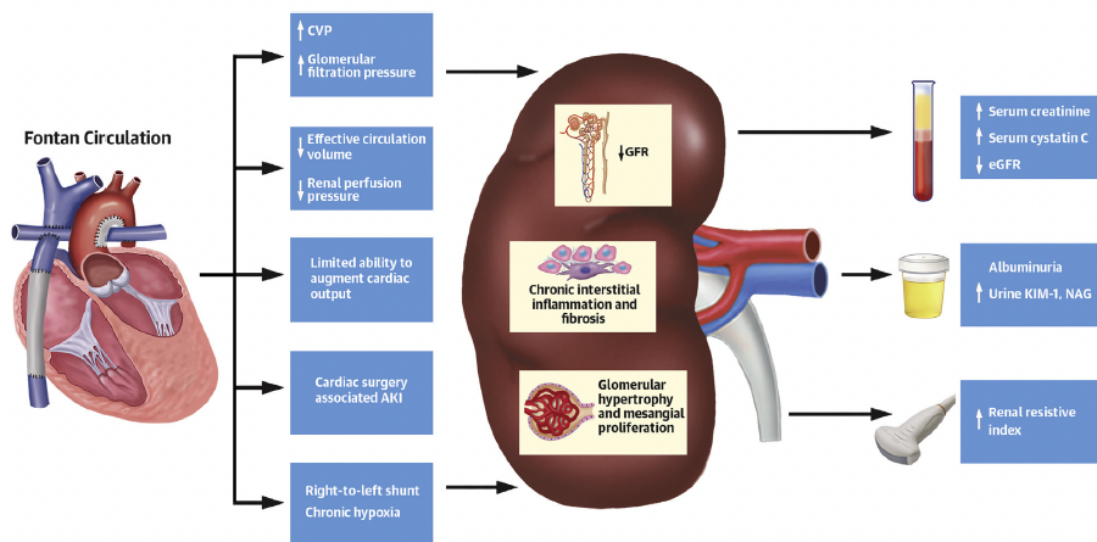
FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La alta prevalencia de albuminuria y menor TFG en estos pacientes se explican por la insuficiencia renal secundaria al bajo gasto cardiaco y la congestión venosa; características presentes en los pacientes con fisiología univentricular, que además se encuentran implicadas en el desarrollo de otras complicaciones que se presentan en ellos⁽¹⁹⁾. El papel de la hipoxemia crónica, la hiperviscosidad y la eritrocitosis como causas de nefropatía cianógena que contribuyan al desarrollo de ERC después de la cirugía de Fontan es desconocido⁽⁹⁾. Los riñones reciben una proporción sustancial del gasto cardiaco en reposo, las anomalías circulatorias en pacientes con fisiología

univentricular son inevitables y por añadidura el daño renal. Los pacientes con circulación de Fontan se exponen con frecuencia a nefrotóxicos, bypass cardiopulmonar, contrastes yodados, hipotensión, hipoxemia prolongada y lesión renal aguda perioperatoria, todos factores de riesgo para enfermedad renal crónica. La propia cirugía cardiovascular está relacionada con la lesión renal aguda hasta en un 40% y la lesión renal aguda supone un riesgo de hasta 3.8 veces más para el desarrollo de enfermedad renal crónica⁽¹⁰⁾. En un estudio retrospectivo en población pediátrica mexicana se demostró que el 28% de los pacientes sufrieron una lesión renal aguda perioperatoria⁽²⁰⁾.

La etiología de la falla renal es multifactorial, por la interacción compleja entre corazón y riñón, que da lugar a un síndrome cardio renal. La fisiopatología se relaciona con la congestión venosa crónica, congestión hepática presinusoidal, activación neurohormonal, menor gasto cardiaco, inflamación, menor presión de perfusión renal, incapacidad para aumentar el gasto cardiaco, aumento de la presión glomerular y estrés oxidativo así como exposición a neurotóxicos, cirugías y la historia de lesión renal aguda⁽²¹⁾. Los pacientes con cardiopatías congénitas tienen factores fisiopatológicos relacionados con las anomalías estructurales y hemodinámicas que se podrían considerar factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica, estos incluyen la policitemia, cianosis, hipoxia crónica, cambios en el flujo renal, aumento de la presión intraglomerular y desórdenes en la activación neurohormonal. La hipoxia crónica estimula la eritrocitosis, lo que aumenta la viscosidad y causa hiperfiltración glomerular lo que causa mayor presión de filtración, características que pueden llevar a glomerulosclerosis. Se cree que el aumento en el tamaño de los glomérulos es debido al aumento en la liberación de óxido nítrico secundario a mayor estrés endotelial. Es posible que la hipoxia tisular crónica sea factor a considerar en el inicio y progresión de la lesión renal, la hipoxia funge un rol mitogénico y fibrogénico en varios sistemas del cuerpo incluidos el epitelio tubular y las células del mesangio. Las vías de señalización implicadas en esta activación de vías fibróticas en el riñón incluyen el factor de crecimiento beta, la osteopontina, el óxido nítrico, y la cinasa p38. Se han evidenciado alteraciones en vías neurohormonales persisten aun después de la corrección de la cardiopatía congénita. Estas vías incluyen al péptido

natriurético atrial, renina, aldosterona y norepinefrina, dado que estos sistemas regulan el flujo renal, la presión intraglomerular y la función tubular, podrían estar implicados en la evolución hacia la ERC. Otro factor generador es el síndrome cardiorenal, que se refiere a la condición clínica en la que las anomalías del sistema circulatorio causan declive de la función renal. Se ha demostrado lesión directa a los podocitos en esta condición patológica, su peso en la fisiopatogenia necesita mayor investigación⁽²²⁾. Un factor a considerar como riesgo de enfermedad renal crónica en la población general es la prematurez pues se ha observado que la misma se asocia con hipertensión, enfermedad renal crónica y progresión a falla renal ⁽³⁴⁾.



Zafar, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(3):334-41.

Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica en pacientes con fisiología de Fontan⁽⁹⁾.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La presencia de enfermedad renal crónica es frecuente en los pacientes con operación de Fontan una vez alcanzada la adolescencia o la adultez temprana, frecuentemente pasa inadvertida. En un estudio realizado en 2020 en Australia, se analizaron 328 pacientes que se sometieron al procedimiento de Fontan antes de los 16 años, alcanzaron al menos los 16 años con esta fisiología y contaban con al menos una medición de creatinina fuera del contexto hospitalario entre los 16 y 25 años. Se excluyeron pacientes con un diagnóstico primario renal, quienes requirieron de desmantelamiento del Fontan, recibieron

un trasplante cardiaco o fallecieron antes de los 16 años. Se usó MDRD para el cálculo de la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) y se definió como disfunción renal la presencia de una TFGe <90 ml/min/1.72m², lo cual se encontró en el 20% de los pacientes; solo el 1% tenían una TFGe <60 ml/min/1.72m². La edad promedio fue de 26 años, el 67% con un ventrículo morfológicamente izquierdo, el 49% tenían un procedimiento de derivación cavopulmonar previo, los diagnósticos más frecuentes fueron la atresia tricuspídea 27% y la doble entrada de ventrículo izquierdo 20%. El tipo más frecuente de Fontan fue el conducto extracardiaco en un 52%. Se realizó una regresión logística para identificar los factores asociados a disfunción renal, se encontró que una conexión atriopulmonar (OR 2.2 IC 95% 1.11–4.30, $p = 0.024$) y la ausencia de una conexión cavopulmonar bidireccional previa (OR 2.23 IC 95% 1.28 - 3.98, $p = 0.005$) se asociaron a un riesgo incrementado de disfunción renal. En términos de supervivencia, no se encontraron diferencias entre el grupo sin falla renal en comparación con el grupo que presentó falla renal. Sobre la progresión de la ERC, durante el seguimiento de 8 ± 5.5 años no se encontraron diferencias en la TFGe (78 vs 80 ml/min/1.72m²), es decir que la progresión en este periodo de tiempo no fue marcada. Por el contrario en pacientes con una TFGe normal, se observó una disminución de 120 a 108 ml/min/1.72m² a lo largo del seguimiento de 7 ± 5 años, 29 de 261 pacientes progresaron a ERC al final del seguimiento⁽¹⁷⁾. Con lo que podemos afirmar que el seguimiento de la función renal en estos pacientes debe ser muy largo y se requieren de estudios longitudinales extensos para determinar la tasa de progresión a ERC a lo largo de la vida de estos pacientes.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) es el mejor parámetro para estimar la función global del riñón, por lo que se ha usado como criterio para definir el mal funcionamiento de dicho órgano. Existen distintos métodos para cuantificar con precisión esta la tasa filtrado del plasma o Tasa de Filtrado Glomerular medida (TFGm), considerados estándar de oro. En estos se introduce al organismo un componente que se filtre en su totalidad, que no se secrete y que se pueda cuantificar; se han usado inulina, iohexol o ácido dietilentríaminopentaacético (DTPA) marcado con tecnecio 99. Dada la impracticidad de estos métodos se ha optado por estimar la TFG usando marcadores séricos naturales que sean

filtrados por el riñón, no se reabsorban y sean poco excretados; las ecuaciones para estimar la TFG usando la creatinina sérica son los más utilizados. Las fórmulas usadas en pediatría incluyen Schwartz y CKiD (Chronic Kidney Disease in Children). Las fórmulas MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y CKD-EPI usan cistatina C, creatinina o ambas, más adelante se comentará el uso de la cistatina C en pediatría. La TFGm en pacientes con fisiología univentricular se encuentra disminuida en el 50% de los casos⁽²⁾. En una cohorte en niños la tasa de enfermedad renal crónica usando fórmulas que estiman la tasa de filtración glomerular fue del 10%, lo que refleja el infradiagnóstico que se obtiene al usar estas técnicas y llama al estudio de métodos diagnósticos precisos⁽¹⁶⁾. Es sabido que la TFG disminuye 10 ml/min/1.73m² por década después del procedimiento⁽²³⁾. Para realizar el diagnóstico de enfermedad renal crónica es necesario apearse a las definiciones establecidas por KDIGO, en las cuales se establece que para el diagnóstico es necesario constatar una alteración funcional o estructural del riñón que persista por más de tres meses; usando únicamente TFGe el valor de corte es <60 ml/min/1.72m², aunque existen otros marcadores de daños renal como la albuminuria, anomalías en el sedimento urinaria, tubulopatías, anomalías histológicas, alteraciones estructurales detectadas por estudios de imagen o ser trasplantado renal⁽¹¹⁾. La albuminuria se define como la presencia de una relación albúmina/creatinina urinaria >30 mg/g y se encuentra presente en aproximadamente el 22-43% de los pacientes con fisiología de Fontan. En un estudio con 81 sujetos se demostró que el 46% de los individuos cumplían criterio para enfermedad renal crónica usando la TFGe <90 ml/min/1.72m² y/o la presencia de albuminuria, contrastado con la proporción de 12-22% cuando solo se consideraba la TFGe⁽²¹⁾.

Estudios de laboratorio

Los pacientes con fisiología univentricular presentan albuminuria en un 50% y una menor tasa de filtrado glomerular en un 10-20%⁽¹⁷⁾. Una menor tasa de filtrado glomerular se ha asociado con peor pronóstico en la población adulta con cardiopatía congénita⁽²⁴⁾. En un estudio de adultos con 131 pacientes con circulación de fontan demostró que un 18-40% de los pacientes tenían TFG <90 ml/min/1.73m² dependiendo del método utilizado. Las variaciones en la

prevalencia de ERC dependen de diferencias entre el diseño del estudio, las características de la población y el biomarcador utilizado. La presencia de ERC usualmente se calcula mediante las fórmulas de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), Cockcroft Gault o CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), aunque en pediatría las fórmulas de Schwartz y CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) son las más utilizadas⁽²⁾. Las fórmulas a base de creatinina pueden sobrestimar la TFG en estos pacientes. Parece ser que los pacientes con Fontan tienen niveles más bajos de creatinina sérica, mayor prevalencia de baja talla y poca reserva muscular, lo que hace a la creatinina un indicador poco confiable para la estimación de la función renal en esta población. En la figura 2 se pueden observar las distintas fórmulas descritas para población pediátrica⁽²⁵⁾. La sensibilidad para detectar ERC por fórmulas de creatinina es de 25-39%. Un estudio realizado en 2019 demostró que no existe correlación significativa entre la tasa de filtración medida y la calculada en niños usando Schwartz y que sustancialmente sobreestima la función renal con un sesgo de 50.8 ml/min/1.72m²⁽²⁶⁾. Las fórmulas a base de cistatina C son más confiables y parecen tener valor predictivo, pues tienen mayor correlación con la función renal. La cistatina C es una proteína generada por todas las células que se filtra completamente a nivel glomerular y no se secreta en los túbulos. Su producción es independiente de la edad, talla, o composición corporal por lo que es un excelente candidato para el monitoreo con TFG entre 60-90 ml/min e incluso parece estar asociado a mortalidad y hospitalizaciones⁽²⁷⁾. Las ecuaciones que combinan ambos biomarcadores son más precisas pero esto no se ha probado en pacientes Fontan⁽²⁸⁾.

La proteinuria y microalbuminuria son marcadores de daño renal crónico, se reportan prevalencias aumentadas en pacientes con cardiopatía congénita cianógena. La albuminuria está presente en el 22-43% de los sujetos con fisiología de Fontan, la proteinuria se ha asociado con menor capacidad de ejercicio y eventos adversos en pacientes con cardiopatías congénitas, pero no se ha comprobado esta asociación en pacientes con Fontan⁽²⁷⁾. Otros marcadores urinarios que se han reportado son el índice albúmina-creatinina, KIM-1 (Kidney molecule 1), NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), y

NAG (N acetil glucosaminidasa), que pueden ser útiles para distinguir el tipo de falla renal (tubulointerstitial), sin embargo son poco accesibles⁽²⁾.

Table 2. CysC-Based GFR-Estimating Equations Derived from Pediatric Patients				
References	Equations	Age (range, yr) Patient No.	Health Status	Assay
Filler ³⁰	$eGFR = 91.62 \times (CysC)^{-1.123}$	1–18 N = 536	CKD, Tx	Neph
Grubb ³¹	$eGFR = 84.69 \times (CysC)^{-1.680} \times 1.384^{if <14 yr}$	0.3–18 N = 85	CKD	Turb
Zappitelli ³²	$eGFR = 75.94 / (CysC)^{1.17} \times 1.2^{if Tx}$ $eGFR = (43.82 \times e^{0.003 \times Ht}) / (CysC^{0.635} \times SCr^{0.547})$	8–17 N = 103	CKD, Tx, spina bifida	Neph (SCr enzymatic)
Bouvet ³⁴	$eGFR (mL/min) = 63.2 \times (SCr/1.086)^{-0.35} \times (CysC/1.2)^{-0.56} \times (Wt/45)^{0.30} \times (age/14)^{0.40}$	1.4–22.8 N = 100	CKD	Neph (SCr Jaffe)
Schwartz ³⁵	$eGFR = 39.8 [Ht/SCr]^{0.456} \times [1.8/CysC]^{0.418} \times [30/BUN]^{0.079} \times [1.076]^{male} \times [Ht/1.4]^{0.179}$	1–16 N = 349	CKD	Neph

BUN, blood urea nitrogen; CKD, chronic kidney disease; CysC, cystatin C; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Ht, height; Neph, nephelometric CysC assay; SCr, serum creatinine; Turb, turbidimetric CysC assay; Tx, transplant

Table 1. SCr-Based GFR-Estimating Equations Derived from Pediatric Patients*				
References	Equations	Age Range, yr (No. of Patients)	Health Status	SCr Assay
Schwartz ¹⁹	$eGFR = 0.55 \times Ht/SCr$	0.5–20 (186)	CKD	Jaffe
Schwartz ²⁰	$eGFR = 0.45 \times Ht/SCr$	PNA: 0.013–1 GA: term (137)	Healthy	Jaffe
Brion ²¹	$eGFR = k \times Ht/SCr$ k = 0.33 (preterm), k = 0.45 (term infants)	PNA: 0–0.1 GA: 25–42 wks (202)	Well baby/ NICU	Jaffe
Modified (“bedside”) Schwartz ²²	$eGFR = k \times Ht/SCr$ k = 0.413	1–16 (349)	CKD	Enzymatic
Counahan ²³	$eGFR = k \times Ht/SCr$ k = 0.43	0.167–14 (103)	CKD	Jaffe
Flanders metadata ²⁴	$eGFR = k \times Ht/SCr$ k = $0.0414 \times \ln[age] + 0.3018$	0.083–14 (6734 SCr measurement)	Healthy	Enzymatic
Léger ²⁵	$eGFR = (56.7 \times Wt + 0.142 \times Ht^2) / SCr$	0.8–18 (64)	CKD/Tx	Jaffe
British Columbia Children’s 1 (BCCH1) ²⁷	$\ln(eGFR) = 1.18 + (0.0016 \times Wt) + (0.01 \times Ht) + (149.5/SCr) - (2141/SCr^2)$	1–19 (266)	CKD	Enzymatic
British Columbia Children’s 2 (BCCH2) ²⁷	$eGFR = -61.56 + [5886 \times (1/SCr)] + [4.83 \times age (yr)] + 10.02$ (if male)	1–19 (266)	CKD	Enzymatic

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GA, gestational age (yr); Ht, body height or length (cm); NICU, neonatal intensive care unit; PNA, postnatal age (yr); SCr, serum creatinine (mg/dL); Tx, transplant; Wt, body weight (kg)

* All eGFR values are expressed in mL/(min × 1.73 m²), except for the Léger Formula, which is calculated in mL/min.

Figura 2. Distintas fórmulas para estimar la tasa de filtración glomerular en pediatría⁽²⁵⁾.

Estudios de gabinete

En los últimos años se ha dirigido la atención a las ondas de presión intraarterial renal, en especial el índice de resistencia renal (IRR). El índice de resistencia renal se calcula usando la presión sistólica pico y la velocidad al final de la diástole con un valor normal de 0.60. Se desarrolló para evaluar aterosclerosis en las arterias renales en pacientes con hipertensión. Sin embargo, se ha comprobado su utilidad como marcador de daño cardiovascular, para monitorizar daño a órgano blanco y predecir mortalidad en pacientes con hipertensión arterial. Además es útil para predecir mortalidad en pacientes con falla cardiaca de fracción de eyección preservada. En pacientes con cardiopatía congénita está asociado con la severidad de la falla cardiaca y el pronóstico. En 2017, se publicó un estudio con 280 pacientes que trató de determinar la significancia clínica del índice de resistencia renal en pacientes con circulación de Fontan. Se demostró que los pacientes con fisiología univentricular tenían un IRR significativamente mayor que los controles (>0.81), los factores asociados con un mayor IRR fueron la presión venosa central, baja presión arterial, mayor presión de pulso, baja saturación de oxígeno. El IRR estuvo inversamente relacionado con la depuración de creatinina de 24 horas y el índice de extracción máxima de oxígeno. Un IRR alto se relaciono con disfunción hepática y una prueba de tolerancia a la glucosa alterada. Por lo ya expuesto, el IRR pareciera tener un rol significativo en el seguimiento de estos pacientes, aunque requiere de mayor investigación⁽²⁹⁾.

Las alteraciones en la estructura renal, vasos o sistemas colectores pueden ser evidenciadas mediante técnicas de imagen como el ultrasonido, la tomografía, la resonancia magnética o la cistouretrografía⁽¹¹⁾. La persistencia de estas alteraciones por más de tres meses, excluyendo al quiste renal simple, son criterio para ERC, aunque éstas se encuentran fuera del rango de alteraciones encontradas en la patología que se estudia en este trabajo.

Histopatología

Las anomalías evidenciadas en el parénquima renal por histología sin marcadores definitivos de daño renal independientemente de la TFGe u otros marcadores. La clasificación de las enfermedades del parénquima renal se basa en la localización de las alteraciones en glomérulos, vasos, túbulos,

intersticio o quistes. Las indicaciones para biopsia renal son contadas y raramente se cuenta con este espécimen⁽¹¹⁾.

Los glomérulos de pacientes con cardiopatía congénita cianógena se caracterizan por arteriolas hiliares dilatadas, aumento en el diámetro de capilares, congestión vascular y crecimiento glomerular. Otros cambios incluyen un aumento en la celularidad yuxtaglomerular y mesangial así como un aumento en la matriz mesangial⁽²²⁾.

TRATAMIENTO

La incidencia de falla renal se encuentra en aumento en esta población, su impacto en el pronóstico a largo plazo está poco establecido, se desconoce qué biomarcadores se deben monitorizar y la frecuencia de las revisiones, así como el momento ideal para dirigir a valoración por nefrología. Las medidas nefroprotectoras que siempre se deben implementar incluyen mantener un buen estado de hidratación, control de la presión arterial y glucemia, evitar la ingesta excesiva de sal, el tabaquismo, prevenir el sobrepeso u obesidad, minimizar el uso de analgésicos no esteroideos y la exposición a medios de contraste yodados⁽²⁾. Se puede considerar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como medida para limitar la proteinuria y siempre ajustar la dosis de fármacos con excreción renal son otras medidas a adoptar. Durante su seguimiento el clínico debe estar alerta de complicaciones derivadas del mal funcionamiento renal como hipercalemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario y anemia, aunque se desconoce la frecuencia con que estas se presentan en esta población⁽³⁰⁾. El presente trabajo se trata de un estudio de prevalencia y diagnóstico, por lo que no se ahondará en aspectos más finos del tratamiento.

CALIDAD DE VIDA

Se estima que alrededor de 11,998,283 (10,958,658 – 13,123,888) personas viven con alguna cardiopatía congénita en el mundo, lo que acumula un total de 589,479 (287,200 – 973,359) años de vida con discapacidad en 2017, a nivel mundial las cardiopatías congénitas representan la séptima causa de muerte

en <1 año⁽³¹⁾. La cantidad de cuidados, tiempo y atención de los cuidadores del paciente con enfermedad renal crónica se correlaciona directamente con el grado de daño renal. Los cuidados incluyen la administración de numerosos medicamentos una o varias veces al día, cambios de diálisis peritoneal, la restricción de líquidos y alimentarias, mediciones de tensión arterial diaria, inyecciones (eritropoyetina, hormona del crecimiento, insulina) o acudir a sesiones de hemodiálisis. Otros problemas que aquejan a esta población es la baja estatura, alteraciones neurocognitivas, alteraciones del sueño, depresión o trastorno por déficit de atención/hiperactividad⁽³²⁾. Comparados con niños sanos, estos pacientes tienen menor calidad (entre 7 y 11 puntos de diferencia) de vida en los ámbitos social, físico, escolar y emocional ($p < 0.001$) usando cuestionarios estandarizados (PedsQL, HRQoL), el ámbito escolar suele ser el más afectado. En cuanto a factores que afectan la calidad de vida; los hijos de madres con más de 16 años de educación reportaron 5.4 puntos más en el cuestionario de calidad de vida en ámbitos escolar y social, interesantemente a mayor edad se presentó mejor calidad de vida en el ámbito físico, social y emocional. Estos hallazgos destacan la importancia de contar con servicios que compensen las deficiencias escolares, sociales y ocupacionales a largo plazo⁽³³⁾.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia estimada de cardiopatías congénitas en México es alta, con gran mortalidad en menores de 1 año. La cirugía de Fontan para pacientes con ventrículo único permite gran sobrevida y se requiere en el 1.3% de los casos de cardiopatía congénita. Dentro de las complicaciones asociadas en el seguimiento a largo plazo, destaca la enfermedad renal crónica hasta en un 40% de los casos. Esta condición supone un aumento de 2.5 veces en mortalidad e impacta negativamente la calidad de vida. Su etiología es multifactorial, lo que dificulta su prevención. Es de vital importancia que el pediatra a cargo del seguimiento de estos pacientes sea capaz de detectar tempranamente y manejar la insuficiencia renal con la finalidad de disminuir el impacto en la sobrevida y mejorar la calidad de vida. Hasta el momento, no existen estudios que describan la función renal en pacientes pediátricos

sometidos a procedimiento de Fontan en población mexicana. De igual forma se conoce poco sobre las estrategias precisas de prevención o tratamiento para este tipo de pacientes, para lo cual es necesario tener bien caracterizada la presentación clínica; el estadio en que más frecuentemente se detectan los casos en nuestra población; la frecuencia con que se presentan complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica en nuestros pacientes. Algunas de las soluciones a estas preguntas se pueden encontrar con diseños de estudio que contemplen con medición de la TFG por excreción de inulina o estimada con fórmulas a base de cistatina C, así como la medición de talla, peso, tensión arterial, electrolitos séricos, vitamina D, biometría hemática, PTH, albuminuria, uso de nefrotóxicos y presencia de factores de riesgo para enfermedad renal crónica. Conocer la situación epidemiológica en cada centro hospitalario, abre puertas para estudios donde se logre cimentar la realización de estudios prospectivos sobre el comportamiento de la enfermedad para en un futuro establecer guías para su seguimiento y ensayos clínicos sobre tratamiento y prevención. El presente trabajo tiene como propósito conocer la frecuencia de enfermedad renal crónica en los pacientes postoperados de cirugía de Fontan en nuestro hospital.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las principales características sociodemográficas y paraclínicas de los pacientes con enfermedad renal crónica postoperados de Fontan?

5. JUSTIFICACIÓN

Las Metas de Desarrollo Sostenible (MDS) de la ONU de 2016 proponen la disminución de la mortalidad neonatal a menos de 12 muertes por 1000 nacimientos, igualmente, plantean reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles en un tercio para el 2030. Las enfermedades congénitas del corazón representan un tercio de los defectos al nacimiento, por lo que se encuentran en el foco de la cardiología pediátrica para disminuir la mortalidad mediante la prevención y mejores tratamientos⁽³¹⁾. En el mundo la incidencia estimada de las Cardiopatías Congénitas (CC) es de 4-5 por cada

1000 nacimientos. En México, no existen bases de datos que registren de forma sistematizada su frecuencia, por lo que el cálculo se basa en una prevalencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos (RN), y extrapolado a la natalidad, se esperan de 18,000 a 20,000 casos nuevos por año. La enfermedad renal crónica impacta sinérgicamente en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cardiopatías congénitas. Las complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica hacen deseable una detección temprana para la prevención de las mismas. En la población mexicana existe poca información sobre la prevalencia de ésta enfermedad en pacientes con fisiología univentricular, los cuales representan el 1.3% de las CC. El presente proyecto tiene como objetivo medir la función renal en los pacientes en seguimiento por Fontan en el Instituto Nacional de Pediatría en un año de seguimiento, para estimar la frecuencia de enfermedad renal crónica en esta población con alto riesgo de padecerla, se espera que la frecuencia encontrada sea similar a la reportada a nivel mundial usando métodos basados en creatinina sérica para la estimación de la tasa de filtrado glomerular. Es pertinente conocer a su vez variables sociodemográficas, de laboratorio y clínicas para hacer una mejor caracterización de la función renal en esta población y poder extrapolar los datos obtenidos. Deducimos que existe oportunidad para mitigar la progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) al instituir intervenciones como el control de la presión arterial y la reducción de la proteinuria. Por otra parte, los costos derivados del seguimiento de estos pacientes y atención de sus complicaciones tanto para el paciente como para el sistema de salud pueden ser paliados mediante la instauración de políticas preventivas y de detección temprana de la ERC. Los resultados de este protocolo pueden ser aplicables a la población pediátrica del país al ser un centro de tercer nivel.

6. OBJETIVOS

a) Objetivo General

- Describir la frecuencia de enfermedad renal crónica en pacientes posoperados de Fontan que cuenten con seguimiento en servicio de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2020-2021.

b) Objetivos Específicos

- Calcular la tasa de filtración glomerular usando la fórmula de Schwartz 1987 en los pacientes postoperados de cirugía de Fontan.
- Estimar la tasa de filtración glomerular usando el valor de depuración de creatinina en orina de 24 horas en los pacientes postoperados de cirugía de Fontan, en caso de contar con ella.
- Determinar el estadio de KDIGO en los pacientes postoperados de cirugía de Fontan usando la fórmula de Schwartz y la depuración de creatinina en orina de 24 horas.
- Determinar la frecuencia de pacientes con fisiología univentricular que tienen proteinuria como marcador de daño renal en examen general de orina y por recolección de orina de 24 horas en caso de tenerla.
- Conocer la frecuencia de antecedente de lesión renal aguda perioperatoria en pacientes operados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Cuantificar la proporción de pacientes con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

7. MATERIAL Y MÉTODO.

a) Clasificación de la investigación: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

b) Universo de estudio:

- Criterios de inclusión
 - Expedientes de los pacientes menores de 18 años al momento de la última consulta de cardiología de cualquier sexo.
 - Expedientes de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
 - Expedientes de los pacientes con seguimiento en la consulta externa de Cardiología Pediátrica en el período 2021-2022.
 - Expedientes de los pacientes postoperados de cirugía de Fontan.

- Expedientes que cuenten con al menos una determinación de creatinina un año previo a la última cita en la consulta externa de Cardiología Pediátrica.
- Criterios de exclusión
 - Expedientes de pacientes menores de 18 años de cualquier sexo con realización de Fontan hace <30 días o sin cita por consulta externa posterior al internamiento quirúrgico.
 - Expedientes de pacientes con lesión renal aguda al momento de recolección de datos.
 - Expedientes que no cuenten con al menos el 80% de las variables a estudiar.
- c) La información para este estudio se obtendrá a través del expediente físico y electrónico del hospital. Además se buscará información de laboratorio en el sistema electrónico de resultados de laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría. Los datos se obtendrán durante el periodo de 01 de Enero 2021 al 31 de Diciembre 2022.
- d) El muestreo será por conveniencia, extraído de la base de datos del investigador principal
- e) Actividades
 - a. Recabar información epidemiológica.
 - b. Recolectar el último valor de creatinina sérica de pacientes posoperados de Fontan con seguimiento en la consulta externa de Cardiología Pediátrica.
 - c. Obtener el último valor de depuración de creatinina en orina de 24 horas en los pacientes postoperados de cirugía de Fontan, en caso de contar con recolección de orina.
 - d. Obtener el último valor de proteinuria en el examen general de orina y en la recolección de orina de 24 horas de pacientes posoperados de Fontan con seguimiento en la consulta externa de Cardiología Pediátrica.
 - e. Recolectar la fecha de realización de la cirugía de Fontan y fecha de última consulta para estimar las edades al momento de cirugía y al momento de último seguimiento por consulta externa de Cardiología Pediátrica.

- f. Recolectar información en una base de datos para el análisis de los mismos.

d) Tabla de variables

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de última visita en la consulta externa de cardiología pediátrica. La importancia de esta variable es que es destacable conocer la edad promedio de presentación de enfermedad renal crónica	Cuantitativa discreta	Años
Edad al momento de la cirugía	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de cirugía de Fontan. Esta variable es importante para describir a la población y poder hacer comparaciones con otros estudios	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Talla	Estatuta del paciente, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza. Esta variable es importante pues es necesaria para la estimación de la tasa de filtrado glomerular.	Cuantitativa discreta	Centímetros

Peso	Peso en kilogramos del paciente, medido en el servicio de consulta externa. Esta variable es importante pues es necesario calcular la superficie corporal para hacer el cálculo del aclaramiento de creatinina.	Cuantitativa discreta	Kilogramos
Cardiopatía congénita	Malformación congénita cardíaca. Esta variable es importante para saber el tipo de cardiopatía que con mayor frecuencia amerita esta cirugía.	Nominal	1= Atresia tricuspídea 2= Síndrome de corazón hipoplásico izquierdo 3= Atresia pulmonar con septum interventricular intacto 4= Doble entrada del ventrículo izquierdo 5= Canal atrioventricular 6= Anomalía de Ebstein 7= Doble salida de ventrículo derecho 8= Otros defectos
Antecedente de lesión renal aguda perioperatoria	Historia de haber cursado con lesión renal aguda definida como el incremento de al menos 1.5 veces de la creatinina durante los primeros 2 días posteriores a la cirugía, respecto de la última creatinina previa al día de la cirugía. Esta variable es relevante para conocer la frecuencia de este	Dicotómica	1= Si 2= No

	factor de riesgo en nuestra muestra.		
Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos	Indicación de uso de antiinflamatorios no esteroideos por cualquier indicación médica, en la última consulta de cardiología. En esta variable observaremos la proporción de pacientes que cuentan con el uso crónico de nefrotóxicos.	Nominal	1= Aspirina 2= Ninguno
Uso crónico de IECA/ARAI	Indicación de uso de IECA/ARA2 por cualquier indicación médica, en la última consulta de cardiología. En esta variable observaremos la proporción de pacientes que cuentan con el uso crónico de nefrotóxicos.	Nominal	1= Captopril 2=Enalapril 3= Losartan 4= Ninguno
Uso crónico de diurético	Indicación de uso de cualquier clase de diurético por cualquier indicación médica, en la última consulta de cardiología. En esta variable observaremos la proporción de pacientes que cuentan con el uso crónico de nefrotóxicos.	Nominal	1= Furosemide 2=Espironolactona 3= Furosemide+Espironolactona 4= Ninguno
Creatinina sérica	Determinación de creatinina más reciente con respecto a la fecha de última cita de seguimiento. Esta variable es importante porque es necesaria para la estimación de la tasa de filtración glomerular.	Cuantitativa discreta	mg/dl

<p>Tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de Schwartz 1987</p>	<p>Estimación de la tasa de filtración glomerular por la siguiente fórmula: TFG (mL/min/1.73 m²) = K × Talla (cm)/Creatinina Sérica (mg/dL). Esta variable es importante dado que es necesaria para el diagnóstico y estadificación de enfermedad renal crónica.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>mL/min/1.73 m²</p>
<p>Proteinuria en recolección de orina de 24 horas</p>	<p>Cantidad de proteínas en mg/m²/hr, presentes en recolección de orina de 24 horas. Esta variable es relevante pues es un marcador de daño renal.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>mg/m²/hr</p>
<p>Proteinuria en examen general de orina</p>	<p>Cantidad de proteínas por medición colorimétrica semicuantitativa por tira reactiva, en el examen general de orina. Esta variable es relevante pues es un marcador de daño renal.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>mg/dl</p>

<p>Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas</p>	<p>Estimación de la tasa de filtración glomerular mediante el aclaramiento de creatinina, usando la siguiente fórmula: Aclaramiento de creatinina = (Creatinina urinaria x Creatinina plasmática) / Volumen minuto. El resultado se corregirá multiplicando por la superficie corporal del adulto 1.73/Superficie corporal, se considerarán como validas aquellas recolecciones con una adecuada excreción de creatinina. Esta variable es importante pues es una forma de estimar la tasa de filtración glomerular como método estándar para evaluarla.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>ml/min/1.73m2</p>
<p>Ácido úrico</p>	<p>Determinación de ácido úrico más reciente con respecto a la fecha de última cita de seguimiento. Esta variable es relevante como marcador de daño renal.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>mg/dl</p>

IMC	Índice de masa corporal calculado mediante la fórmula peso/(talla) ² . Esta variable permitirá estimar respecto a la cantidad masa muscular, se reportará mediante z score para la edad. La importancia de esta variable es inferior al impacto de la sarcopenia en la determinación de creatinina.	Cuantitativa discreta	Z score
Prematurez	Antecedente de nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, referido en el expediente clínico electrónico, se reportará de manera dicotómica. La importancia recae en su peso como factor de riesgo para enfermedad renal crónica.	Dicotómica	1= Si 2=No

8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo por conveniencia que incluirá todos los expedientes con el diagnóstico de fisiología de Fontan que acudieron a consulta externa de cardiología pediátrica en el periodo del 01 de Enero 2021 al 31 de Diciembre 2022, se estima que se tendrán aproximadamente 60 pacientes

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recopilarán los datos del expediente electrónico, archivo clínico y sistema electrónico de laboratorio, a través de una base de datos en Excel. Se reportarán las características clínicas de los pacientes con fisiología univentricular atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y sus estudios paraclínicos comprendido en el período de estudio. Posteriormente dicha base se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21 a través del cual se realizará el análisis descriptivo para las variables categóricas (edad, sexo, IMC, estadio de KDIGO, frecuencia de factores de riesgo para ERC, etc.). Las variables cualitativas se reportarán mediante frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas mediante promedio, desviación estándar y rangos intercuartiles. Se determinará la edad promedio a la última consulta de seguimiento, al momento de la cirugía y el tiempo de seguimiento promedio. Con base en el peso y talla se determinará el estado nutricional usando el Índice de masa corporal para la edad categorizando según OMS en desnutrición leve con Z score <-1, moderada Z score <-2 y severa Z score <-3 además se contabilizarán los casos de sobrepeso definido como un IMC para la edad >p85 y obesidad cuando este valor se encuentra por arriba de la p95. A partir de la creatinina sérica se determinará la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula de Schwartz 1987 ⁽²⁵⁾ $eGFR = k *talla/Cr \text{ Sérica}$ (Constantes Niños 2-12 años y niñas 2-21 años 0.55. Niños >13 años 0.7), dependiendo del valor obtenido se estadiificará a cada paciente según los estadios de KDIGO como Estadio 1 (TFGe >90 ml/min/1.72m²) Estadio 2 (TFGe 60-89 ml/min/1.72m²) Estadio 3 (TFGe 30-59 ml/min/1.72m²) Estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1.72m²) y Estadio 5 (TFGe <15 ml/min/1.72m²), a su vez se reportará la frecuencia con que se clasifiquen pacientes en cada estadio de KDIGO. Para el cálculo de aclaramiento de creatinina se usará la siguiente fórmula: $(Creatinina \text{ urinaria} \times Creatinina \text{ plasmática}) / Volumen \text{ minuto ajustado por superficie corporal}$; se reportará la frecuencia con que se clasifiquen pacientes en cada estadio de KDIGO por este método y se excluirán del análisis aquellas recolecciones de orina cuya estimación de excreción de creatinina sea indicativa de una recolección inadecuada tomando como valor de normalidad >15 mg/kg/día. Para contabilizar los casos de enfermedad renal crónica, esta se definirá como la presencia de una TFGe <90 ml/min/1.72m²

por estimación de la TFG y por aclaramiento de creatinina, se contabilizará el número de pacientes con hiperfiltración glomerular definido como TFGe >140 ml/min/1.73m². En cuanto al reporte marcadores de daño renal, en el caso de la proteinuria, esta se definirá como la presencia de más de +1 o 10 mg/dl en el examen general de orina, o bien la presencia de >4 mg/m²/hr en la recolección de orina de 24 horas. Además se reportará la frecuencia de hiperuricemia como marcador de daño renal tomando como valor de superior 4.9 mg/dl para pacientes <12 años, 7.6 mg/dl para pacientes masculinos >12 años y 5.9 mg/dl para mujeres >12 años. Se reportarán ambos valores de TFGe; por Schwartz y recolección de orina adecuadamente realizada, en caso de contar con ambas mediciones. En cuanto a los factores de riesgo se considerará antecedente de prematurez a todo paciente en cuyo expediente clínico se refiera nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, lesión renal aguda se definió como una elevación de más de 1.5 veces el valor de creatinina a las 24 o 48 horas de posoperatorio, tomando en consideración la más elevada, respecto a la creatinina prequirúrgica; el uso de AINES, IECA/ARA II y diuréticos se describirá respecto a los fármacos utilizados referidos en la última nota de seguimiento.

10. RESULTADOS

Se analizaron 66 pacientes de la base del investigador principal de los cuales se eliminaron: 1 paciente cuyo expediente no correspondía a la patología de interés, 1 paciente sin seguimiento después del período perioperatorio y 9 pacientes eliminados por pérdida de >20% de variables; la muestra final fue de 55 pacientes. La edad promedio al momento de la última consulta fue de 10.6 años (+/- 3.5 años), la edad promedio al momento de la cirugía de Fontan fue de 6.1 años (+/- 2.4 años), mientras que el tiempo de seguimiento promedio fue de 4.4 años. El estado nutricional más frecuente por IMC fue peso normal (67.3%) seguido de desnutrición leve (16.4%), sobrepeso (9.1%) y obesidad (5.5%). Los diagnósticos más frecuentes fueron: Atresia tricuspídea (32.7%), Doble salida de ventrículo derecho (32.7%) y la doble entrada de ventrículo izquierdo (9.1%).

Tabla 1. Características de la población

		(N=55)	DE
Edad al momento de la consulta en años (rango)		10 (4-18)	18.542
Edad al momento de la cirugía de Fontan en años (rango)			
Masculino (%)		31 (56.4)	
Tiempo de seguimiento desde la cirugía en años (rango)		4 (0.5-13)	2.8244
Estado nutricional		%	
	Obesidad >p95	5.5	
	Sobrepeso >p85	9.1	
	Peso normal	67.3	
	Desnutrición leve (z<-1)	16.4	
	Desnutrición moderada (z<-2)	1.8	
Cardiopatía congénita		%	
	Atresia tricuspídea	32.7	
	Síndrome de corazón hipoplásico izquierdo	5.5	
	Atresia pulmonar con septum interventricular íntegro	3.6	
	Doble entrada del ventrículo izquierdo	9.1	
	Canal atrioventricular	7.3	
	Doble salida de ventrículo derecho	32.7	
	Otros defectos	9.1	

Las frecuencias de los factores de riesgo para enfermedad renal crónica fueron las siguientes; antecedente de lesión renal perioperatoria 44.5%, prematuridad <37 semanas de gestación 14.6%, uso crónico de AINE 98.2% siendo la aspirina el único prescrito, uso crónico de IECA/ARA II 36.4% y uso crónico de diuréticos 18.2%. La frecuencia de hiperuricemia fue del 45.6%.

Tabla 2. Factores de riesgo para enfermedad renal crónica

		(n=55)
Antecedente de prematuridad (%)		12.7 (7)
Antecedente de lesión renal aguda perioperatoria (n=23)		18.2(10)
Uso de AINE (%)		
	Aspirina	98.2 (54)
	Ninguno	1.8 (1)
Uso crónico de IECA/ARA2 (%)		
	Captopril	9.1 (5)
	Enalapril	23.6 (13)
	Losartán	3.6 (2)
	Ninguno	63.6 (35)
Uso crónico de diurético (%)		
	Furosemide	3.6 (2)
	Espironolactona	5.5 (3)
	Furosemide + Espironolactona	9.1 (5)
	Ninguno	81.8 (45)

En cuanto a la frecuencia de enfermedad renal crónica de los pacientes estudiados, el 100% de los pacientes contaban con una determinación de

creatinina sérica al momento de la última consulta mientras que únicamente 18 pacientes contaban con recolección de orina de 24 horas con adecuada excreción de creatinina para ser contemplados dentro del análisis. En promedio, la depuración de creatinina reportada usando la fórmula de Schwartz de 1987 fue de 161 ml/min/1.73m² con un valor mínimo de 104.7 ml/min/1.73m² y máximo de 248.6 ml/min/1.73m², con estos datos se obtuvo la siguiente distribución en cuanto a clasificación de KDIGO: Estadío 1 en el 21.8% de los casos e Hiperfiltrador en el 78.2%, no se encontraron pacientes con TFGe <90 ml/min/1.73m². Usando como referencia los valores de tasa de filtrado glomerular estimada por aclaramiento de creatinina calculado mediante la recolección de orina de 24 horas, podemos observar que de los 18 pacientes que contaban con ella el 66.7% se clasificó como KDIGO Estadío 1 y el resto como Hiperfiltradores, tampoco se encontraron pacientes con TFGe <90 ml/min/1.73m². Cabe mencionar que al comparar las clasificaciones de KDIGO obtenidas de estos 18 pacientes por ambos métodos, de los 12 pacientes clasificados como hiperfiltradores por fórmula de Schwartz, la mitad fueron clasificados en Estadío 1 por aclaramiento de creatinina en recolección de orina de 24 horas. Respecto a la presencia de proteinuria como marcador de daño renal, el 47.9% de los pacientes contaban con proteinuria por examen general de orina (10-30 mg/dl), siendo hiperfiltradores el 41.6% de éstos; dentro de los paciente que contaban con la información para estimar proteinuria de 24 horas (mg/m²/h) el 10% contaban con proteinuria significativa (>4 mg/m²/h), todos ellos catalogados como hiperfiltradores. Es necesario comentar que fueron encontradas alteraciones en el sedimento urinario en 4 pacientes; 3 pacientes con presencia de eritrocitos dismórficos y 1 paciente con leucocituria. De lo anterior podemos afirmar que no se encontraron pacientes dentro de este grupo con disminución en la tasa de filtración glomerular como marcador de enfermedad renal crónica.

Tabla 3. Parámetros para valoración de función renal	
Depuración de creatinina (ml/min/1.73) por fórmula de Schwartz (n=55)	161 (104.7-248.6)
Depuración de creatinina (ml/min/1.73) en recolección de orina de 24 horas (n=18)	144.3 (96.2-326.7)
Estadío de KDIGO por fórmula de Schwartz 1987 (n=55)	
KDIGO estadio I (%)	21.8 (12)
Hiperfiltrador (%)	78.2(43)
Estadío de KDIGO por depuración de creatinina en recolección de orina (n=18)	
KDIGO estadio I (%)	21.8 (12)
Hiperfiltrador (%)	33.3 (6)
Proteinuria por Examen General de Orina (n=48) (%)	23 (47.9)
Proteinuria en orina de 24 horas (n=30) (%)	3 (10)

11. DISCUSIÓN

La cirugía de Fontan, realizada en el 1-2% de los pacientes con malformaciones congénitas del corazón, es un procedimiento que ha incrementado de manera importante la sobrevida de pacientes con cardiopatía congénita compleja con fisiología univentricular desde su uso extendido a principios de este siglo. En nuestra población se observó una distribución similar en cuanto a diagnóstico de base respecto al estudio del Dr. Palacios Macedo donde los diagnósticos más frecuentes fueron: atresia tricuspídea (33%), doble salida de ventrículo derecho (28%), lo que demuestra concordancia externa. Respecto a la función renal a largo plazo, la cual se ve comprometida por los cambios hemodinámicos, hormonales, el estado de hipoxia crónica y la frecuencia incrementada de factores de riesgo para enfermedad renal crónica que la cirugía y sus cuidados implican; en otros estudios la prevalencia de ERC reportada en otros estudios oscila entre el 10% al 40% en población pediátrica en cohortes con seguimiento a 7-8 años ^(9,16,17) donde se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante fórmulas basadas en creatinina, marcador que posiblemente sobreestima dicho valor por la supuesta sarcopenia en estos pacientes. En el presente trabajo no se encontraron pacientes con ERC definida por disminución en la TFGe, sin embargo el hallazgo a destacar es que 43 pacientes de 55 presentaban hiperfiltración glomerular (78%) y 23 pacientes presentaban proteinuria por examen general de orina como marcador de daño renal (47%) mientras que 4 pacientes contaban alteraciones en sedimento urinario, por lo que podríamos considerar que si bien no existe deterioro en la función renal medida por estimación de tasa de filtrado glomerular existen indicios de daño renal. El contar con seguimiento promedio de 4.4 años a diferencia del seguimiento de al menos 7

años, de otros estudios, podría explicar la ausencia de repercusión en la función renal global medida por TFGe en nuestros resultados. La hiperfiltración se define generalmente como una TFGe $>140 \text{ ml/m}^2/1.73$ (rango 125-175) ⁽³⁵⁾, según la teoría la elevación en la tasa de filtrado glomerular lleva a hipertensión intraglomerular y lesión endotelial, posteriormente se instaura la glomeruloesclerosis e inicia el declive en la TFGe en paralelo a la albuminuria, en un estudio en pacientes con anemia falciforme de 2018 se demostró que la albuminuria ocurre antes en pacientes con hiperfiltración glomerular comparado con pacientes con TFGe normal, sin embargo en este estudio se definió hiperfiltración como una TFGe $>180 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ ⁽³⁶⁾, probablemente estas alteraciones en la hemodinamia renal tengan un rol decisivo en la iniciación y progresión de la enfermedad renal crónica ⁽³⁷⁾. En cuanto a factores de riesgo: en el presente trabajo la prevalencia reportada de lesión renal perioperatoria es similar a la descrita en otros trabajos donde se reporta alrededor del 30% en un estudio mexicano. La medición de otros biomarcadores como el factor de crecimiento beta, la osteopontina, el óxido nítrico, y la cinasa p38 es de uso limitado en la práctica, por lo que únicamente se midieron variables clínicas, sin embargo reportamos uso de nefrotóxicos en el 18-36% de los pacientes aunque su peso en el desarrollo de ERC es dudoso por la dificultad para establecer causalidad, la aspirina fue considerada factor de riesgo por las bajas dosis indicadas. La prematurez se reportó en un 14% de los casos mientras que la hiperuricemia estuvo presente en el 46%, ambos marcadores estudios similares y de significado incierto. El presente trabajo se ve limitado por las características propias de un estudio retrospectivo además de no contar con una prueba precisa para medir la tasa de filtración glomerular, muestreo por conveniencia, muestra pequeña y la falta de un grupo control para comparaciones. Los resultados son poco extrapolables a la población general al tratarse de un centro de referencia nacional para casos complicados con referencia tardía.

12. CONCLUSIÓN

La cirugía de Fontan es un procedimiento utilizado con mayor frecuencia para aumentar la sobrevida en pacientes con fisiología univentricular. Es deber del cardiólogo pediatra y el pediatra general vigilar las complicaciones a largo

plazo, siendo la enfermedad renal crónica de suma importancia dadas las implicaciones en mortalidad y calidad de vida. Los parámetros que parecen indicar daño temprano son la hiperfiltración glomerular y la proteinuria, aspectos sobre los cuales es importante continuar la investigación mediante estudios de seguimiento a largo plazo para establecer con certeza su impacto y mediante los cuales será posible plantear estrategias para reducir la progresión de la enfermedad renal crónica así como la creación de algoritmos de seguimiento en las clínicas de fisiología univentricular del país. El uso de fórmulas de estimación con base en creatinina parecería estar indicado en pacientes pediátricos por su practicidad y accesibilidad, en su mayoría el estado nutricional fue reportado como adecuado aunque sería necesario realizar estudios con bioimpedancias para determinar con precisión la masa muscular con la finalidad de descartar dicha suposición como un contra a su uso, en estos pacientes es pertinente mantenerse alerta a factores de riesgo que incrementan la incidencia de enfermedad renal crónica en esta población y determinar qué pacientes son candidatos a pruebas especializadas, su periodicidad y la categorización de riesgo para su cuidado al continuar su atención en la medicina de adultos propiciando un diagnóstico temprano de enfermedad renal crónica.

13. BIBLIOGRAFÍA.

1. Fontan F, Mounicot FB, Baudet E, Simonneau J, Gordo J, Gouffrant JM. ["Correction" of tricuspid atresia. 2 cases «corrected» using a new surgical technic]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc.* enero de 1971;10(1):39-47.
2. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 6 de agosto de 2019 [citado 15 de julio de 2021];140(6). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000696>
3. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, López-Gallegos D, Camargo-Zetina CO, Ortiz-Vázquez IC, Jiménez-Santos M, et al. Prognostic factors of protein-losing enteropathy in a Mexican cohort of patients with congenital heart disease, surgically corrected with Fontan procedure. :6.
4. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, et al. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2015;66(15):1700-10.
5. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* agosto de 1990;100(2):228-32.

6. Driscoll DJ. Long-Term Results of the Fontan Operation. *Pediatr Cardiol.* 16 de noviembre de 2007;28(6):438-42.
7. Fan F, Liu Z, Li S, Yi T, Yan J, Yan F, et al. Effect of Fenestration on Early Postoperative Outcome in Extracardiac Fontan Patients with Different Risk Levels. *Pediatr Cardiol.* abril de 2017;38(4):643-9.
8. Palacios-Macedo A, Díliz-Nava H, Tamariz-Cruz O, García-Benítez L, Pérez-Juárez F, Araujo-Martínez A, et al. Outcomes of the Non-fenestrated Fontan Procedure at High Altitude. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* septiembre de 2019;10(5):590-6.
9. Zafar F, Lubert AM, Katz DA, Hill GD, Opotowsky AR, Alten JA, et al. Long-Term Kidney Function After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* julio de 2020;76(3):334-41.
10. Madsen NL, Goldstein SL, Frøslev T, Christiansen CF, Olsen M. Cardiac surgery in patients with congenital heart disease is associated with acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease. *Kidney Int.* septiembre de 2017;92(3):751-6.
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* mayo de 2014;63(5):713-35.
12. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May JL, López-Gallegos D, Almeida-Gutiérrez E. Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. *Arch Cardiol México.* diciembre de 2018;88(5):360-8.
13. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2020 [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf
14. Lee M-C, Wu M-H, Lin M-T, Chen H-C, Kao F-Y, Huang S-K. Incidence and Postnatal Profile of Fontan Patients by Adolescence from a Nationwide Birth Cohort. *Acta Cardiol Sin.* :8.
15. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, Kuijpers JM, Hanke SP, Zuhlke L, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart.* 15 de enero de 2017;103(2):104-10.
16. Sharma S, Ruebner RL, Furth SL, Dodds KM, Rychik J, Goldberg DJ. Assessment of Kidney Function in Survivors Following Fontan Palliation: Kidney Function Following Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis.* diciembre de 2016;11(6):630-6.
17. Khuong JN, Wilson TG, Grigg LE, Bullock A, Celermajer D, Disney P, et al. Fontan-associated nephropathy: Predictors and outcomes. *Int J Cardiol.* mayo de 2020;306:73-7.
18. Calderón-Colmenero J, Ramírez S, Viesca R, Ramírez L, Casanova M, Montes JAG, et al. Cirugía de Fontan. Factores de riesgo a corto y mediano plazo. 75:11.
19. Mori M, Aguirre AJ, Elder RW, Kashkouli A, Farris AB, Ford RM, et al. Beyond a broken heart: circulatory dysfunction in the failing Fontan. *Pediatr Cardiol.* abril de 2014;35(4):569-79.
20. Bolio-Cerdán A, Ruiz-González S, Romero-Cárdenas P, Hernández-Morales G, Villasís-Keever MÁ. Pronóstico de niños cardiopatas sometidos a cirugía de Fontan: experiencia de treinta años en el Hospital

- Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70:8.
21. Lee D, Levin A, Kiess M, Sexsmith G, Chakrabarti S, Barlow A, et al. Chronic kidney damage in the adult Fontan population. *Int J Cardiol.* abril de 2018;257:62-6.
 22. Morgan C, Al-Aklabi M, Garcia Guerra G. Chronic kidney disease in congenital heart disease patients: a narrative review of evidence. *Can J Kidney Health Dis.* 11 de agosto de 2015;2:27.
 23. Wilson TG, d'Udekem Y, Winlaw DS, Cordina RL, Celermajer DS, Wheaton GR, et al. Hepatic and renal end-organ damage in the Fontan circulation: A report from the Australian and New Zealand Fontan Registry. *Int J Cardiol.* diciembre de 2018;273:100-7.
 24. Dimopoulos K, Diller G-P, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 6 de mayo de 2008;117(18):2320-8.
 25. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 1 de noviembre de 2018;23(6):424-31.
 26. Wilson TG, d'Udekem Y, Winlaw DS, Cordina RL, Ayer J, Gentles TL, et al. Creatinine-based estimation of glomerular filtration rate in patients with a Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* mayo de 2019;14(3):454-63.
 27. Opotowsky AR, Carazo M, Singh MN, Dimopoulos K, Cardona-Estrada DA, Elantably A, et al. Creatinine versus cystatin C to estimate glomerular filtration rate in adults with congenital heart disease: Results of the Boston Adult Congenital Heart Disease Biobank. *Am Heart J.* agosto de 2019;214:142-55.
 28. Ma Y-C, Zuo L, Chen J-H, Luo Q, Yu X-Q, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int.* diciembre de 2007;72(12):1535-42.
 29. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, Miyazaki A, Shiraishi I, Ichikawa H. Renal resistive index reflects Fontan pathophysiology and predicts mortality. *Heart.* octubre de 2017;103(20):1631-7.
 30. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 1 de octubre de 2019;322(13):1294.
 31. Zimmerman MS, Smith AGC, Sable CA, Echko MM, Wilner LB, Olsen HE, et al. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Health.* marzo de 2020;4(3):185-200.
 32. Massengill SF, Ferris M. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Rev.* 1 de enero de 2014;35(1):16-29.
 33. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW, et al. Health-Related Quality of Life of Children With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. *PEDIATRICS.* 1 de febrero de 2010;125(2):e349-57.
 34. Dyson A, Kent A, The Effect of Preterm Birth on Renal Development and Renal Health Outcome. *Neoreviews.* 1 de diciembre de 2019 20 (12): e725–e736.
 35. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:348-356.
 36. Lebensburger, J. D., Aban, I., Pernell, B., Kasztan, M., Feig, D. I., Hilliard, L.

- M., & Askenazi, D. J. (2019). Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. *American Journal of Hematology*, 94(4), 417–423. <https://doi.org/10.1002/ajh.25390>
37. Helal, I., Fick-Brosnahan, G. M., Reed-Gitomer, B., & Schrier, R. W. (2012). Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*, 8(5), 293–300. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.19>