



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) Y PRO-HORMONA PRO-BNP
COMO MARCADORES DE SOBRECARGA HÍDRICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS

TESIS

Que para obtener el título de

PEDIATRA

Presenta

DR. JESÚS EMMANUEL ROBLERO DÍAZ

ASESOR CLÍNICO

Dr. Horacio Martínez Puón

ASESORES METODOLOGICOS

Investigador Institucional

Dr. Néstor Rodolfo García Chong

PROFESORES DEL PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

Dr. Daniel Vargas García



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS
CHIAPAS

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Mayo 2024



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

**UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) Y PRO-HORMONA
PRO-BNP COMO MARCADORES DE SOBRECARGA HÍDRICA EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS.**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta

DR. JESÚS EMMANUEL ROBLERO DÍAZ

TUTORES

Dr. Horacio Martínez Ruón 

FIRMA

ASESORES METODOLÓGICOS

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez 
Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA


Dr. Daniel Vargas García
Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA

Dr. Néstor García Chong 
Investigador en Ciencias Médicas

FIRMA

**ENCARGADO DE DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN**

Dr. Roberto García Bezares 

FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Mayo de 2024

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, por ser mi fundamento, motivarme día a día a continuar con lo que Él prometió para mi vida. Sólo puedo decirle, por Él y para Él. Siempre gracias.

A mis padres, porque siempre estuvieron apoyando y motivando a que luchara por conseguir el sueño que desde muy pequeño fue brindado por Dios, por enseñarme a no rendirme y a concretar las metas que sean trazadas en mi vida.

A mis hermanos, porque sin ellos mi vida y mi profesión no sería posible, gracias toda la vida por no dejarme solo en ningún momento, y porque en esos tiempos de dificultad siempre me brindaron su amor, cuidado, apoyo y refugio para continuar y no abandonar el camino que estaba trazado para mí. Son lo mejor de mi vida.

A mis 6 regalos hermosos, regalos que sin duda alguna, Dios envió a nuestras vidas para mostrarnos Su Perfecto Amor y alegrarnos los días, por ser mi motivo para continuar. Gracias amores de mi vida.

A las 13 personas que fueron mis compañeros de lucha, que guardia tras guardia enfrentamos situaciones difíciles y en las cuales ellos siempre estuvieron con palabras de aliento para continuar. Gracias por ser ahora mis amigos para toda la vida.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	1
I. ANTECEDENTES	1
1.1 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....	1
1.1.1 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP).....	1
1.1.2 PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO C (CNP).....	1
1.1.3 PÉPTIDO NATRUIRÉTICO ATRIAL	2
1.2 PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO B Y PRO-HORMONA (PRO- BNP).	3
1.2.1 VALORES DE BNP: CORRELACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL.....	5
1.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.	7
1.3.1 MANIFESTACIONES CLINICAS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	8
1.4 PROGRESIÓN CLÍNICA Y MANEJO TERAPÉUTICO.....	19
1.4.1 TRATAMIENTO	20
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
2.1 Pregunta de investigación:.....	25
III. JUSTIFICACIÓN:	26
IV. METODOLOGIA	26
4.1 Tipo de estudio.....	26
4.2 Universo de estudio.....	26
4.3 Muestra.	26
4.4 Tiempo de estudio	27
4.5 Lugar de estudio	27
4.6 Criterios metodológicos	27
A) CRITERIOS DE INCLUSION	27
B) CRITERIOS EXCLUSION	27
C) CRITERIOS ELIMINACION.....	27
V. OBJETIVOS.....	28
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	28
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	28
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	29
VII. RESULTADOS.....	30
VIII. DISCUSIÓN	36
IX. CONCLUSIONES	39
X. BIBLIOGRAFIA.....	40

Resumen: El péptido natriurético fue descrito como un péptido liberado desde el corazón; forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con efectos en corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central. El pro-BNP es fragmentado por proteasas, formando el NT-ProBNP y el BNP, hormona biológicamente activa. Ambos biomarcadores aumentan en pacientes con IC o ERC describiéndolos como marcadores cardiorrenales. **Material y métodos:** Se realizó un estudio no experimental, transversal y descriptivo sobre la utilidad clínica de BNP y pro-BNP como marcadores de sobrecarga hídrica en 13 pacientes con diagnóstico de ERC durante el mes de Mayo 2023, usando como fuentes primarias de información el Sistema de Información para la Gerencia Hospitalaria del HEP y las bases de datos del laboratorio clínico. **Resultados:** en la población estudiada se realizó la medición de los niveles de BNP y pro-BNP con el objetivo de evaluar su correlación con el estado de sobrecarga hídrica, una asociación inversa moderada, sin significancia estadística, lo cual se traduce en que es posible relacionar los altos niveles de estas enzimas con los altos niveles de creatinina previo a la hemodiálisis. **Conclusiones:** se demostró que aquellos con ERC grado 5 son mucho más frecuentes y presentan un aumento del 100% del BNP y un 200% de pro-BNP respecto a sus valores basales.

Palabras clave: filtración glomerular, hormonas, biomarcadores, correlación.

I. ANTECEDENTES

1.1 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos pertenecen al grupo de los sistemas peptídicos natriuréticos, hasta la fecha se han identificado cuatro tipos, aunque sólo tres de ellos se encuentran en mamíferos: el ANP o péptido natriurético atrial, el BNP o péptido natriurético cerebral o tipo B y el CNP o péptido natriurético tipo C ⁽¹⁾.

1.1.1 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)

El péptido natriurético cerebral (BNP) es un péptido de 32 aminoácidos que lleva el nombre de su inicial detección en el cerebro porcino ⁽²⁾. Las concentraciones más altas se encuentran en los ventrículos, donde el BNP se produce a partir de la proteólisis de un precursor de 108 aminoácidos, el proBNP.

La hormona BNP activa secretada y el fragmento N-terminal inactivo, NT-proBNP, pueden medirse en suero ⁽³⁾. La secreción de BNP está influenciada por varias condiciones fisiopatológicas que se asocian principalmente con la presencia de una disfunción cardíaca, estiramiento miocárdico y alta presión de llenado, así como activación neurohormonal ⁽⁴⁾.

La actividad del BNP tiende a contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos que conduce a la aparición y progresión de la insuficiencia cardíaca (IC) al promover la natriuresis y diuresis e inhibiendo la activación neurohormonal y la remodelación cardíaca ⁽⁵⁾.

1.1.2 PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO C (CNP)

El péptido natriurético tipo C (CNP) es una hormona de origen cardiorrenal que ha demostrado tener propiedades protectoras compensatorias en enfermedades cardiovasculares debido a sus potentes acciones antifibróticas, anti hipertróficas y

venodilatantes. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), se ha informado que los niveles de CNP tanto en plasma como en orina están elevados. Sin embargo, el valor pronóstico del CNP plasmático y urinario no está bien definido ⁽⁶⁾ Junto con los otros miembros de la familia de los péptidos natriuréticos, los péptidos natriuréticos auriculares y cerebrales (ANP y BNP, respectivamente), el CNP tiene un papel importante en la homeostasis cardiovascular. Se cree que ANP y BNP actúan de manera endocrina, con acciones centrales y periféricas que culminan en la disminución del volumen y la presión sanguíneos. Activan los receptores de péptido natriurético (NP) tipo A y B (receptor NP-A y -B), que están vinculados a partículas de guanilil ciclasa y generan cGMP, y receptor NP-C, que no está vinculado a guanilil ciclasa. El CNP se une a los receptores B y C de NP; este último actúa como un receptor de aclaramiento, eliminando los péptidos natriuréticos circulantes de la circulación. En algunos tejidos, la activación del receptor C de NP da como resultado la inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y la activación de la fosfolipasa C a través de una proteína reguladora del nucleótido de guanina.

1.1.3 PÉPTIDO NATRUIRÉTICO ATRIAL

El péptido natriurético atrial es un péptido de 28 aminoácidos producido en los miocitos auriculares. Se deriva de un precursor de 151 aminoácidos, el pre-proANP, y se almacena en gránulos en las aurículas como una pro-hormona, el proANP, de 126 aminoácidos, que al ser liberado es fraccionado por una proteasa de serina, la corina, produciéndose así los fragmentos N-terminal y el C-terminal, el péptido natriurético atrial o ANP, que es el biológicamente activo ^(7,8). El péptido natriurético atrial se expresa y almacena principalmente en gránulos en las aurículas; sin embargo, también se encuentra en bajas concentraciones en los ventrículos y riñones. El principal estímulo para la liberación del péptido natriurético atrial es el estiramiento que se da como resultado del aumento del volumen intravascular. Después de ser secretado, se difunde al seno coronario para ser distribuido a los órganos blancos. A diferencia del péptido natriurético cerebral, el péptido natriurético atrial sólo se aumenta de 10 a 30 veces en los pacientes con falla cardíaca congestiva ⁽⁹⁾.

1.2 PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO B Y PRO-HORMONA (PRO- BNP).

El péptido natriurético fue descrito por primera vez en 1989 como un péptido liberado desde el corazón; forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central ⁽¹⁰⁾

En condiciones normales, la transcripción del gen de BNP y la producción de la pro-hormona ocurren predominantemente en las aurículas. Bajo condiciones patológicas (sobrecarga de volumen o presión elevada del ventrículo izquierdo) la transcripción y traducción de BNP son sobrerreguladas en los miocitos ventriculares, convirtiéndose así los ventrículos en la fuente predominante de producción de BNP⁽¹¹⁾.

El producto inicial del gen, el prepro-BNP (con 134 aminoácidos), experimenta clivaje y glicosilación en el retículo endoplasmático del miocito para formar pro-BNP (con 108 aminoácidos). Este es fragmentado por proteasas, formando el NT-ProBNP (76 aminoácidos, vida media de 60-120 min) y el BNP (32 aminoácidos vida media de 15-20 min), que es la hormona biológicamente activa. Ambos son liberados a la circulación y tienen igual valor diagnóstico, ya que la liberación es equimolar.⁽¹²⁾

Dentro de los efectos fisiológicos más relevantes de BNP, encontramos ⁽¹³⁾:

- a) Disminución rápida y significativa de las cifras de presión arterial.
- b) Disminución del volumen sistólico y reducción de resistencias vasculares sistémicas.
- c) Incremento de la diuresis con la consiguiente depleción del volumen intravascular.
- d) Activación de los barorreceptores simpático-miméticos con incremento de la frecuencia y gasto cardíaco.
- e) Aumento del flujo sanguíneo renal y de la VFG.

- f) Inhibición de la secreción de renina y aldosterona.
- g) Efectos antifibróticos a nivel de los cardiomiocitos.

La depuración de BNP ocurre por al menos 3 mecanismos ⁽¹⁴⁾:

- a) Unión al receptor de depuración de BNP (encontrado en el endotelio vascular, glándulas suprarrenales y parénquima renal) para fagocitosis.
- b) Digestión por endopeptidasas (encontradas a través del cuerpo en células vasculares endoteliales) y, por lo tanto, una mayor depuración en pacientes con exceso de adiposidad que tienen mayor área de superficie endotelial.
- c) Excreción de BNP y de NT-proBNP intacto en la orina. La vida media del BNP es 20 minutos mientras que la del NT-pro-BNP es 120 minutos, por lo que el nivel circulante del NT-proBNP es 6 veces mayor que el de BNP.

Recientemente han aparecido nuevos biomarcadores cardíacos. En la población general, el BNP se ha mostrado un buen marcador de HVI. El BNP, es considerado por algunos autores un marcador de cardiopatía en diálisis. Según muestran trabajos previos, los pacientes con ERC tienen niveles de BNP más elevados que la población general. Encontramos que al igual que ocurre con el BNP, los valores de NTProBNP en estos pacientes son muy superiores a los controles (de 20 a 100 veces). Las causas para estos niveles tan elevados pueden ser múltiples: por un lado, es una molécula de gran tamaño que puede acumularse en la ERC; por otro lado, en ERC y diálisis a menudo hay sobrecarga de volumen que puede estimular la secreción de BNP por estrés sobre la pared de VI o más a largo plazo por desarrollo de HV ⁽¹⁵⁾

El BNP y NT-pro BNP desempeñan funciones esenciales en la detección de disfunción ventricular izquierda, detección de enfermedades cardíacas y predicción de muerte y morbilidad cardiovascular (CV) en pacientes con insuficiencia cardíaca. Ambos biomarcadores aumentan en pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal y, por tanto, se describen como marcadores cardiorrenales. Aunque la vida media del BNP es de sólo 20 minutos, el NT-pro BNP tiene una vida

media más larga, de unos 120 minutos. Por lo tanto, se cree que NT-pro BNP depende más del aclaramiento renal, tiene niveles circulantes más altos en el plasma y es un biomarcador más estable que el BNP.⁽²⁷⁾

1.2.1 VALORES DE BNP: CORRELACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL

En pacientes sin enfermedad renal crónica un nivel de corte $>100\text{pg/dl}$ y $<300\text{pg/dl}$ para proBNP tiene un valor predictivo negativo para Insuficiencia Cardíaca de 99%. Una reducción de la VFG de 10 mL/min se asocia con un incremento de BNP de un 20% y un NT-proBNP de 38%.

En el contexto de pacientes con disnea de inicio agudo que consultan en el servicio de urgencia se ha observado que el nivel de BNP es un marcador altamente sensible y específico de Insuficiencia Cardíaca en pacientes con ERC y depuración de creatinina $> 15\text{ mL/min}$. Por lo tanto, la función renal no excluye el uso de la concentración de BNP plasmático como un marcador de sobrecarga de volumen o presión⁽¹⁶⁾

Los niveles de BNP/NT-proBNP en Enfermedad Renal Crónica en pacientes en diálisis (hemo o peritoneodiálisis) el BNP no es removido por ésta y, por tanto, mantiene el potencial de ser un indicador de disfunción ventricular izquierda. En esta población, **niveles aumentados de BNP/NT-proBNP** se correlacionan en **forma inversa de manera fuerte e independiente con la fracción de eyección** y se correlacionan en forma positiva con el índice de masa ventricular izquierda⁽¹⁷⁾. Además, en estos pacientes niveles aumentados de BNP/NT-proBNP son predictores de eventos cardiovasculares adversos y de mortalidad general y cardiovascular.

Los niveles de BNP parecen mostrar una buena capacidad para identificar pacientes en diálisis sobre-volemizados y podría dar información adicional para

determinar clínicamente el status de volumen, a pesar de que como método aislado de los parámetros clínicos es insatisfactorio para este propósito. Los conceptos más importantes sobre el BNP en pacientes en diálisis son los siguientes⁽¹⁸⁾:

- a) El valor promedio de **BNP de pacientes en diálisis es de 800 pg/mL** al comienzo de la primera semana de diálisis, y **cae aproximadamente 15% con cada sesión de diálisis**.
- b) En la población de ERC terminal, el cuartil mayor de BNP tiene el peor pronóstico para mortalidad general.
- c) En estos pacientes, el BNP no parece ser una herramienta de manejo atractiva, ya que no se correlaciona con el volumen de fluido removido, con la duración de la diálisis, ni con otros parámetros técnicos.

Elevados niveles de Peptido Natriurético (PN) permiten establecer un esquema diagnóstico, identificando aquellos pacientes que requieren más estudios cardiacos; pacientes con niveles bajos no requieren ecocardiograma. **El límite normal alto de BPN es 35 pg/ml y para N-terminal pro BNP es 125 pg/ml** ⁽¹⁹⁾

Los PN tienen un valor predictivo negativo más alto que su valor predictivo positivo, de manera que son útiles para descartar IC si el valor es bajo pero existen otras causas de elevación de PN: fibrilación auricular, edad avanzada y falla renal.

En pacientes con disnea, la medición de PN es útil para el diagnóstico o exclusión de Insuficiencia cardiaca. La medición de PNB (péptido natriurético terminal B) es **útil para establecer el pronóstico y severidad de la enfermedad en IC crónica** y la medición de los niveles basales al ingreso es útil para establecer el **pronóstico en IC crónica agudizada**⁽¹⁹⁾

Las concentraciones más altas se relacionan con un mayor riesgo de reingreso a corto plazo, mayor mortalidad y peor pronóstico, de forma que por cada aumento de 50pg/ml de BNP se aumenta 1,6 veces el riesgo de episodios cardíacos y 1,4 veces el riesgo de mortalidad. Por el contrario, un descenso en las concentraciones de PN generalmente se relaciona con un mejor pronóstico ^(19,20)

1.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

Según las guías KDIGO de 2012 (21), para poder diagnosticar una enfermedad renal crónica (ERC), un paciente debe cumplir los siguientes criterios durante un periodo >3 meses:

- Filtrado glomerular (FG) disminuido ($FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

Y/o presencia de marcadores de daño renal (uno o varios):

- Albuminuria aumentada.
- Anomalías del sedimento urinario.
- Anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares.
- Anomalías detectadas histológicamente.
- Anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen.
- Historia de trasplante renal.

Según las mismas guías⁽²¹⁾, esta definición sería válida tanto para adultos como para niños, si bien en la edad pediátrica habría que tener en cuenta estos aspectos:

- En neonatos o lactantes menores de tres meses con anomalías estructurales claras, el diagnóstico puede hacerse sin tener que esperar tres meses.
- En los niños menores de dos años, el criterio de $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ no es aplicable, ya que el FG al nacimiento es más bajo e irá aumentando durante los primeros dos años de vida. En estos niños, la ERC se diagnosticará cuando el FG esté por debajo de los valores de referencia para la edad.
- La definición de albuminuria elevada debe referirse al valor normal para la edad. En menores de dos años, será válida tanto la proteinuria (índice proteínas: creatinina) como la albuminuria.
- Todas las anomalías electrolíticas deben definirse según los valores de normalidad para la edad.

La ERC es más frecuente en varones (63,3% REPIR II); en cuanto a la raza, en Norteamérica la incidencia es de dos a tres veces mayor en niños de raza afroamericana. Las anomalías estructurales son la causa de más de la mitad de los casos de ERC en la infancia (57% en datos REPIR II) seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9,4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5,1% ⁽²²⁾).

1.3.1 MANIFESTACIONES CLINICAS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.3.1.1 NUTRICIÓN Y PESO

La nutrición tiene un papel fundamental en la infancia. Afecta de forma significativa tanto al crecimiento lineal como al desarrollo neuro-cognitivo. La malnutrición, que es el resultado del apetito escaso, los vómitos y la reducida absorción intestinal, es frecuente en niños con ERCT. Es fundamental una monitorización estrecha cuando el paciente tiene menos de un año (cada 2 o 4 semanas), disminuyendo su frecuencia a medida que el paciente va creciendo. La ingesta dietética se debe evaluar periódicamente.

En los pacientes con una dieta basada en fórmulas, esto incluye el tipo de fórmula, el valor calórico, el contenido proteico, el volumen y la duración de cada comida. El peso y la talla se representan en las curvas de crecimiento adecuadas y se calcula la puntuación z. La circunferencia de la cabeza se mide regularmente en niños con edad inferior a 3 años. La tasa de catabolismo proteico normalizado se puede calcular en los pacientes en diálisis.

El plan individual de nutrición se basa en las directrices KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) con los ajustes para conseguir el objetivo de ganancia de peso y de crecimiento lineal mientras que se van realizando los estudios clínicos y de laboratorio. La mayoría de los niños pequeños no consiguen los requerimientos

de energía y proteínas solo con la nutrición oral y necesitan suplementación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

La ingesta calórica inicialmente recomendada es la ingesta diaria de referencia (IDR) relacionada con la edad, pero ajustada a la ganancia de peso. La recomendación de la ingesta proteica es del 100 al 120% de la IDR en relación con la edad, con una ingesta algo mayor en los pacientes en diálisis peritoneal (DP) para compensar las pérdidas peritoneales.

En contraste con los adultos, una revisión de la Cochrane encontró que la restricción de proteínas no tenía impacto en el retraso de la progresión del fallo renal en los niños. Otro estudio planteó el problema de la influencia deletérea de la restricción proteica sobre el crecimiento lineal. La restricción dietética puede incluir líquidos, sodio, fósforo y potasio y las fórmulas infantiles especiales están adaptadas a las necesidades de los pacientes con ERCT.

La leche materna también tiene una composición electrolítica adecuada para el niño con ERCT, porque es relativamente baja en potasio y fósforo. Sin embargo, como la dieta infantil se basa en líquidos, al final se puede producir una sobrecarga de volumen. Esto hace necesario en algunos casos concentrar las fórmulas para conseguir una mayor ingesta calórica en un menor volumen (80-120 kcal/100 ml frente a la habitual 67 kcal/100 ml). Esto puede influenciar la selección de la modalidad de diálisis o la frecuencia de las sesiones de diálisis. Por otra parte, en numerosas enfermedades renales (p. ej., displasia renal, nefronoptosis y cistinosis), los pacientes pueden tener poliuria por un defecto de concentración renal incluso cuando se llega a ERCT. Esto facilita la nutrición y el manejo del agua ⁽²³⁾.

1.3.1.2 CRECIMIENTO LINEAL

El crecimiento en los niños con ERCT está gravemente comprometido. Casi la mitad de los niños con ERCT consiguen una altura final de adultos por debajo del percentil 3 si no se prescribe hormona de crecimiento (GH). Un periodo de ERCT más

prolongado y una estatura corta al inicio de la enfermedad se asocian con una disminución de la altura final. La baja estatura afecta a la imagen corporal y puede tener un impacto en la autoestima. Los pacientes, incluyendo los adultos jóvenes, a menudo son tratados como más jóvenes a su edad cronológica.

En el contexto de una enfermedad crónica esto lleva a la sobreprotección, menores expectativas y retraso en la independencia y posteriormente puede afectar al estatus socioeconómico y a la formación de relaciones íntimas. Cuando evaluamos la estatura de un paciente, el clínico debe recordar que hay diferencias entre las razas y las curvas de crecimiento, y solo algunos países (desarrollados) disponen de valores de normalidad. En los países con población heterogénea, los intentos de construir unas tablas de crecimiento para la totalidad de la población han dado lugar a errores que pueden llevar a decisiones clínicas inadecuadas.

Muchos factores contribuyen a un crecimiento alterado:

- Baja ingesta de energía y proteínas: especialmente significativo en la infancia precoz.
- Alteración el eje GH-IGF-1 (factor de crecimiento tipo insulina 1).
- Factores adicionales incluyen el desequilibrio de agua y electrolitos, la anemia, la enfermedad oseomineral y la acidosis metabólica.

Corregir estas alteraciones puede mejorar la posibilidad de conseguir un crecimiento normal. Más allá de la corrección de las alteraciones metabólicas y de proporcionar el mejor apoyo nutricional posible, el tratamiento incluye la administración de GH recombinante (rhGH). El uso de GH en el fallo renal se basa en la evidencia clínica y experimental que demuestra que la insensibilidad a la GH se puede superar por dosis suprafisiológicas de GH exógena. Este tratamiento demostró ser eficiente en un estudio basado en los datos del NAPRTCS: de los 5122 pacientes en diálisis, el 33% recibió tratamiento con rhGH. Se obtuvo un rápido crecimiento en el 11% de los pacientes de diálisis tratados (en comparación con el 27% de los pacientes en estadios más precoces de ERC). El aumento medio fue de

0,5 desviaciones estándar (SDS) en la puntuación (en comparación a 0,8 SDS en estadios previos de ERC).

Además, un meta-análisis de la base de datos Cochrane encontró un aumento en la velocidad de crecimiento (+3,9 cm/ año después de primer año) sin avances en la edad ósea. En la publicación de NAPRTCS 2011, los niños de más de 6 años habían mejorado la puntuación z en +0,63 en comparación con -0,1 en los pacientes no tratados. Los niños mayores tenían una mejoría más leve, +0,26 en la puntuación z⁽²³⁾

1.3.1.3 DESEQUILIBRIO ELECTROLÍTICO

La hiperpotasemia se encuentra con frecuencia en los niños con ERCT por la disminución de la excreción urinaria. El tratamiento incluye restricción dietética y el uso de sulfonato de poliestireno sódico. Están disponibles, comercialmente, fórmulas adaptadas para lactantes con ERC, bajas en potasio, fósforo y calcio. Además, es posible una reducción adicional del contenido de potasio en una dieta basada en fórmulas con el pretratamiento de la comida con sulfonato de poliestireno sódico. Este método se asocia con un aumento en la ingesta de sodio que puede conducir a hipervolemia e HTA no controlada. En adultos con ERC se ha estudiado patiromer, un polímero quelante de potasio. No hay datos disponibles de este fármaco en pediatría, aunque están en curso estudios en niños⁽²³⁾.

1.3.1.4 ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica crónica se trata en los niños por su impacto en la estructura y en el crecimiento lineal del hueso. El efecto de la acidosis sobre la salud ósea y el crecimiento es multifactorial, incluyendo un aumento de la actividad osteoclástica y una disminución de la actividad osteoblástica, bloqueando la acción del eje GH/IGF-1 sobre el hueso, disminuyendo la producción de 1,25-dihidroxitamina D (1,25-[OH]₂D) y por ello una menor absorción intestinal de calcio y alteraciones en las relaciones de homeostasis entre vitamina D, hormona paratiroidea (PTH) y calcio ionizado. La acidosis metabólica se trata con sales de bicarbonato con el objetivo de conseguir unos niveles de bicarbonato en suero de 20 a 22 mEq/l ^(22,23)

1.3.1.5 ANEMIA

La hemoglobina comienza a disminuir en los niños cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es inferior a 50 ml/ min/1,73 m², aproximadamente. El diagnóstico de la deficiencia de hierro puede ser desafiante, porque muchos pacientes con ERCT tienen niveles bajos de transferrina por malnutrición o una inflamación crónica, lo que produce un cálculo de saturación de transferrina que parece normal. Las concentraciones de ferritina, por otra parte, pueden ser altas porque la ferritina es un reactante de fase aguda y está elevada en los estados de inflamación. Otros datos adicionales, que incluyen el volumen corpuscular medio, las variaciones en el volumen de los eritrocitos, el recuento de reticulocitos y un frotis de sangre, pueden ayudar al diagnóstico.

Otros análisis, como la hepcidina y el receptor soluble de transferrina no se usan en la rutina clínica. Las concentraciones fisiológicas de hemoglobina varían con la edad y el sexo, así como los niveles diana recomendados: por encima del percentil 5 de la edad específica. El tratamiento incluye suplementación con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Los niveles de hierro son mayores que en la población sana: una saturación de transferrina mayor del 20% y una ferritina mayor

de 100 ng/ml (para optimizar el efecto de AEE). La dosis relativa de AEE (unidades/kilogramo/semana) es mayor en niños y puede alcanzar incluso 1.250 unidades/kg/semana de eritropoyetina en lactantes.

En niños muy pequeños en hemodiálisis (HD) crónica hay unas pérdidas de sangre obligatorias en los tubos de diálisis, lo que es comparable (en volumen absoluto de unidades) a la situación en adultos, pero cuando se calcula por kilogramo de peso corporal es mucho mayor y puede llegar a un volumen total equivalente a 3 unidades de sangre (27 ml/kg) al mes. Otras causas del fallo de los AEE incluyen la osteítis fibrosa quística, la inflamación crónica, la malnutrición, la hemólisis y, con poca frecuencia, la deficiencia de carnitina o la toxicidad por aluminio.

Los estudios en adultos en diálisis encuentran que la corrección excesiva de la anemia (incluso en un nivel de hemoglobina fisiológica) se asocia con un aumento de la mortalidad; por ello no se recomienda superar un nivel de hemoglobina de 13 g/dl. La fisiopatología de este fenómeno no está clara y no ha sido validada en niños⁽²³⁾

1.3.1.6 ENFERMEDAD ÓSEO-MINERAL

Aunque la fisiopatología de la enfermedad óseo-mineral de la ERC (EOM) y los subtipos patológicos en los niños son similares a los de los adultos, tanto el tratamiento como las consecuencias son diferentes porque el crecimiento lineal es un factor importante en los niños.

La hipocalcemia impulsa el hiperparatiroidismo, que a su vez aumenta el recambio óseo, lo que da como resultado una mineralización reducida y pérdida ósea, comprometiendo la resistencia ósea. Junto con un mayor riesgo de caídas y anomalías en la calidad ósea relacionadas con la uremia, esta secuencia de eventos contribuye al mayor riesgo de fracturas en la ERC. Los adultos con ERC G5 y en diálisis (CKD G5D) exhiben un riesgo de 4 a 6 veces mayor de fracturas no vertebrales que los controles emparejados por edad y sexo, e incluso los niños con

ERC temprana (G2-3A) tienen un riesgo de fractura de 2 a 3 veces mayor en comparación con sus pares sanos. ⁽²⁸⁾

No todas las medicaciones usadas en el tratamiento de ERC-EOM están aprobadas en la infancia. La monitorización de diversos parámetros asociados a ERC-EOM incluye la medición de los niveles en suero de calcio, fósforo y PTH cada 1 a 3 meses, de vitamina D cada 3 a 6 meses y la radiografía ósea anual, aunque ninguno de los parámetros ha demostrado ser un marcador fiable del tipo y/o la gravedad de la enfermedad ósea.

Como las concentraciones normales en sangre de calcio y fósforo y la IDR dependen de la edad, los niveles objetivos y las recomendaciones nutricionales también varían con la edad. Se debe evitar una hipofosfatemia ajustada a la edad porque se puede producir un raquitismo hipofosfatémico, a menudo visto en niños pretérmino con una insuficiente ingesta de fósforo o en niños con fosfaturia por una tubulopatía proximal.

En la ERC grado 5, las directrices KDOQI de 2017 recomiendan una restricción de fósforo dependiendo de los niveles en sangre. Sin embargo, no hay evidencia de que esta recomendación sea efectiva fuera del entorno de la investigación. También es posible que un modesto incremento de la concentración de PTH sea una respuesta adaptativa adecuada que contribuya a la fosfaturia en ERC y por ello puede ser beneficioso mantener unos niveles normales de fosfato sérico a medida que disminuye la TFG.

La restricción de fósforo puede no ser solamente ineficaz, sino que también es un objetivo muy difícil de cumplir; existe una gran variabilidad en la absorción de fósforo en la población general, el contenido de fosfato en los alimentos procesados no está indicado y los alimentos con bajo fosfato (no procesados, orgánicos, crudos) son más caros. El balance del fósforo se espera que conduzca a una disminución de los niveles de PTH y a un aumento en los niveles de 1,25-(OH) 2D (calcitriol), así como a una mejor morfología del hueso y a una reducción del riesgo de la vasculopatía

de la ERC sin restricción del crecimiento lineal. La elección de los quelantes de fosfato en los niños es limitada. La primera línea de quelantes de fosfato continúa siendo los quelantes cálcicos.

El sevelamer CLH se asoció a un empeoramiento de la acidosis metabólica con un deterioro del crecimiento lineal. El nuevo carbonato de sevelamer está dirigido al problema de la acidosis, pero la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado su uso en niños solo por encima de los 6 años (no se ha probado en edad inferior).

El uso de carbonato de lantano no se recomienda en niños por el depósito de lantano en el hueso, incluyendo las placas de crecimiento, y se desconocen las consecuencias en el desarrollo óseo. La monitorización y suplementación de vitamina D es importante en pacientes con ERC en todos los estadios. El uso de análogos de vitamina D activada, como calcitriol, en los adultos está limitado a la ERC grado 5, pero en los niños su uso puede ser considerado para mantener los niveles de calcio sérico en el rango de normalidad en la ERC en estadios 2-5D. El grupo de trabajo ESPN ERC-EOM publicó unas recomendaciones algo diferentes, según las cuales el tratamiento con análogos de vitamina D activada debería iniciarse si persiste el hiperparatiroidismo a pesar del tratamiento con vitamina D con el objetivo de normalizar la concentración de calcio en suero y disminuir PTH (aunque no existe un amplio acuerdo en el objetivo de nivel de PTH en cada estadio de ERC). No existen beneficios de unos análogos sobre otros.

Para finalizar, los calcimiméticos, que aumentan la sensibilidad de los receptores de calcio de las paratiroides, todavía no han sido aprobados para su uso en niños. La deformidad de los huesos en crecimiento y la alteración del crecimiento lineal son complicaciones típicas en el grupo de edad pediátrica, además de las calcificaciones vasculares (CV), las cuales están bien descritas en la población de pacientes adultos. Puesto que el crecimiento lineal alterado se atribuye a un número de factores cuya contribución relativa tiene que ser determinada, el consenso es tratar lo que sea tratable. Es de destacar que se ha mostrado que solamente corrigiendo la deficiencia de metabolitos activos de vitamina D se puede aumentar la tasa de

crecimiento. Esto posiblemente se consiguió al mantener los niveles de PTH casi en los valores normales. Las deformidades del esqueleto en ERC, similares a las del fenotipo del raquitismo dependiente de vitamina D, pueden ser muy debilitantes, pero son susceptibles de tratamiento médico con una notable mejoría e incluso una resolución completa^(22,23)

1.3.1.7 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las enfermedades del sistema cardiovascular (SCV) son comunes en niños con ERCT. Entidades clínicas como la enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad cardíaca valvular son infrecuentes en niños y por ello hay una oportunidad para definir mejor el desarrollo y la progresión de enfermedades del SCV relacionadas con ERC. Existen algunas diferencias, aunque las características clínicas están interrelacionadas⁽²³⁾

1.3.1.8 HIPERTENSIÓN

La HTA, definida como la presión sanguínea (PA sistólica o diastólica) por encima del percentil 95 para el percentil de edad, sexo y talla o HTA tratada, se encuentra entre el 51 y el 79% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En uno de estos estudios, el 21% de los niños con HTA no recibían ningún tratamiento y en el 74% de los pacientes tratados, su HTA no estaba controlada. Esto fue más frecuente en pacientes que recibían HD en comparación con los niños en DP o trasplante (63,8, 54,6 y 26,6%, respectivamente). Otros factores de riesgo de HTA son la edad inferior a 3 años, el escaso tiempo en TRS, la enfermedad renal adquirida (en comparación a la congénita) y el índice de masa corporal (IMC) muy bajo.

Los pacientes más jóvenes con HTA es más probable que no reciban tratamiento. Esto puede suceder por infraestimación de la PA medida como HTA; por ejemplo,

en una niña de 2 años de talla media, el percentil 95 de PA es bajo, de hasta 104/59 mmHg. Otra explicación es que este grupo de pacientes tiende a estar hipervolémico debido a una dieta predominantemente líquida y además la evaluación correcta del peso seco es difícil y continuamente cambiante con el crecimiento del paciente. Un TRS de corta duración como un factor de riesgo para HTA puede ser debido a que el paciente aún no está acostumbrado a las limitaciones de la ingesta de líquidos o porque el seguimiento es demasiado corto para el adecuado control de PA.

Los pacientes con una enfermedad renal congénita (principalmente displasia renal) tienden a ser poliúricos o a perder sal y en consecuencia son normotensos. La medición del percentil 90 de PA se debería usar como definición de HTA, así como de objetivo de tratamiento en los pacientes de alto riesgo, incluyendo a los niños con ERC. Usando este umbral más bajo, más niños con ERC se definen como hipertensos y por ello pueden estar infratratados. En conclusión, la HTA, con sus efectos extremadamente deletéreos (como detallamos más adelante) es frecuentemente ignorada, infratratada o incluso no tratada en pacientes pediátricos con ERCT⁽²³⁾

1.3.1.9 CALCIFICACIÓN VASCULAR

Milliner y cols., fueron los primeros en observar la alta prevalencia de CV como parte de una calcinosis sistémica en autopsias de pacientes pediátricos con uremia, en diálisis o después de un trasplante renal: 43 de los 120 pacientes (36%) tenían calcinosis sistémica; 3 de ellos (83%) tenían CV. Se encontró una correlación positiva con el uso de vitamina D y con los picos del producto calcio-fósforo (aunque también con la edad y el género masculino), que actualmente son factores bien conocidos. *In vivo*, la CV se puede medir anatómicamente por ultrasonografía Doppler midiendo el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) o por tomografía computarizada con corro de electrones que permite cuantificar la CV. También existen estudios funcionales y medidas de rigidez arterial por diversos mecanismos.

En contraste con los adultos, en los cuales coexisten dos procesos diferentes de calcificación vascular (placa aterosclerótica de la íntima y de la media), en los niños con ERC la calcificación de la media es la patología principal. La CV se asocia con hiperfosfatemia, un producto calcio-fósforo alto, dosis crecientes de vitamina D y calcio (como quelantes de fosfato), así como una reducción de inhibidores de la calcificación, como fetuina A, y todos conducen a la calcificación y la concomitante diferenciación osteoblástica de las células del músculo liso vascular. A pesar del depósito de minerales, hay un aumento de la rigidez vascular más que estrechamiento de la luz arterial. Esto puede a su vez causar HTA, una presión de pulso aumentada y, más tarde, la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) y la isquemia cardíaca relativa. El GIMc también se ha encontrado aumentado en niños con ERCT, aunque no en todos los estudios.

El proceso primario, la disfunción endotelial, se encuentra en estadios precoces de ERC en niños y empeora a medida que la enfermedad progresa. Posteriormente, la CV de la media aparece y va empeorando, tanto cuantitativamente como funcionalmente, con el aumento del estadio de ERC. En adultos jóvenes con ERC desde la infancia, la rigidez arterial se encuentra aumentada. Las posibles estrategias para prevenir la CV incluyen disminuir el producto calcio-fósforo, reducir la dosis de quelantes de fosfato que contengan calcio, disminuir la ingesta de calcitriol, reducir los niveles de PTH, control óptimo de la presión sanguínea y reducir el tiempo en diálisis.

Esto se puede conseguir reduciendo la ingesta de fosfatos en la dieta, usando quelantes de fosfato no cálcicos, inusualmente con paratiroidectomía, un tratamiento antihipertensivo intensivo, intensificación de diálisis y trasplante precoz. Los dos estudios siguientes, que exploran el efecto de varias intervenciones, son de especial interés: Shroff y cols. en un estudio observacional, más que de intervención, mostraron que los pacientes con niveles de PTH integrados en el tiempo inferiores al doble del límite superior de la normalidad, tenían vasos normales, medidos por el GIMc y por la rigidez, en comparación con aquellos con niveles de PTH más altos. Hoppe y cols., demostraron que intensificando la diálisis

se mejoraban todas las variables asociadas con CV, además de mejorar el control de la PA y, sorprendentemente, mejorar la calidad de vida y la asistencia al colegio. No se evaluaron medidas anatómicas y funcionales de CV. La aterosclerosis clásica tiene un curso acelerado en los adultos con ERCT y este proceso de enfermedad se inicia incluso entre la población sana en la infancia. El único factor de riesgo prevalente modificable para la aterosclerosis es la HTA. La dislipemia observada en niños con ERCT no tiene el típico perfil de riesgo de la aterosclerosis y se caracteriza por triglicéridos altos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero generalmente de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la normalidad, en contraposición a los niveles bajos de HDL y altos de colesterol y LDL⁶³. La dislipemia de la ERC tampoco se correlaciona con la enfermedad del SCV; por ello no está claro si el tratamiento hipolipemiante es adecuado. En los niños, diabetes, tabaco y obesidad son infrecuentes antes del trasplante⁽²³⁾

1.4 PROGRESIÓN CLÍNICA Y MANEJO TERAPÉUTICO

La tasa de progresión de la ERC pediátrica es variable y depende de varios factores modificables y no modificables. Lo que es más importante, las enfermedades glomerulares, como la glomerulonefritis crónica y el síndrome nefrótico, se asocian con una progresión más rápida de la ERC en comparación con los trastornos no glomerulares, como las válvulas uretrales posteriores.

En los niños con ERCT, el objetivo de tratamiento no es solo prolongar la supervivencia y ser capaz de llevar una vida tan normal como sea posible, sino también promover el desarrollo y el crecimiento normal a largo plazo. Puesto que la esperanza de vida de un niño con ERCT es mucho más larga en comparación con un paciente en la sexta o séptima década de la vida, el niño puede recorrer el ciclo ERCT-diálisis-trasplante más de una vez.

Por otro lado, en América Latina se han propuesto una serie de acciones para la atención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica en la región, entre las que se encuentran: 1) aumentar los esfuerzos para lograr una detección temprana de la enfermedad; 2) sensibilizar a los profesionales de la salud sobre su importancia; 3) difundir información a la comunidad en general, las autoridades y el personal médico sobre salud renal; 4) mejorar los sistemas de registros de personas con ERC o con elevados riesgos de desarrollarla; 5) actualizar las políticas regulatorias, las guías de práctica clínica y los protocolos de atención. ⁽²⁶⁾

1.4.1 TRATAMIENTO

1.4.1.1 MANEJO DE LA ENFERMEDAD RENAL EN ETAPA TERMINAL.

Los pacientes con ERC necesitan una optimización continua de la atención nutricional y el control del crecimiento, el control de la presión arterial, el control de la tasa de filtrado glomerular y el apoyo psicosocial.

La tasa de filtración glomerular (TFG) es el mejor índice de la función renal general y se mide idealmente mediante el uso de una sustancia filtrada libremente, que no se excreta ni se reabsorbe en los túbulos, por ejemplo, ⁵¹Cr-EDTA. Desafortunadamente, este método es a menudo poco práctico.

La creatinina sérica es una prueba universalmente disponible de la función renal, que es fácil de medir y barata, pero la creatinina se excreta por los túbulos y, por lo tanto, sobreestima la verdadera TFG, lo que la hace menos sensible para detectar la ERC moderada por sí sola. La medición de la depuración de creatinina en orina de 24 h mejora la precisión, pero se ve agravada por las imprecisiones en la recolección de orina y los inconvenientes asociados con las recolectas de orina de 24 h⁽²⁴⁾

Una alternativa práctica es medir la creatinina sérica y estimar la TFG (TFGe) mediante una ecuación que corrige algunas de las influencias no renales más significativas. Para la población pediátrica es muy utilizada la fórmula de Schwartz: $FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{Altura (cm)} \times k / \text{Creatinina (}\mu\text{mol/litro)}$

El valor de la constante k varía a diferentes edades y también varía según los ensayos utilizados para medir la creatinina. Idealmente, debe calcularse a partir de datos locales, en nuestra población calculamos k como 49 para aquellos niños entre 2 y 18 años. La fórmula de Schwartz es una herramienta de detección adecuada, pero debe usarse con precaución en aquellos con masa muscular anormalmente pequeña o grande ⁽²⁴⁾

1.4.1.2 TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

En los Estados Unidos, aproximadamente el 75 % de todos los pacientes pediátricos con ERC reciben diálisis de mantenimiento antes de recibir un trasplante de riñón. Más de la mitad de los pacientes pediátricos de diálisis en los Estados Unidos reciben hemodiálisis (HD); Se prefiere la diálisis peritoneal (DP) en niños más pequeños.

Es de interés señalar que los centros pediátricos utilizan con mayor frecuencia DP (65%) frente a los centros de adultos que realizan diálisis a niños (45%). Las ventajas de la HD incluyen la asistencia técnica mínima requerida por parte del paciente y la familia cuando el procedimiento se realiza en un centro de diálisis, así como un tiempo de tratamiento más corto en relación con la DP. Por el contrario, el uso de DP se asocia con una menor dependencia del centro de diálisis y una mayor flexibilidad en el horario de los tratamientos, lo que permite una mayor asistencia a la escuela. Recientemente, algunas familias han utilizado la HD domiciliaria como una opción de tratamiento.

1.4.1.3 CONCEPTOS BÁSICOS DE DIÁLISIS Y SU APLICACIÓN A LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

La diálisis es el proceso fisicoquímico mediante el cual se produce un intercambio molecular entre dos soluciones separadas por una membrana semipermeable. El comportamiento del agua, de los iones y de otras moléculas a través de un sistema integrado por una membrana semipermeable, un compartimiento hemático y un baño de diálisis, depende de dos propiedades diferentes: la dializancia, o capacidad de difusión, y la ultrafiltración. La primera depende a su vez de las características de la membrana (producto permeabilidad - área de superficie o KOA) y se mide en ml/minuto, y la segunda, de los gradientes de presiones hidráulicas y coloidosmóticas y de la permeabilidad hidráulica de la membrana empleada o coeficiente de ultrafiltración (KUF). El transporte difusivo o difusión expresa el movimiento de solutos siguiendo un gradiente de concentración (por ejemplo, la urea de la sangre al dializado). El transporte convectivo o convección, o simplemente ultrafiltración, expresa la cantidad de agua y solutos disueltos que pasan a través de una membrana, en este caso la membrana del dializador, provocado por un gradiente de presión (presión transmembrana)⁽²⁴⁾

1.4.1.4 HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis (HD) es una alternativa indispensable para el tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada en niños. Pese a que la mejor opción terapéutica es el trasplante renal, tan solo un 30% de los pacientes incidentes lo reciben como primera modalidad de tratamiento sustitutivo y, si bien la diálisis peritoneal, especialmente en lactantes, es la segunda opción terapéutica en España y en Europa, los datos del registro ERA-EDTA muestran que más de un 13% de los niños europeos (8,8% de los españoles) <14 años con tratamiento sustitutivo recibe tratamiento con HD hospitalaria.

El trasplante renal es la única modalidad de tratamiento sustitutivo que rehabilita totalmente al niño con enfermedad renal terminal. Tradicionalmente, la HD hospitalaria en niños y adolescentes se ha asociado, por una parte, con problemas físicos, tales como alteraciones de crecimiento, nutrición y desarrollo, alteraciones óseas y vasculares y, por otra parte, de calidad de vida: procedimientos invasivos, hospitalizaciones, separación de los padres y de su ambiente familiar, limitaciones escolares, sensación de pérdida de la independencia y de la identidad e integridad corporal, así como disminución en la participación en actividades recreativas y asunción de responsabilidades.

Las nuevas modalidades de tratamiento con HD han acabado prácticamente con los problemas físicos, mientras que tan solo la HD domiciliaria y las nuevas unidades infantiles hospitalarias con dotación social y escolar mitigan en alguna medida las de calidad de vida y sociales^(23,24)

Dentro del manejo integral del paciente con enfermedad renal crónica, la educación terapéutica proporciona a los pacientes renales crónicos en hemodiálisis una amplia base de conocimientos y habilidades para conseguir cambios de conducta, que son necesarios para adaptarse exitosamente a las nuevas situaciones generadas por la enfermedad. Fomenta la adherencia a los tratamientos y al autocuidado, y logra una mayor calidad de vida.⁽²⁵⁾

1.4.1.4.1 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA HEMODIÁLISIS PEDIÁTRICA.

El trasplante renal es el tratamiento óptimo para los niños con enfermedad renal terminal, y la diálisis es el tratamiento de mantenimiento que le permite la espera hasta recibir un órgano si sus condiciones clínico-analíticas no permiten que continúe solo con tratamiento conservador. No hay estudios comparativos que hayan apoyado de forma absoluta la elección de uno u otro método de diálisis (diálisis peritoneal o HD), ya que contribuyen a su elección múltiples factores (edad, localización geográfica, médicos, composición familiar, soporte social, cumplimiento

del tratamiento, función residual, etc.). En general, las limitaciones de la HD están relacionadas con la dificultad para la obtención de un acceso vascular o con la intolerancia a cambios rápidos del volumen plasmático, lo que es especialmente importante en lactantes o niños pequeños, que deberán ser tratados preferentemente con diálisis peritoneal ⁽²⁴⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes de población general en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) el BNP no es removido por ésta y, por tanto, mantiene el potencial de ser un indicador de sobrecarga hídrica y secundariamente disfunción ventricular izquierda. En esta población, niveles aumentados de BNP/NT-proBNP se correlacionan en forma inversa, de manera fuerte e independiente, con la fracción de eyección y se correlacionan en forma positiva con el índice de masa ventricular izquierda. Además, en estos pacientes, los niveles aumentados de BNP/NT-proBNP son predictores de eventos cardiovasculares adversos y de mortalidad general y cardiovascular. El Hospital de Especialidades Pediátricas tiene un total de 113 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, de los cuales 88 se encuentran con manejo conservador, 12 con diálisis peritoneal y 13 pacientes se encuentran en terapia de sustitución renal con Hemodiálisis; un problema real y constante con estos pacientes es el mal apego a la restricción hídrica que frecuentemente conlleva a complicaciones como la sobrecarga hídrica, para lo cual no contamos con una herramienta de medición y predicción en niños, que nos ayude a prevenir las posibles complicaciones secundarias.

2.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad clínica del BNP y pro-BNP en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis en el Hospital de Especialidades Pediátricas?

III. JUSTIFICACIÓN:

La utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético tipo B(BNP) está bien establecida para la población de pacientes con Insuficiencia Cardíaca, pero la presencia de disfunción renal agrega un nivel de complejidad a su uso como marcador en estos pacientes. Una reducción de la velocidad de filtración glomerular de 10 mL/min se asocia con un incremento de BNP de un 20% y un NT-proBNP de 38%.⁽¹⁶⁾

Realizar este estudio proporcionaría información sobre la utilidad de los péptidos como herramientas en la identificación oportuna de los pacientes que cursan con sobrecarga hídrica, favoreciendo con ello la disminución de la mortalidad y/o complicaciones en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica del Hospital de Especialidades Pediátricas.

IV. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudio

No experimental, transversal, descriptivo.

4.2 Universo de estudio

El universo de estudio se trata de 113 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en seguimiento por el área de Nefrología Pediátrica del Hospital de Especialidades Pediátricas.

4.3 Muestra.

El estudio se realizará con el tipo de muestra dirigida o no probabilística, pues estudiaremos a los pacientes que se encuentran con diagnóstico de enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva con hemodiálisis, usando como fuentes primarias de información el Sistema de Información para la Gerencia Hospitalaria del HEP y las bases de datos del laboratorio clínico. Con la indicación de la toma de la muestra previo a la sesión de hemodiálisis.

4.4 Tiempo de estudio

El estudio se llevará a cabo durante el mes de Mayo de 2023.

4.5 Lugar de estudio

Área de Hemodiálisis del Hospital de Especialidades Pediátricas.

4.6 Criterios metodológicos

A) CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluirán a todos los pacientes con:

1. Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis.
2. De cualquier sexo
3. Pacientes que se encuentren en rango de edad aceptado (recién nacidos hasta 17 años 11 meses 29 días).

B) CRITERIOS EXCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal.
2. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en tratamiento conservador.

C) CRITERIOS ELIMINACION

1. Aquellos pacientes que no acudan a la medición de los niveles de BNP y pro BNP.
2. Pacientes que hayan cumplido la mayoría de edad, antes y durante el estudio.

V. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad clínica del BNP y pro-BNP en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis en el Hospital de Especialidades Pediátricas.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 5.2.1 Determinar el tiempo de haberse realizado el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica.
- 5.2.2 Medir los niveles de BNP y pro-BNP de los pacientes y determinar su correlación con la tasa de filtración glomerular.
- 5.2.3 Mostrar las manifestaciones clínicas de sobrecarga hídrica.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
Tiempo del diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica.	Se define como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la actualidad.	Cuantitativa, dicotómica , ordinal	Menor de 3 años Mayor de 3 años
Niveles de BNP y proBNP	BNP forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central.	Cuantitativa, ordinal, politómica	BNP 35pg/dl o menor. proBNP 125pg/dl o menor.
Tasa filtración glomerular	Es un índice necesario para diagnóstico, seguimiento de pacientes con deterioro de la función renal.	Cuantitativa, ordinal, politómica	VFG < 60 mL/min
Manifestaciones clínicas de sobrecarga hídrica	Se refiere al conjunto de síntomas y/o signos que se presentan secundario a la sobrecarga hídrica.	Cualitativa , politómica, nominal	Edema agudo de pulmón Ansarca Insuficiencia cardiaca congestiva
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos.	Cualitativa, nominal,	Hipertensión Hipotensión
Peso	El peso equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Cuantitativa, nominal.	Sobrepeso, peso seco.
Creatinina sérica	La creatinina es un producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, que en condiciones normales se produce a una tasa constante desde el tejido muscular esquelético (alrededor de 2% por día de la reserva total de creatina)	Cuantitativa , ordinal, politómica	Valores por grupo etario

VII. RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo para evaluar la utilidad diagnóstica de dos biomarcadores, BNP y pro-BNP en pacientes con enfermedad renal crónica en distintos estadios de la enfermedad, incluyendo aquellos que reciben terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Se incluyeron a 13 pacientes en cumplimiento de criterios de inclusión, sin embargo 2 fueron eliminados debido a edad y falta de datos bioquímicos. Quedando nuestro universo de estudio 11 pacientes. El estudio fue realizado en el mes de mayo del 2023 en el hospital de especialidades pediátricas en pacientes con enfermedad renal crónica.

La tabla 1 muestra las características demográficas de la población de estudio, en la que la mayor proporción de pacientes se encontraba en estadio terminal de la enfermedad. Para la descripción de las características de nuestros participantes, evaluamos el tiempo de evolución de la enfermedad renal crónica, y la tasa de filtrado glomerular en cada uno de ellos, se determinó que el promedio de progresión de la enfermedad para los pacientes con enfermedad renal crónica grado 4 de KDIGO, fue de 8 a 9 años de evolución de la enfermedad. Para los 9 pacientes con enfermedad renal crónica grado 5, tienen una media de 6.6 años, y una moda de 6 años de evolución. Ver tabla 1 y 2

Tabla 1. Clasificación del Estadio KDIGO según filtrado glomerular

Filtrado glomerular ml/min/1.73m ²	Clasificación KDIGO	n	(%)
>90	1	0	-
60-89	2	0	-
30-59	3	0	-
15-29	4	2	(16.7)
<15	5	9	(75)

La tabla muestra la proporción de pacientes clasificados según la tasa de filtrado glomerular.

n: cantidad de pacientes.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Tabla 2. Características de la función renal y tiempo de evolución

ID	TFG ml/min/1.73m ²	KDIGO	TIEMPO DE DIAGNOSTICO (años)
1	18	4	8
2	3	5	16
3	8	5	2
4	8	5	6
5	4	5	2
6	5	5	3
7	10	5	14
8	7	5	3
9	8	5	6
10	17	4	9
11	11	5	8

La tabla muestra el grado de filtrado glomerular según el paciente participante, además del tiempo de evolución de la enfermedad.

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular

ID: Identificador

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Clasificación según el Filtrado glomerular

■ KDIGO IV
■ KDIGO V

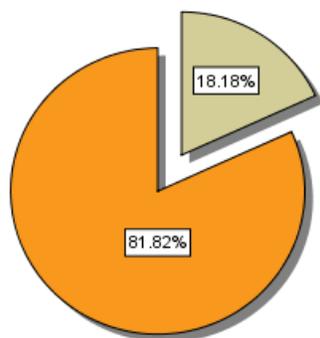


Figura 1. Gráfico de pastel para la TFG del grupo de estudio. (KDIGO 4 TFG 15 – 29 ml/min/1.73m², KDIGO 5 < 15 ml/min/1.73m²). TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Comparamos las características hemodinámicas de los pacientes antes y después de la hemodiálisis, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el peso ($p = <0.05$), porcentaje de sobrecarga ($p = <0.05$) y tensión arterial diastólica ($p = <0.05$), el resto de las variables evaluadas, en las que no se encontró significancia se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características de la población de estudio

Variable	Pre-hemodiálisis		Pos-hemodiálisis		p Valor
Peso	26.9	9.9	26.11	9.5	<0.05
Peso seco	24.6	8.7			
Porcentaje de sobrecarga	109.18	5.38	106.18	5.5	<0.05
Tensión arterial sistólica	122.45	16.34	122.18	13.9	0.83
Tensión arterial diastólica	72.73	8.2	78.09	12.1	0.05
Tensión arterial media	89.3	8.8	92.7	11.8	0.28

La tabla muestra las variables cuantitativas antes y después de una sesión de hemodiálisis. Se realizó análisis de diferencia mediante la prueba del signo de Wilcoxon.

Debido a la importancia para la estabilidad hemodinámica y complicaciones relacionadas a la hemodiálisis, evaluamos la proporción del peso de los pacientes en distintos momentos, peso seco, peso pre-hemodiálisis y peso pos-hemodiálisis, en la que observamos aumento porcentual significativo del peso en 5 pacientes y estabilidad en otros 4 pacientes (Figura 2).

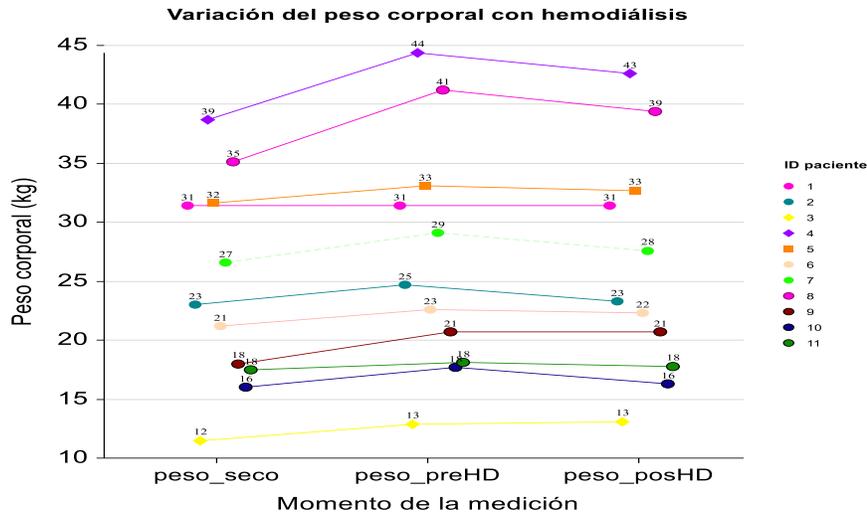


Figura 2. Comparación del peso corporal de antes y después del ciclo de hemodiálisis.

Las manifestaciones clínicas asociadas a los pacientes con sobrecarga hídrica y aumento del peso previo a la sesión de hemodiálisis incluyeron dificultad respiratoria, anasarca, cefalea, estertores y sibilancias pulmonares, sin embargo, la mayor proporción de pacientes se mostraron asintomáticos.

Evaluamos la asociación de los valores de BNP y pro-BNP con la tasa de filtrado glomerular de los pacientes del estudio, encontrando una asociación inversa moderada, sin significancia estadística, lo cual se traduce en que es posible relacionar los altos niveles de estas enzimas con los altos niveles de creatinina previo a la hemodiálisis, tabla 4, figura 3 y 4.

Tabla 4. Asociación de los valores de péptido natriurético con el filtrado glomerular

Variable	R	p valor
BNP	-0.427	0.19
pro-BNP	-0.582	0.6

Se realizó el análisis con los valores de BNP y pro-BNP con el valor de filtrado glomerular de todos los pacientes del estudio. Las variables fueron analizadas con la prueba estadística Rho Spearman. BNP: péptido natriurético de tipo B, pro- BNP: el péptido natriurético de tipo b N-terminal pro

Hemos observado que a pesar de las sesiones de hemodiálisis, los pacientes cursaron con cierto grado de sobrecarga de forma persistente aún sin presentar manifestaciones clínicas evidentes, o en algunos casos, cursando con datos y/o signos clínicos de forma aislada.

Durante el período de estudio se observó que los pacientes cursaron con niveles elevados, tanto del péptido natriurético como de la pro-hormona; del total de pacientes estudiados, el aproximadamente el 90% cursaron con un incremento del BNP en más del 200%, es decir, cursaron con más de 2 veces por encima de su valor normal, en la figura 3 observaremos que de los pacientes con los resultados alterados, el nivel más bajo de BNP fue de 129pg/dL, siendo el nivel basal de 35pg/dL; asimismo notaremos que 1 paciente obtuvo resultado de 20pg/dL, lo que nos traduce que el porcentaje de los pacientes con incremento en los niveles de BNP es bastante importante y que al complementarse con los datos clínicos, nos confirma que los pacientes con ERC en hemodiálisis persisten con sobrecarga.

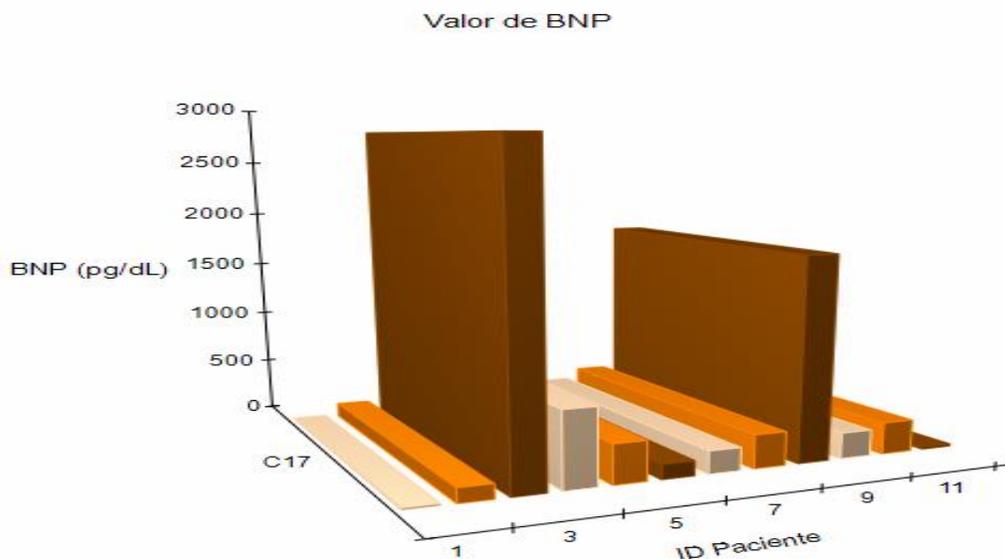


Figura 3. Grafica de barras que muestra el valor sérico de BNP por participante con enfermedad renal crónica del Hospital de Especialidades Pediátricas. ID: Identificador, BNP: péptido natriurético tipo B.

Además de analizar los niveles de BNP, nos dimos a la tarea de recabar y analizar los niveles de Pro-BNP en los pacientes con ERC en hemodiálisis, de los cuales encontramos que al igual que su hormona, BNP, los niveles de pro-BNP en los pacientes con ERC, se encuentran también incrementados, como observamos en la figura número 4.

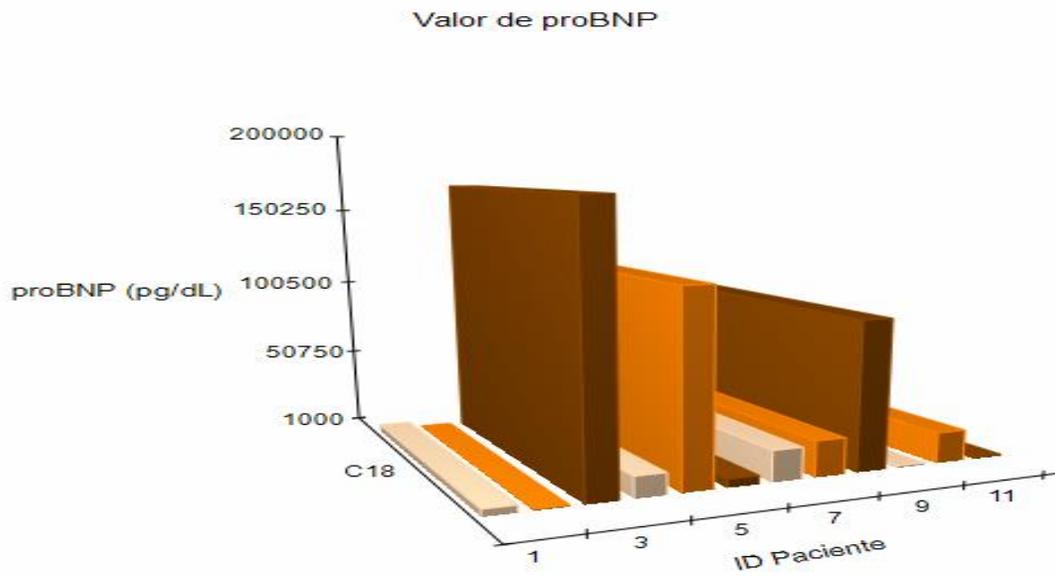


Figura 4. Gráfica de barras que muestra el valor sérico de pro-BNP en pacientes con ERC grado 5 del hospital de especialidades pediátricas durante el mes de mayo 2023. ID: Identificador, pro-BNP: péptido natriurético tipo B N-terminal pro.

En la gráfica podemos observar que los pacientes cursan con niveles sumamente elevados de esta pro-hormona, encontrando pacientes con incrementos de mínimo 10 a 15 veces su valor normal, por lo que inferimos que los pacientes con enfermedad renal crónica grado 5 en terapia sustitutiva con hemodiálisis, cursan con sobrecarga hídrica persistente, ya que al complementar todos los datos encontramos que clínicamente presentan datos de hipervolemia, pues la mayoría acuden a sesión de hemodiálisis con cifras de peso por encima de su peso seco, además de datos de hipertensión arterial y aunque la mayoría no lo presentó, hubieron pacientes que sí cursaron con edema generalizado, además de datos clínicos que hicieron sospechar en edema agudo pulmonar en fase temprana, pues cursaron con estertores crepitantes bilaterales sin signos o síntomas agregados que hicieran sospechar de un cuadro neumónico.

VIII. DISCUSIÓN

Las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica son altamente incidentes, por lo que este estudio se enfocó en evaluar la utilidad de un biomarcador ya bien descrito para falla cardíaca en otro ámbito, como lo es el BNP y proBNP. En el paciente con enfermedad renal crónica no existe suficiente información sobre si estos datos bioquímicos pueden ser de utilidad, sobre todo cuando se habla de sobrecarga hídrica. Nuestro estudio demostró que existe un tiempo razonable desde el diagnóstico de falla renal KDIGO 4 hasta el estadio terminal, sin embargo, aquellos con estadio terminal son mucho más frecuentes; al mismo tiempo, encontramos que los pacientes que cursan con grado 5 presentan un aumento del 100% del BNP y un 200% de pro-BNP respecto a sus valores basales 35 pg/dl y 125 pg/dl.

Para complementar la valoración del estado de sobrecarga hídrica se utilizaron las demás variables como cifras de presión arterial, que en el 100% de los pacientes, encontramos cursaban con hipertensión, presentando leve mejoría de las cifras tensionales posterior a la sesión de hemodiálisis; por otro lado, el peso fue una variable de suma importancia, pues encontramos que los pacientes cursaron con incremento en el peso pre y post-hemodiálisis respecto al peso seco, indicando como resultado sobrecarga hídrica de forma persistente, esto sin sobrepasar el 19% del peso, por lo que en pocas ocasiones les generó repercusión hemodinámica con manifestaciones clínicas, siendo el 27% de los pacientes quienes presentaron datos clínicos como edema generalizado, cefalea, tos productiva, estertores y sibilancias sin presentar datos de respuesta inflamatoria sistémica, sugiriendo edema agudo pulmonar en fase temprana.

Como objetivo principal fue evaluar el valor clínico del BNP y pro-BNP para los pacientes con enfermedad renal crónica encontrando una asociación inversa a la tasa de filtrado glomerular, así como una elevación muy significativa en los parámetros de laboratorio comparado a los esperados en pacientes sin falla renal.

La utilidad clínica del BNP y pro-BNP también fue estudiada por Mouche et al. 2023 (25), en su estudio, la mediana del nivel de BNP prediálisis fue de 87 ng/L y de pro-BNP de 968 ng/L, los niveles de biomarcadores cardíacos mostraron correlación positiva con la evaluación del estado de hidratación ($p = < 0.05$), el punto de corte más apropiado para el BNP previo a la diálisis para detectar sobrehidratación significativa fue de 165 ng/L (sensibilidad 0.67, especificidad 0.84), según la evaluación del estado de hidratación, solo el 32% de los pacientes con presión arterial elevada tenían sobrehidratación, mientras que en el grupo de PA normal, el 33% tenía sobrehidratación significativa. Concluyeron que la prescripción de hemodiálisis en niños no solo debe basarse en la evaluación clínica y presión arterial, sino que también debe incluir parámetros útiles adicionales. El estado de hidratación está bien validado en niños, pero tiene limitaciones en pacientes que no cooperan y su costo puede limitar su uso en algunos entornos. Los biomarcadores cardíacos especialmente BNP, están bien correlacionados con el estado de hidratación y por lo tanto, podría agregar información valiosa para el manejo individual de los pacientes.

Estimamos que el riesgo cardiovascular del paciente pediátrico en hemodiálisis podría relacionarse con el estado de sobrecarga hídrica, por lo que observamos que aquellos pacientes con datos clínicos de sobrecarga hídrica persistían con elevaciones de BNP antes y después de la terapia con hemodiálisis, nuestros resultados se equiparan a los reportados previamente en la publicación de Garoufi et al. 2022 (26) en la que se midió BNP como marcador de riesgo cardiovascular en 56 niños con ERC en prediálisis, hemodiálisis o trasplante renal y 76 controles sanos emparejados por sexo y edad. Los niveles de BNP fueron investigados en niños en hemodiálisis antes y después de la sesión encontrando valores significativamente mayores en comparación con los controles sanos. Los niños en hemodiálisis tenían niveles más altos de BNP en comparación con los pacientes con ERC de la etapa previa a la diálisis. Además, la concentración de BNP post hemodiálisis fue ligeramente mayor que la de pre-hemodiálisis, siendo la diferencia marginalmente significativa desde el punto de vista estadístico. Ellos encontraron que el BNP también tiene una correlación positiva con la TFG, la creatinina y la cistatina-c, así

como negativa con la albumina, siendo indicador de mayor riesgo cardiovascular a largo plazo.

En otro estudio realizado por Hulya et al 2020 (27) incluyeron 65 niños de los cuales 13 tenían hemodiálisis, el estado de volumen fue determinado mediante bioimpedancia y proBNP, encontraron un valor de 3.66 significativamente mayor que en pacientes sin diálisis ($p < 0.01$), la correlación simple fue con la sobrecarga de volumen y disfunción cardíaca, mientras que la correlación multivariada determinaron que las características cardíacas como el diámetro de la aurícula izquierda y la masa ventricular se relacionan independientemente con el valor de pro-BNP. Este estudio refuerza las inferencias encontradas en nuestro estudio observacional, debido a que la disfunción cardíaca crónica por hemodiálisis y la sobrecarga hídrica de estos pacientes, condiciona estados cardiovasculares importantes, por lo que la monitorización de los pacientes con pro-BNP desde forma temprana puede ser esencial para la evaluación de eventos cardiovasculares.

Un dato que debemos tomar en cuenta, es el hecho que en aquellos pacientes en los cuales se encontraron niveles más bajos de BNP y Pro-BNP, han requerido menos sesiones de hemodiálisis y se han mantenido clínicamente asintomáticos, reforzando la hipótesis y brindando una probable respuesta a nuestra pregunta de investigación.

Con base en los resultados, se demostró que si bien, la medición de los niveles séricos de BNP y Pro-BNP pueden ser de utilidad para valorar el estado de sobrecarga hídrica, es importante no dejar de lado la medición de las cifras de presión arterial, medición constante del peso pre y post-hemodiálisis y vigilancia de las manifestaciones clínicas, principalmente el edema con el que han cursado, pues es el primer dato clínico presentado, además, valorando la relación costo beneficio, debemos dar por bien entendido, que es menester la realización de la toma de los niveles séricos de forma periódica, con reporte de resultados 1 semana posterior a la toma de la muestra, lo que retrasa la lectura y análisis de los mismos.

IX. CONCLUSIONES

El estudio realizado nos ha demostrado que la medición de los niveles séricos de los péptidos es una herramienta de utilidad como marcadores de sobrecarga hídrica, la cual mejora su utilidad al ser complementada con los demás marcadores, como la medición de la presión arterial, índice de sobre carga comparativa entre peso seco, peso pre y post-hemodiálisis, además de cifras de presión arterial, brindándonos de forma integral el estado de volemia del paciente con ERC en hemodiálisis.

A pesar de que el tiempo de procesamiento de muestra y obtención de resultados es de hasta 1 semana, sigue siendo, una herramienta de utilidad por la correlación inversa con la tasa de filtración glomerular.

Una de las limitaciones para el estudio es la cantidad de la muestra de población pediátrica, debido a que es una muestra no significativa. Sin embargo, los resultados obtenidos nos brindan una pauta para la continuidad de este estudio con realización constante y periódica de la toma de niveles séricos de BNP y pro-BNP con el objetivo de reforzar los resultados y, condescendientemente, continuar respondiendo nuestra pregunta de investigación.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Saldarriaga-giraldo c, jimenez gomez ca, ramirez barrera jd, cardona gomez mc. Péptido natriurético cerebral: utilidad clínica, medicina y laboratorio 2011, volumen 17, números 3-4
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159).
3. Aspromonte N, Gulizia MM, Clerico A, Di Tano G, Emdin M, Feola M, et al. ANMCO/ELAS/SIBioC Consensus Document: Biomarkers in heart failure. *European Heart Journal, Supplement*. 2017;19.
4. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: Physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. Vol. 301, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2011.
5. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. Vol. 19, *European Journal of Heart Failure*. 2017.
6. Ma X, Chen Y, Iyer S, Reginald S, Scott C, Burnett J, et al. PLASMA AND URINARY C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AS PROGNOSTIC BIOMARKERS FOR HUMAN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11).
7. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Vol. 24, *Endocrine Reviews*. 2003.
8. Azzazy HME, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: Physiologic role and assay characteristics. Vol. 8, *Heart Failure Reviews*. 2003.
9. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal,

hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;78(5).

10. Valdebenito M, Paredes A, Baeza R, Castro P, Jalil J. Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. *Revista chilena de cardiología*. 2014;33(1).
11. Lee CYW, Burnett JC. Natriuretic peptides and therapeutic applications. Vol. 12, *Heart Failure Reviews*. 2007.
12. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. Vol. 6, *European Journal of Heart Failure*. 2004.
13. Houben AJHM, Van Der Zander K, De Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: Physiology and pharmacology. Vol. 19, *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2005.
14. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK, Robertson AD, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail*. 1998;4(1).
15. Benito MH. Utilidad clínica del NT-PRO-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis. *Nefrología*. 2005;25(6).
16. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(4).
17. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(7).

18. Williams CE, Curtis BM, Randell EW, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac biomarkers and health-related quality of life in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1(1).
19. Andino SMS, Ochoa NEL. Actualización En Insuficiencia Cardíaca: Nuevas guías terapéuticas. *Rev Med Hondur.* 2018;86.
20. Sandow SL, Tare M. C-type natriuretic peptide: a new endothelium-derived hyperpolarizing factor? *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(2).
21. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol. 3, *Kidney International Supplements.* 2013.
22. Fernández C, Melgosa M. Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;(1).
23. Egziabher TBG, Edwards S. Brenner y Rector. El riñón. Vol. 53, *Africa's potential for the ecological intensification of agriculture.* 2013.
24. Jayaraman R, Van der Voort J. Principles of management of chronic kidney disease. Vol. 20, *Paediatrics and Child Health.* 2010.
25. Amiot TC, de Jesús Soublet Quevedo A, Quevedo AAS, Baralt CDS. Uso del péptidonatriurético cerebral en el diagnóstico y respuesta terapéutica de la insuficiencia cardíaca. *Revista Estudiantil HolCien [Internet].* 2023 [citado el 12 de mayo de 2024];4(3). Disponible en: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/314>
26. Rosas-Valdez, F. U., Aguirre-Vázquez, A. F., & Agudelo-Botero, M. (2024). Cuantificación de la carga de la enfermedad renal crónica en América Latina: una epidemia invisibilizada. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 48, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2024.41>.
27. Chen C, Hsu Y-C, Chou K-W, Chang K-S, Hsu Y-H, Chiu W-H, et al. NT-proBNP point-of-care testing for predicting mortality in end-stage renal disease: A survival

analysis. *Heliyon* [Internet]. 2024;10(9):e30581. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30581>

28. Evenepoel P, Jørgensen HS, Bover J, Davenport A, Bacchetta J, Haarhaus M, et al. Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease—a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2024;39(2):341–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfad185>