



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



Valoración de la función renal en prematuros a largo plazo

GRADO EN MEDICINA

Curso académico 2018-2019

Alumna: Marta Lecuona Muñoz

Servicio de pediatría HCUV. Tutores:

- Dra. María Asunción Pino Vázquez
- Dra. Rebeca Garrote Molpeceres

ÍNDICE

1- RESUMEN	Página 1
2- INTRODUCCIÓN	Página 2
3- OBJETIVO	Página 4
4- MATERIAL Y MÉTODOS	Página 4
1. Población de estudio	
2. Recopilación de datos	
3. Consideraciones éticas	
4. Análisis estadístico	
5- RESULTADOS	Página 7
6- DISCUSIÓN	Página 13
7- CONCLUSIONES	Página 17
8- BIBLIOGRAFÍA	Página 18

RESUMEN

La prematuridad es un problema de salud de primer nivel debido a la elevada prevalencia e incidencia y a la morbimortalidad asociada. El aumento de la supervivencia de estos pacientes ha permitido conocer complicaciones generadas a largo plazo, como la enfermedad renal crónica y la hipertensión arterial (todavía no incluidas en los protocolos de manejo del prematuro). El mecanismo patogénico responsable de su aparición sería una interrupción de la nefrogénesis, que ocurre principalmente en las semanas 34-36 de gestación y se vería interrumpida en caso de prematuridad. En este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica para identificar aquellos factores de riesgo que conducen a la aparición de patologías nefrourológicas en este grupo poblacional. Posteriormente se ha elaborado un ensayo clínico de tipo descriptivo, observacional y transversal en una muestra de prematuros analizando dichos parámetros. Los resultados se han analizado de manera global, en función de la presencia de daño renal agudo perinatal y según la existencia de enfermedad renal crónica, obteniéndose conclusiones estadísticamente significativas (APGAR a los 5 minutos, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCIP, valor de la creatinina sérica...). A través de este trabajo podemos concluir que es necesario ampliar el conocimiento científico acerca de la relación entre prematuridad y patología nefrourológica mediante la realización de nuevos ensayos clínicos, para así optimizar el proceso diagnóstico y el manejo terapéutico de estos pacientes.

Palabras clave: prematuridad, nefrogénesis, enfermedad renal crónica, daño renal agudo, Cistatina C, Creatinina.

Abreviaturas: CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), CIR (crecimiento intrauterino retradado), DBP (displasia broncopulmonar), DRA (daño renal agudo), EG (Edad gestacional), ERC (enfermedad renal crónica), EPC (endothelial progenitor cells), FGe (Filtrado glomerular estimado), HIF-1 (hypoxia-induced-factor-1), HCUV (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), IMC (Índice de Masa corporal), PCR (proteína C reactiva), TA (tensión arterial), TAD (tensión arterial diastólica), TAS (tensión arterial sistólica), UCIP (UCI pediátrica), VCM (volumen corpuscular medio), VEGF (vascular endothelial growth factor),

INTRODUCCIÓN

Se considera como prematuro a todo aquel recién nacido con una edad gestacional inferior a las 37 semanas (1). Esta definición basada en la edad gestacional se estableció a partir de los datos epidemiológicos disponibles, cuando se observó que la mayor parte de patologías derivadas de la inmadurez aparecen en este grupo de pacientes (2). ***La prematuridad es un problema de interés científico creciente por diversos motivos:***

- **Elevada prevalencia e incidencia:** según la Organización Mundial de la Salud cada año nacen 15 millones de niños prematuros en el mundo, de los cuales un millón fallecen (3). La incidencia es superior en países desarrollados debido entre otras causas a la mayor edad media de las gestantes. En concreto, en España la incidencia es del 5-18% y la prevalencia es de 30.000 prematuros/año (7.5% de los partos) (4)
- **Mortalidad neonatal en nuestro medio:** es aún elevada, especialmente en el caso de los grandes prematuros. En los pretérmino con edad gestacional de 24 semanas es del 90%. Sin embargo, que cuando superan las 29-30 semanas la mortalidad es desciende al 7% y esta cifra disminuye aún más si hablamos de los prematuros moderados-tardíos, quienes presentan una supervivencia superior y por tanto mayores datos de morbilidad en la edad adulta. (5)
- **Incremento de la morbilidad:** la vulnerabilidad biológica de estos recién nacidos es un importante problema a nivel intrahospitalario. Entre las patologías específicas de esta población encontramos enfermedad de membrana hialina, síndrome de distrés respiratorio agudo, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar o retinopatía de la prematuridad (4)

Existen algunos documentos consenso que, a nivel nacional, establecen las principales directrices a la hora de realizar el seguimiento de los pacientes prematuros en base a los problemas específicos que presenta. Los aspectos que deben vigilarse en los **grandes prematuros** según la actualización realizada por la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria en 2018 incluyen crecimiento, alimentación, desarrollo motor, desarrollo neuropsicológico, problemas sensoriales, suplementos de vitaminas y minerales, vacunación y atención temprana. (6)

En el caso de los **prematuros tardíos** (nacidos entre la 34 y la 36 edad de gestación), la Asociación española de neonatología en el año 2017 realizó un protocolo según el cual se debe vigilar el desarrollo neurológico, nutrición y crecimiento, patología respiratoria, infecciones, inmunizaciones y el riesgo de muerte súbita del lactante. (7)

Respecto a la **patología nefrourológica**, en los últimos años se ha comprobado que la prematuridad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica en la edad adulta (8). Aunque existen documentos publicados por la Agencia española de Pediatría sobre las alteraciones renales en el recién nacido, no existe consenso sobre su abordaje en el caso específico del prematuro. La razón es que los daños producidos a este nivel son más sutiles que los generados en otros órganos como los pulmones o el sistema nervioso central, y por tanto sólo se han podido evidenciar recientemente, cuando la esperanza de vida de los niños prematuros ha aumentado lo suficiente (9). En el año 2014, se postuló que los pacientes monorrenos desde el nacimiento tienen una mayor predisposición a presentar durante la vida adulta hipertensión e insuficiencia renal, probablemente en relación con la hipertrofia compensadora que experimenta el riñón funcionante (10). Este descubrimiento sentó las bases para establecer la hipótesis acerca de la patogénesis del daño renal en el caso de los prematuros, cuya inmadurez condiciona una interrupción de la organogénesis y por lo tanto una reducción del número de nefronas (11). Respecto a este proceso, cabe destacar que la nefrogénesis tiene lugar principalmente entre la semana 34 y 36 de gestación, de manera que el 60% de las nefronas se forman durante el tercer trimestre. Los niños que nacen antes de completar este periodo, tendrán consecuencias morfológicas y funcionales por un **mecanismo multifactorial**:

- Por una parte, existe un ambiente inflamatorio derivado de la insuficiente adaptación al medio extrauterino. Se generan citoquinas y radicales libres de oxígeno.(9)
- Además, la disminución del oxígeno tisular incrementa el factor HIF-1 y reduce el VEGF y el EPC produciendo apoptosis.(9)

- Factores antiangiogénicos como endoglina y tirosina quinasa están elevados en los prematuros. En consecuencia, las vesículas capilares disminuyen de tamaño y se afecta la formación de los glomérulos y por tanto la función renal. (9)
- La reducción del número de nefronas genera de forma compensadora un aumento de la angiotensina II, de la presión capilar glomerular y de la tasa de filtración glomerular de cada nefrona individual (12)
- Aparece daño celular a nivel de la barrera de filtración glomerular y por lo tanto proteinuria y dislipemia. Se crea un círculo vicioso agravado por otras entidades que pueden coexistir como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus o anemia (12)
- Finalmente, la nefrogénesis puede continuar aproximadamente 40 días después del nacimiento siempre que el ambiente extrauterino sea el adecuado y la situación clínica óptima. Si este proceso se altera, por ejemplo por consumo de fármacos nefrotóxicos, aparece la llamada “oligonefropatía de la prematuridad”. (8)

OBJETIVO:

El objetivo principal de este estudio es analizar si existen manifestaciones de daño renal evolutivo en pacientes prematuros, que se puedan detectar desde la primera infancia. Estos, como se sabe, pueden estar en relación con su propia prematuridad de forma aislada o asociada a otros factores que producen un descenso de la masa nefrogénica y conduce en casos severos al desarrollo de enfermedad renal crónica

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población de Estudio:

- **Criterios de inclusión:** La muestra seleccionada corresponde a pacientes prematuros (edad gestacional <37 semanas) nacidos en el HCUV entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015. Los padres o tutores deben haber autorizado el estudio y firmado un documento de consentimiento informado previamente (**Anexo I**).
- **Criterios de exclusión:** Los pacientes con ≥ 37 semanas de edad gestacional o de < 37 semanas de edad gestacional cuyos padres o tutores no accedan a realizar el estudio.

2. Recopilación de Datos:

Obtención de la base de datos inicial: A través del programa NEOSOFT® (base de datos de Neonatología a nivel nacional) hemos tenido acceso a los nombres y edad gestacional de los pacientes que cumplían las características de inclusión en el estudio.

Posteriormente en la aplicación “Gestión de Historias clínicas” de SaCyL (Sanidad Pública de Castilla y León) se accedió al número de teléfono de cada uno de los pacientes para poder contactar con los mismos. En el año 2015 se produjeron en el HCUV 1278 nacimientos, de los cuales 55 (4.3%) tuvieron lugar de manera prematura. Finalmente, de los 55 pacientes con los que se contactó, 30 accedieron a participar en el estudio (54.5%).

Una vez obtenido el consentimiento oral por vía telefónica, se solicitó una dirección de e-mail para enviar una **Carta de presentación** con más información sobre el estudio. Además, elaboramos una **Encuesta inicial** que recoge aquellos datos acerca de la historia pediátrica y obstétrica que, según la literatura científica actual, podrían ser factores de riesgo para desarrollo de patología renal y que no estaban disponibles en la Historia Clínica Electrónica. El cuestionario se envió a través de Google Docs® a las mismas direcciones de correo que facilitaron los padres y tutores de los participantes.

A continuación, se organizó a los participantes en grupos de entre 5 y 10 pacientes en función de la disponibilidad del personal hospitalario, para que acudiesen al HCUV en horario de tarde a completar el estudio en los días acordados. En el área de pediatría, esperaba a los pacientes un equipo formado por personal médico de Cuidados intensivos pediátricos, Nefrourología pediátrica, Pediatría general, Cirugía pediátrica y Enfermería pediátrica.

Inicialmente los pacientes junto con sus tutores, eran recibidos en consultas externas de Nefrourología Pediátrica. Allí se presentaba al equipo y se recababa el **Consentimiento informado por escrito**, aportando una copia para el interesado y otra para los investigadores. A continuación, pasaban a través de diferentes estaciones donde los distintos profesionales realizaban las exploraciones pertinentes.

Este circuito consta de 5 secciones que, según la evidencia científica del momento, resultan de interés en el estudio de los pacientes pediátricos con factores de riesgo para el desarrollo de patología renal a largo plazo. Se han elegido aquellos parámetros con una disponibilidad suficiente, que garanticen la seguridad de los participantes y aporten información de interés para la investigación

- 1- **Historia clínica pediátrica y obstétrica:** complementaria a la encuesta inicial realizada a través de Google Docs®. Los pacientes debían acudir con la Cartilla de vacunación infantil para comprobar si había recibido vacunas financiadas y/o no financiadas y aportar las Curvas de crecimiento elaboradas por su pediatra para descartar alteraciones en el desarrollo pondero-estatural.

2- **Exploración física:**

- Se realizó a todos los pacientes una exploración física sistemática y completa, incluyendo una inspección general y por aparatos.
- Posteriormente se llevaba a cabo una exploración dirigida, buscando signos y síntomas de patología nefrourológica.
- A continuación, se determinaba el peso y la talla del paciente, y el percentil correspondiente a cada uno de los parámetros de acuerdo a la edad y el sexo, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (Curvas de Carrascosa, 2010) (13)
- Finalmente, se realizaron dos determinaciones de tensión arterial, separadas entre sí un mínimo de 10 minutos.

3- **Sistemático de sangre:** las muestras fueron extraídas por el personal de enfermería pediátrica y procesadas por los laboratorios de urgencias y central del HCUV, excepto la cistatina C plasmática, que se envió a un laboratorio externo de referencia. Se realizó un hemograma, una gasometría venosa y un perfil pediátrico (urea, glucosa, creatinina, urato, triglicéridos, colesterol, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, hierro, sodio, potasio y cloro). Además, solicitamos HDL-colesterol, LDL-colesterol, PCR, 25-OH-vitamina D y cistatina C plasmática por su interés en el estudio de la patología nefrourológica de forma específica.

4- **Sistemático de orina:** las muestras fueron recogidas en el HCUV por el personal de enfermería, conservadas adecuadamente en el Hospital de Día Pediátrico y procesadas a la mañana siguiente por el laboratorio central. Se realizó un sistemático de orina, un análisis de urea, creatinina, proteínas totales, sodio y potasio, osmolaridad de la orina y cociente proteínas/creatinina.

5- **Ecografía nefrourológica:** se analizaron el tamaño, morfología y localización renal incluyendo parámetros como el espesor cortical (factor pronóstico de insuficiencia renal), medida de los ejes longitudinal y transversal renales, diámetro antero-posterior de la pelvis renal, trayecto ureteral con presencia/ausencia de alteraciones morfológicas en su trayecto, espesor de la pared vesical y morfología de la misma.

Una vez se obtuvieron los resultados, se informó a los participantes de los mismos y en los casos en los que se estimó necesario se derivó a los pacientes a la consulta de Nefrourología pediátrica para completar el estudio

3. Consideraciones Éticas:

El desarrollo de este proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Seúl y Fortaleza) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones. (14)

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato del paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) (15) así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes) y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica(16) El estudio contó con la autorización del Comité Ético de Investigación (**Código 19-1377**) y de la Dirección General del centro (**Anexo II**)

4. Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp. 2010). Las variables categóricas se describen en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). De las variables cuantitativas se expresan la media y el intervalo de confianza al 95%. La comparación de variables se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y mediante el test de la Chi cuadrado para la comparación de proporciones (utilizando el Test exacto de Fisher en los casos en que la n de un grupo es < 5). Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando obtuvimos $p < 0,05$.

RESULTADOS

Variables cualitativas:

- **Antecedentes personales prenatales:** tipo de gestación, diagnóstico de CIR, terapia corticoidea prenatal para facilitar la maduración pulmonar. Obtenidos a través de la historia clínica de Neonatología.
- **Antecedentes personales neonatales:** sexo, gemelaridad, necesidad de reanimación, necesidad de adrenalina, uso de bolsa o mascarilla respiratoria, empleo de esteroides por displasia broncopulmonar, necesidad de surfactante, uso de antibióticos, uso de prostaglandina E1, presencia de cardiopatía congénita y tipo de cardiopatía. Obtenido a través de la historia clínica de los pacientes.
- **Antecedente personales:** factores de riesgo para desarrollo de enfermedad renal crónica, CAKUT y antecedentes de infección del tracto urinario. Obtenido a través del cuestionario inicial realizado por los pacientes.

Variables cuantitativas:

- **Antecedentes personales neonatales:** edad gestacional, peso de la placenta, APGAR al minuto de vida, APGAR a los 5 minutos de vida, pH de la arteria umbilical, días de estancia hospitalaria, días en UCIP, tipo de antibiótico intravenoso empleado en el periodo neonatal, peso al nacimiento, talla al nacimiento, perímetro craneal al nacimiento e índice ponderal. Obtenido a través de las historia clínica de Neonatología y Ginecología.
- **Antecedentes personales:** edad actual en meses y en años, talla actual, peso actual, IMC actual. Obtenido a través del registro realizado por el personal de enfermería.
- **Sistemático de sangre actual:** filtrado glomerular de creatinina plasmática calculado mediante la fórmula de Schwartz de 2009, filtrado glomerular de cistatina C calculado mediante la fórmula de Pottel de 2017, creatinina, cistatina C, hemoglobina, hematocrito, VCM, plaquetas, pH venoso, bicarbonato, pCO₂, exceso de bases, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol total, hierro, ferritina, transferrina, PCR, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, 25-OH-vitamina D osmolaridad plasmática. Obtenidos a través de la extracción y procesamiento de las muestras necesarias.
- **Sistemático de orina actual:** pH y densidad urinarios, alteraciones del sedimento, osmolaridad urinaria, creatinina en orina, proteínas en orina, cociente proteínas/creatinina y albuminuria. Obtenidos a través de la extracción y procesamiento de las muestras necesarias.

- Exploración física actual: hallazgos exploratorios. La exploración fue realizada por un médico especialista en Pediatría.
- TA sistólica y TA diastólica: se realizaron dos determinaciones separadas entre sí un mínimo de 10 minutos y previas a la extracción sanguínea para evitar alteraciones en el resultado. El valor final corresponde a la media aritmética de ambas medidas.
- Ecografía nefrourológica: tamaño renal derecho, espesor cortical derecho, tamaño renal izquierdo, espesor cortical izquierdo, espesor de la pared vesical. Realizada por un médico especialista en Nefrourología pediátrica.
- Antecedentes maternos: enfermedades, edad de la madre en el embarazo, peso pregestacional y peso máximo alcanzado durante la gestación, antecedente de consumo de anticonceptivos, tabaquismo y consumo de alcohol durante el embarazo y de fármacos empleados durante la gestación. Obtenido a través del cuestionario inicial realizado.
- Antecedentes familiares: enfermedades nefrourológicas. Obtenido a través del cuestionario inicial realizado.

Se ha realizado primero un análisis global de todas las variables, posteriormente en función de presencia o no de daño renal agudo perinatal y finalmente según la existencia o no de enfermedad renal crónica en el momento actual.

Análisis global de las variables

En el **Anexo III** se exponen diversas tablas con todas las variables estudiadas. En el caso de las variables cuantitativas se ha recogido media, error estándar de la media, mediana, moda, desviación, varianza, rango, valor mínimo, valor máximo y percentiles (p5, p10, p25, p50, p75, p90 y p95). Para las variables cualitativas, se han realizado diversas tablas que muestran el valor absoluto y porcentaje para cada categoría.

Análisis según la presencia de daño renal agudo (DRA)

A pesar de que la muestra no es muy extensa, se ha considerado oportuno realizar este análisis para comprobar si existen diferencias significativas entre el grupo con daño renal agudo (DRA) perinatal y el que no lo presentaba.

- N = 6 pacientes con daño renal agudo perinatal
- N = 24 sin daño renal agudo perinatal

	DRA perinatal (n = 6)	No DRA perinatal (n = 24)	p-valor
Demográficos y Perinatales			
Edad gestacional (semanas) (media ± DE)	32,35 (± 4,09)	33,65 (± 2,58)	0,377
Gestación por Técnicas de reproducción asistida, n (%)	3 (50%)	7 (29,17%)	0,372 ^a
Peso al nacimiento (gr) (media ± DE)	1537,5 (± 565,28)	2037,88 (± 652,65)	0,097
Índice ponderal al nacimiento (Kg/m3) (media ± DE)	1,97 (± 0,2)	2,19 (± 0,35)	0,16
Peso placentario (gr) (media ± DE)	590,83 (± 290,63)	671,25 (± 254,49)	0,506
Retraso de crecimiento intrauterino, n (%)	2 (33,33%)	6 (25%)	0,645 ^a
Talla al nacimiento (cm) (media ± DE)	42,08 (± 4,71)	44,94 (± 3,51)	0,107
Sexo (masculino), n (%)	3 (50%)	12 (50%)	1 ^a
APGAR al minuto (media ± DE)	7 (± 2)	7,58 (± 1,47)	0,425
APGAR a los 5 minutos (media ± DE)	7,5 (± 2,07)	9,04 (± 0,91)	0,009
pH arterial umbilical (media ± DE)	7,27 (± 0,09)	7,33 (± 0,15)	0,324
Edad de la madre en el momento del parto (años) (media ± DE)	40 (± 3,54)	32,58 (± 6,85)	0,027
Diabetes mellitus materna, n (%)	2 (33,33%)	6 (25%)	0,645 ^a
Comorbilidades			
Necesidad de drogas vasoactivas, n (%)	1 (16,67%)	0	0,2 ^a
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	3 (50%)	0	0,005^a
Persistencia del ductus arterioso, n (%)	1 (16,67%)	2 (8,33%)	0,501 ^a
Exposición a fármacos nefrotóxicos			
Tratamiento con aminoglucósidos ≥ 6d, n (%)	5 (83,33%)	7 (29,17%)	0,026^a
Otros tratamientos nefrotóxicos ≥ 6d, n (%)	6 (100%)	8 (50%)	0,155
Administración de corticosteroides, n (%)	4 (66,67%)	11 (45,83%)	0,651 ^a
Tiempo de hospitalización			
Días de estancia hospitalaria global, n (%)	42,67 (± 42,19)	17,5 (± 18,97)	0,034
Días de estancia en UCIP, n (%)	31,83 (± 48,35)	4,71 (± 12,16)	0,016
Valores analíticos actuales de estudio más relevantes			
Creatinina plasmática (mg/dl) (media ± DE)	0,6 (± 0,5)	0,39 (± 0,1)	0,05
FGe Creatinina (ml/min/1.73m2) (media ± DE)	97,4 (± 47,42)	108,44 (± 23,98)	0,42
Cistatina C plasmática (ng/l) (media ± DE)	1,22 (± 1,2)	0,74 (± 0,09)	0,048
FGe Cistatina C (ml/min/1.73m2) (media ± DE)	107,79 (± 42,58)	120,77 (± 15,54)	0,223
Cociente Proteína/Creatinina en orina patológico (cifras > 2) (media ± DE)	1,37 (± 3)	0,18 (± 0,1)	0,049
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg) (media ± DE)	660 (± 365,16)	770,83 (± 288,67)	0,431
Alteración capacidad concentración urinaria, n (%)	1 (16,67%)	1 (4,17%)	0,589
Valores de Tensión arterial media actuales			
Tensión arterial sistólica (mmHg) (media ± DE)	104,5 (± 11,13)	98,17 (± 6,86)	0,086
Tensión arterial diastólica (mmHg) (media ± DE)	65,75 (± 5,64)	62,47 (± 5,77)	0,221
Estudio ecográfico morfológico renal			
Diagnóstico de CAKUT, n (%)	0 (0%)	2 (8,33%)	1 ^a
Tamaño renal derecho (cm) (media ± DE)	5,98 (± 1,37)	6,19 (± 0,85)	0,637
Tamaño renal izquierdo (cm) (media ± DE)	5,56 (± 1,25)	6,38 (± 0,86)	0,065
Espesor cortical derecho (cm) (media ± DE)	0,4 (± 0,12)	0,47 (± 0,05)	0,055
Espesor cortical izquierdo (cm) (media ± DE)	0,44 (± 0,14)	0,49 (± 0,07)	0,256
Espesor pared vesical (cm) (media ± DE)	0,37 (± 0,09)	0,36 (± 0,05)	0,773
Desarrollo de Enfermedad renal crónica en el momento actual			
Edad actual (años) (media ± DE)	3,57 (± 0,57)	3,56 (± 0,66)	0,984
Diagnóstico de Enfermedad renal crónica, n (%)	1 (16,67%)	0	0,2 ^a

Tabla 1: Comparación de las principales variables en función del diagnóstico de Daño renal agudo en periodo neonatal. Las variables cuantitativas se expresan como la media (± desviación estándar), las cualitativas como n (%). En la comparación de las medias se utiliza la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes (variables continuas) y Chi-cuadrado (variables cualitativas). En el caso de las variables cualitativas en las que alguno de los grupos tenga menos de 5 casos se utiliza el ^aTest comparativo mediante Test exacto de Fisher.

Los datos estadísticamente significativos ($p < 0.05$) al comparar los grupos de pacientes con daño renal agudo y sin daño renal agudo son: APGAR a los 5 minutos de vida ($p = 0.009$), edad de la madre en el momento del parto ($p = 0.027$), necesidad de ventilación mecánica ($p = 0.005$), tratamiento con aminoglucósidos durante un tiempo igual o mayor de seis días ($p = 0.026$), días de estancia hospitalaria global ($p = 0.034$), días de estancia en UCIP ($p = 0.016$), creatinina plasmática ($p = 0.05$), FGe de cistatina ($p = 0.048$) y cociente proteína/creatinina en orina patológico ($p = 0.049$), El FGe creatinina ($p = 0.42$), es dudosamente significativo. El resto de variables analizadas no resultaron estadísticamente significativas probablemente debido a la limitación del tamaño muestral.

Cabe destacar que los pacientes con antecedente de DRA tienen una edad gestacional media inferior al otro grupo: $(32,35 (\pm 4,09))$ y $(33,65 (\pm 2,58))$ respectivamente, y también menor peso al nacimiento: $1537,5 (\pm 565,28)$ en el grupo de DRA y $2037,88 (\pm 652,65)$ en el grupo que no presenta DRA. Respecto a la edad materna, la edad media fue de $40 (\pm 3.54)$ en el grupo con DRA mientras que en el que no presentaba DRA era de $32.58 (\pm 6.85)$. También llama la atención que mientras que el 50% de los pacientes con DRA precisaron ventilación mecánica, ninguno de los participantes del grupo no DRA ha requerido esa medida. Como se comentará posteriormente en el apartado *Discusión*, los cuatro factores citados son considerados como noxas que alteran el desarrollo renal por distintos estudios.

Por otra parte, mientras que en la literatura científica (tal y como se detalla posteriormente en el apartado *Discusión*) se relaciona el uso de técnicas de reproducción asistida con la aparición de alteraciones renales, en nuestro estudio no encontramos relación estadísticamente significativa.

Análisis según la presencia de Enfermedad renal crónica

Es evidente la limitación a la hora de interpretar estos resultados debido a que sólo uno de los pacientes de la muestra presentaba ERC, pero sin embargo debido a las implicaciones que, según la literatura científica tiene esta patología, se ha decidido realizar este análisis estadístico.

- N = 1 pacientes con enfermedad renal crónica
- N = 29 pacientes con función glomerular normal

	ERC (n = 1)	NO ERC (n = 29)	p-valor
Demográficos y Perinatales			
Edad gestacional (semanas) (media ± DE)	25,42 (± 0)	33,66 (± 2,53)	0,003
Gestación por Técnicas de reproducción asistida, n (%)	0 (0%)	10 (34,48%)	1 ^a
Peso al nacimiento (gr) (media ± DE)	700 (± 0)	1980,48 (± 627,11)	0,054
Índice ponderal al nacimiento (Kg/m ³) (media ± DE)	1,78 (± 0)	2,16 (± 0,33)	0,273
Peso placentario (gr) (media ± DE)	260 (± 0)	668,79 (± 252,24)	0,122
Retraso de crecimiento intrauterino, n (%)	1 (100%)	8 (27,59%)	0,3 ^a
Talla al nacimiento (cm) (media ± DE)	34 (± 0)	44,72 (± 3,39)	0,004
Sexo (masculino), n (%)	1 (100%)	14 (48,28%)	1 ^a
APGAR al minuto (media ± DE)	5 (± 0)	7,55 (± 1,53)	0,111
APGAR a los 5 minutos (media ± DE)	5 (± 0)	8,86 (± 1,16)	0,003
pH arteria umbilical (media ± DE)	7,15 (± 0)	7,32 (± 0,14)	0,231
Edad de la madre en el momento del parto (años) (media ± DE)	39 (± 0)	33,68 (± 7,02)	0,463
Diabetes mellitus materna, n (%)	1 (100%)	7 (24,14%)	0,267 ^a
Comorbilidades			
Necesidad de drogas vasoactivas, n (%)	1 (100%)	29 (100%)	0,033^a
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	1 (100%)	2 (6,9%)	0,1 ^a
Persistencia del ductus arterioso, n (%)	1 (100%)	2 (6,9%)	1 ^a
Exposición a fármacos nefrotóxicos			
Tratamiento con aminoglucósidos ≥ 6d, n (%)	1 (100%)	11 (37,93%)	0,4 ^a
Otros tratamientos nefrotóxicos ≥ 6d, n (%)	1(100%)	21 (72,41%)	1 ^a
Administración de corticosteroides, n (%)	1 (100%)	14 (48,28%)	1 ^a
Tiempo de hospitalización			
Días de estancia hospitalaria global, n (%)	145 (± 0)	19,21 (± 19,45)	0,000
Días de estancia en UCIP, n (%)	119 (± 0)	6,38 (± 15,07)	0,000
Valores analíticos actuales de estudio más relevantes			
Creatinina plasmática (mg/dl) (media ± DE)	1,6 (± 0)	0,39 (± 0,1)	0,000
FGe Creatinina (ml/min/1.73m ²) (media ± DE)	20,65 (± 0)	109,19 (± 24,98)	0,000
Cistatina C plasmática (ng/l) (media ± DE)	3,78 (± 0)	0,74 (± 0,08)	0,000
FGe Cistatina C (ml/min/1.73m ²) (media ± DE)	23,91 (± 0)	121,42 (± 14,92)	0,000
Cociente Proteína/Creatinina en orina patológico (cifras > 2) (media ± DE)	7,5 (± 0)	0,17 (± 0,095)	0,000
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	98 (± 0)	771,1 (± 280,58)	0,026
Alteración capacidad concentración urinaria, n (%)	1 (100%)	1 (3,45%)	0,215 ^a
Valores de Tensión arterial media actuales			
Tensión arterial sistólica (mmHg) (media ± DE)	117 (± 0)	98,83 (± 7,5)	0,024
Tensión arterial diastólica (mmHg) (media ± DE)	74 (± 0)	62,75 (± 5,52)	0,055
Estudio ecográfico morfológico renal			
Diagnóstico de CAKUT, n (%)	0 (0%)	2 (6,9%)	1 ^a
Tamaño renal derecho (cm) (media ± DE)	3,34 (± 0)	6,25 (± 0,81)	0,001
Tamaño renal izquierdo (cm) (media ± DE)	3,69 (± 0)	6,31 (± 0,88)	0,007
Espesor cortical derecho (cm) (media ± DE)	0,2 (± 0)	0,46 (± 0,06)	0,000
Espesor cortical izquierdo (cm) (media ± DE)	0,2 (± 0)	0,49 (± 0,07)	0,001
Espesor pared vesical (cm) (media ± DE)	0,24 (± 0)	0,37 (± 0,05)	0,03
Antecedente de Daño renal agudo perinatal			
Edad actual (años) (media ± DE)	3,5 (± 0)	3,57 (± 0,64)	0,918
Diagnóstico de Daño renal agudo perinatal, n (%)	1 (100%)	5 (26,32%)	0,2 ^a

Tabla 2: Comparación de las principales variables en función del diagnóstico actual de Enfermedad renal crónica. Las variables cuantitativas se expresan como la media (± desviación estándar), las cualitativas como n (%). En la comparación de las medias se utiliza la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes (variables continuas) y Chi-cuadrado (variables cualitativas). En el caso de las variables cualitativas en las que alguno de los grupos tenga menos de 5 casos se utiliza el ^aTest comparativo mediante Test exacto de Fisher

Los datos estadísticamente significativos ($p < 0.05$) al comparar los grupos de pacientes con enfermedad renal crónica y sin enfermedad renal crónica son: edad gestacional ($p = 0.003$), talla al nacimiento ($p = 0.004$), APGAR a los 5 minutos de vida ($p = 0.003$), necesidad de drogas vasoactivas ($p = 0.033$), días de estancia hospitalaria ($p = 0.000$), días de estancia en UCIP ($p = 0.000$), creatinina plasmática ($p = 0.000$), FGe de creatinina ($p = 0.000$), cistatina C plasmática ($p = 0.000$), FGe de cistatina C ($p = 0.000$), cociente de proteínas/creatinina en orina ($p = 0.000$), osmolaridad urinaria ($p = 0.026$), tensión arterial sistólica ($p = 0.024$), tamaño renal derecho ($p = 0.001$), tamaño renal izquierdo ($p = 0.007$), espesor cortical derecho ($p = 0.000$), espesor cortical izquierdo ($p = 0.001$) y espesor de la pared vesical ($p = 0.03$).

El paciente con ERC presenta una edad gestacional bastante inferior al otro grupo 25,42 (± 0) respecto a 33.66 (± 2.53), y un peso al nacimiento también reducido: 700 (± 0) en comparación con 1980.48 (± 627.11). Ambos datos hablan a favor de la inmadurez funcional que presenta y que explicaría las alteraciones encontradas en el resto de exploraciones como el aumento de creatinina y cistatina plasmática, y la reducción del filtrado glomerular entre otras. La alteración de la nefrogénesis también tiene manifestaciones morfológicas, evidenciables en los datos obtenidos por ecografía nefrourológica: el tamaño renal y el espesor cortical presentan valores bastante inferiores en el caso del paciente con ERC si lo comparamos con los pacientes sin ERC.

DISCUSIÓN

La literatura científica reconoce la relación entre la prematuridad y la alteración de la nefrogénesis, pero además identifica otras noxas como factores de riesgo, que han sido analizadas también en este ensayo clínico:

- Algunos investigadores relacionan el daño renal de estos pacientes con el **bajo peso al nacimiento**: este parámetro estaría en relación directa con el número de nefronas del paciente (17)
- **Factores maternos** también pueden influir: edad, nutrición, estrés, consumo de tabaco o alcohol, preeclampsia, diabetes gestacional, infecciones durante el embarazo y desórdenes placentarios (18)
- El consumo de **corticoides** según la Agencia española de pediatría aumenta la reabsorción de HCO_3 , reduce la reabsorción de fosfato y condiciona un menor número de nefronas (19)

- El empleo de **técnicas de reproducción asistida** además de aumentar *per sé* el riesgo de gestaciones múltiples y por tanto de prematuridad, implica efectos epigenéticos no bien conocidos por el momento. Los genes son seleccionados a través de periodos críticos para permitir la adaptación del organismo al entorno y una exposición más temprana al ambiente extrauterino en el caso de los pretérmino podría alterar nefrogénesis. (9)
- Aquellos prematuros que presentan un **excesivo “Catch-up” postnatal** además de presentar riesgo de obesidad, pueden sufrir un deterioro de la función renal (20)
- La **restricción del crecimiento intrauterino**, asociada frecuentemente por a insuficiencia placentaria, genera una redistribución vascular y en consecuencia provocaría daños renales (9)
- Los recién nacidos prematuros son más vulnerables al **daño renal agudo**, que también deteriora la función de dicho órgano. Tanto es así que más del 80% de los casos de daño renal agudo en la infancia suceden en este grupo poblacional (21)

Después de conocer la asociación entre prematuridad y daño renal, y la presencia de otros factores de riesgos que intervienen en el proceso, el nuevo objetivo es determinar qué parámetros permiten identificar, durante los primeros años de vida, a los pacientes con riesgo de enfermedad renal a largo plazo. Algunos ejemplos de estas variables presentes en otros estudios son:

- **Creatinina:** es el parámetro que se ha empleado tradicionalmente para el estudio de la función renal, pero sin embargo depende de la masa muscular, lo que limita su valoración en el caso de los prematuros (21).
- **Cistatina C:** se trata de una proteína de bajo peso molecular independiente de la masa muscular, puesto que se metaboliza totalmente en el túbulo renal. Se ha propuesto como un marcador útil en la evaluación de la función en prematuros. (21).
- **Peso de la placenta:** condiciona la perfusión tisular del feto y su peso se correlaciona con la edad gestacional (22).
- **Índice ponderal (índice de Rohrer):** parece ser más sensible que el peso al nacimiento para identificar riesgos neonatales de morbilidad relacionados con alteraciones del crecimiento intrauterino (23).
- **Filtrado glomerular de creatinina plasmática calculado mediante la fórmula de Schwartz de 2009:** se calcula como el producto de una constante k y el cociente entre altura (en cm) y creatinina plasmática (en mg/dl) (24):

$$\text{FGe Creatinina} = k \times \frac{\text{altura}}{\text{creatinina plasmática}} \text{ donde } k = 0.33$$

- **Filtrado glomerular de cistatina plasmática calculado mediante la fórmula de Pottel de 2017:** específica para la población pediátrica. Se calcula como el producto de 107.3 y el valor de la cistatina c plasmática (en mg/dl) dividida por 0.82.(25)

$$FGc \text{ Cistatina} = 107.3 \times \left(\frac{\text{Cistatina plasmática}}{0.82} \right)$$

En este proyecto de investigación se ha realizado un **estudio observacional analítico**. Algunas variables se recogieron de manera retrospectiva a través de la historia clínica electrónica, mientras que otras se obtuvieron mediante las exploraciones complementarias realizadas en el momento presente.

Respecto a los **participantes** del estudio, se han escogido pacientes con más de dos años de edad para asegurar de este modo que la nefrogénesis y el crecimiento renal han concluido en el momento del análisis. Puesto que se trata de una población muy específica (niños con antecedentes de prematuridad nacidos en el año 2015), la muestra no es muy extensa pese al elevado porcentaje de participación (54.5%). Sin embargo, se ha intentado que la distribución de aquellas variables que pueden interferir con los resultados sea lo más adecuada posible. Por ello el sexo de los participantes y el porcentaje de niños con una edad gestacional inferior a 34 semanas, es aproximadamente del 50%. Con esta misma finalidad, se han incluido en el estudio preferentemente a parejas de gemelos (53.3% de los participantes).

Cabe destacar que, en nuestra muestra, uno de los pacientes fue diagnosticado de **enfermedad renal crónica** y está pendiente de iniciar tratamiento con diálisis peritoneal. La indicación de trasplante en su caso es dudosa debido a que padece alteraciones severas del desarrollo psicomotor en el contexto de un síndrome polimalformativo. El paciente con esta sintomatología es el de menor edad gestacional de la muestra (25 semanas), lo que refuerza la idea de que la prematuridad influye negativamente en el desarrollo renal, y además en él confluyen otros factores de riesgo relacionados con la propia prematuridad y que también se han señalado en este trabajo (ventilación mecánica, aminoglucósidos,...). Por otra parte, en el caso de este participante en concreto, las exploraciones se llevaron a cabo mientras estaba recibiendo tratamiento con bicarbonato y hemodiálisis, que por razones éticas y médicas no debían suspenderse. A pesar de estar recibiendo tratamiento, en los análisis efectuados se constata un filtrado glomerular muy bajo con importante alteración del sistemático de orina, siendo clasificado según las guías KDIGO 2012 de enfermedad renal crónica en el estadio G4A3 (26)

Además, durante la realización de esta investigación se ha descubierto que uno de los pacientes presenta una **alteración severa de la capacidad de concentración de la orina y además proteinuria leve**. Se ha contactado con los padres de nuevo para informar acerca del resultado, y se realizarán nuevas exploraciones para tratar de confirmar el diagnóstico y de iniciar tratamiento si así lo precisa.

Finalmente, un total de siete pacientes presentan una **alteración de la osmolaridad urinaria** (resultado inferior a 800 mOsmg/Kg), lo cual constituye uno de los signos iniciales en el desarrollo de enfermedad renal crónica. Sin embargo presentan un filtrado glomerular estimado por creatinina y cistatina C normal. Se ha decidido repetir el sistemático de orina para confirmar el resultado y en caso de ser patológico, iniciar seguimiento en consultas externas de Nefrourología pediátrica para ampliar el estudio e iniciar tratamiento si fuera oportuno.

Respecto a los datos obtenidos al comparar los grupos en función de la ausencia o presencia de **daño renal agudo**, otras investigaciones realizadas previamente ya establecen la aparición de esta entidad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica. En el artículo Acute Kidney Injury in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants ((27) se expone un estudio de casos y controles en el cual se divide a los participantes en función de la existencia de este antecedente (n=70) o su ausencia (n=149). Las variables recogidas por los investigadores son similares a las presentes en este trabajo, y entre sus conclusiones destacan la asociación de fallo renal agudo y prematuridad (especialmente cuando la edad gestacional es inferior a 29 semanas, donde aparecen el 60% de sus casos). Estos investigadores al igual que nosotros, también reconocen las limitaciones del uso de creatinina en los pacientes prematuros (aunque lo consideran como el parámetro estándar por su extensión en la práctica clínica). Además, encuentran como estadísticamente significativos algunas variables comunes a las nuestras: APGAR disminuido al nacimiento, necesidad de agentes vasoactivos, ventilación mecánica prolongada y exposición a antibióticos nefrotóxicos. Sin embargo la potencia estadística obtenida en su trabajo es superior a la nuestra debido al mayor tamaño muestral.

Por otra parte, múltiples estudios a los que se ha hecho referencia a lo largo de este trabajo han establecido (al igual que nuestra investigación) que la prematuridad es un factor predisponente al desarrollo de patologías nefrourológicas. Sin embargo, la **edad gestacional** por debajo de la cual el riesgo se incrementa de forma notable es un tema aún controvertido. Según el artículo "Assesment of Kidney function in preterm infants: lifelong implications" (28) por debajo de la semana 36 de gestación, la nefrogénesis es

un proceso todavía activo y por lo tanto su interrupción produce una disminución del número de nefronas que altera la función de dicho órgano. Sin embargo, en el estudio “Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study” (29) se considera que el riesgo es mucho mayor en los prematuros extremos (edad gestacional < 28 semanas), que tendrían tres veces más probabilidad de padecer enfermedad renal crónica a largo plazo que los recién nacidos a término. En nuestro estudio el tamaño muestral es insuficiente para establecer una hipótesis acerca de la edad gestacional considerada como límite para asociar alteraciones renales. Puesto que se trata de una cuestión verdaderamente trascendente, consideramos necesario ampliar el número de participantes de la investigación y así obtener conclusiones al respecto.

Donde sí existe consenso por parte de la comunidad científica (y también con los resultados de nuestro ensayo), es en el reconocimiento de la prematuridad como sólo uno de los múltiples **factores de riesgo** a los que están expuestos estos recién nacidos. El empleo de corticoides y otros fármacos nefrotóxicos, el excesivo Catch-up, el daño renal agudo y todas las noxas expuestas a lo largo de este trabajo tienen también un papel en las alteraciones en la nefrogénesis que padecen estos pacientes. En el futuro abordaje sanitario de estos pacientes, será imprescindible la valoración del balance riesgo/beneficio a la hora de aplicar determinadas medidas diagnósticas y terapéuticas

CONCLUSIONES

Puesto que la literatura científica ya considera la prematuridad como factor de riesgo para el desarrollo de patologías nefrourológicas, en los Protocolos establecidos por la Asociación española de neonatología deberían incluirse directrices para la detección y seguimiento de estas enfermedades, aplicables en Atención primaria y también en el servicio hospitalario de Neonatología. Sin embargo, son necesarios más estudios para obtener datos que permitan implantar programas válidos de detección precoz:

- En primer lugar, es necesario realizar ensayos con una muestra de mayor tamaño, para obtener suficiente potencia estadística.
- Por otra parte son necesarios estudios descriptivos para conocer más acerca de la historia natural de la enfermedad, pero también estudios analíticos para evaluar la relación causa-efecto de los distintos factores de riesgo que probablemente están implicados

- Es preciso estratificar los resultados en función de la edad gestacional de los prematuros. De este modo podremos encontrar el subgrupo de pacientes pretérminos con una prevalencia suficiente de dichas alteraciones que justifiquen la vigilancia desde la primera infancia.
- Finalmente nuevos ensayos clínicos permitirán conocer qué pruebas tienen una sensibilidad suficiente para emplearse como herramientas de cribado, y la edad a la que deben éstas deben aplicarse.

Debido a los hallazgos obtenidos en este Trabajo de fin de Grado, la sección de Nefrourología Pediátrica del HCUV continuará este ensayo clínico, con el objetivo de ampliar el tamaño muestral y obtener nuevas conclusiones para aumentar el conocimiento científica disponible.

Agradecimientos:

- A los niños y a sus familias por prestarse a colaborar en nuestro estudio
- Al personal médico, de enfermería y auxiliares del servicio de pediatría del HCUV y a todos los profesionales que han participado en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomás Sánchez Tamayo, Definición y tipos de prematuridad, BLOQUE 1. ASISTENCIA AL RECIÉN NACIDO PREMATURO Módulo 1. Prematuridad. Conceptos. Factores maternos, sociales y familiares Definición y tipos de prematuridad (prematuro moderado, prematuro extremo), Editorial Panamericana, 2013.
2. Simeoni U. Prematuridad: del período perinatal a la edad adulta. EMC - Tratado Med. 1 de marzo de 2014;18(1):1-7.
3. Nacimientos prematuros [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
4. Salud Luna Lagares y Pedro Juan Jiménez Parrilla, Bloque 1. Asistencia al recién nacido prematuro. Módulo 1. Prematuridad. Conceptos. Factores maternos, sociales y familiares Impacto social de la prematuridad. Costes sociosanitarios. Editorial Panamericana. 2013.
5. Rodríguez - El recién nacido prematuro.pdf [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
6. Pallás Alonso CR, Soriano Faura J. Actualización 2018 del seguimiento del prematuro En: AEPap (ed.). Congreso de actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p 329-331

7. protocolo_prematuro_tardio.pdf [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/protocolo_prematuro_tardio.pdf
8. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R, Lumbers ER, Wright IM. Extra uterine development of preterm kidneys. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2018;33(6):1007-12.
9. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 18 de enero de 2017 [citado 4 de junio de 2019];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5243236/>
10. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol*. 15 de abril de 2014;306(8):F791-800.
11. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. febrero de 2004;7(1):17-25.
12. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrol Carlton Vic*. marzo de 2013;18(3):180-2.
13. Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet]. 5 de mayo de 2011 [citado 4 de junio de 2019];(1). Disponible en: <http://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP>
14. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
15. A43088-43099.pdf [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
16. BOE.es - Documento BOE-A-2015-2649 [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2649
17. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10916101>
18. Early-life course socioeconomic factors and chronic kidney disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573508>
19. González EP, Serra JM. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL RECIÉN NACIDO. :15.
20. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. febrero de 2007;14(1):30-4.

21. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24607244>
22. Benirschke, Kurt, Burton, Graham J., Baergen, Rebecca N. Pathology of the Human Placenta. Springer 2012.
23. Índice ponderal para calificar a una población de recién nacidos a término [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403303781478>
24. Glomerular Filtration Rate Estimation by Serum Creatinine or Serum Cystatin C in Preterm (<31 Weeks) Neonates. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28667728>
25. Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the Bedside Schwartz Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 1 de enero de 2018;25(1):57-66.
26. Camblor CF, Hijosa MM. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA INFANCIA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. :17.
27. Mian AN, Guillet R, Ruck L, Wang H, Schwartz GJ. Acute Kidney Injury in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Intensive Care.* junio de 2016;5(2):69-78.
28. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2016;31(12):2213-22.
29. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ.* 1 de mayo de 2019;365:l1346.

ANEXOS

ANEXO I: *Consentimiento informado*



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO / UNIDAD: PEDIATRÍA / UNIDADES DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA Y CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRAS. REBECA GARROTE MOLPECERES Y M^ª ASUNCIÓN PINO VÁZQUEZ
MARTA LECUONA MUÑOZ

TELÉFONO DE CONTACTO: 983 42 00 00, EXTENSIÓN 87136

EMAIL: rgarrote@saludcastillayleon.es

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: "ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS A LARGO PLAZO"

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Versión 1, fecha):

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Conocer el estado de la función renal de los pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedades renales que puedan alterar dichas funciones es uno de los objetivos de este estudio, así como poder establecer medidas preventivas y optimizar el tratamiento de los niños que padezcan patología renal primaria o derivada.

El estudio de la función renal que se va a realizar, como se les explicó telefónicamente, consta de una encuesta inicial para conocer antecedentes familiares y personales que no consten en la historia clínica del paciente, así como el estado de salud actual), una exploración física con toma de peso, talla, perímetro cefálico y tensión arterial, una extracción de sangre con estudio de una muestra de orina aislada, una ecografía abdominal para estudiar las características renales y de la vía urinaria, en función de disponibilidad se efectuará una ecografía cervical para estudio de las repercusiones de la tensión arterial a nivel vascular.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya



II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca varios aspectos importantes:

- A) La donación de muestras es totalmente voluntaria.
- B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.
- C) Se solicita su autorización para la toma y uso en investigación biomédica de muestras de sangre y orina. En dichas muestras se obtendrán y/o analizarán proteínas, ionograma, osmolaridad y otros parámetros de la función renal (urea, creatinina, estado ácido-base, cistatina C plasmática, proteinuria y alteraciones del sedimento urinario), utilizando los métodos que el investigador principal considere necesarios para avanzar en la línea de trabajo arriba expuesta.
- D) Se le tomará un volumen relativamente pequeño (5ml) de sangre venosa mediante una punción en el brazo (toma única). La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días. Así mismo se tomará una muestra de orina de micción media por micción espontánea, sin que ello suponga daño o molestias al paciente.
- E) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.
- F) Las muestras y los productos obtenidos de las mismas no precisarán almacenaje.
- G) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación según el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de datos, y su normativa de datos personales de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.
- H) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente.
- I) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal



del Estudio, **Dra. Rebeca Garrote Molpeceres / Dra. M^a Asunción Pino Vázquez / Marta Lecuona Muñoz**. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

J) Las muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser utilizadas por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichas muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser cedidas a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIM (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Este.

K) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

L) Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

M) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio “ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS A LARGO PLAZO”

Yo, _____

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.



Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI... .. NO (marcar con una X lo que proceda)
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI... .. NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL
FECHA

NOMBRE Y APELLIDOS

EN CALIDAD DE (Padre / Madre / Tutor legal / Otro familiar)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

ANEXO II: Documento de conformidad del Comité ético de investigación con medicamentos del Área de Salud Valladolid y Documento de Conformidad de la Dirección del centro



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 25 de abril de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 25 de abril de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1377 TFG	VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS A LARGO PLAZO	I.P.: REBECA GARROTE MOLPECERES, M ^a ASUNCIÓN PINO VÁZQUEZ EQUIPO: MARTA LECUONA MUÑOZ PEDIATRÍA RECIBIDO: 22-04-2019
-------------------	---------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Francisco Javier Vadillo Olmo,
Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 19-1377 TFG	VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS A LARGO PLAZO	I.P.: REBECA GARROTE MOLPECERES, M ^a ASUNCIÓN PINO VÁZQUEZ EQUIPO: MARTA LECUONA MUÑOZ PEDIATRÍA RECIBIDO: 22-04-2019

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 25-04-2019.

Se informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 25 de abril de 2019

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo



ANEXO III: *Análisis global de las variables*

Variables Cualitativas

SEXO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VARÓN	15	50%
MUJER	15	50%

GEMELARIDAD

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	19	53.3%
SÍ	14	46.7%

PREMATUROS CON MENOS DE 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<34 SEMANAS	17	56.7%
>34 SEMANAS	13	43.3%

NECESIDAD DE REANIMACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	16	53.3%
SÍ	14	46.7%

ADRENALINA NEONATAL

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	30	100%
SÍ	0	0%

BOLSA O MASCARILLA NEONATAL

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	18	60%
SÍ	12	40%

ESTEROIDES PRENATALES

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	15	50%
SÍ	15	50%

SURFACTANTE

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	25	83.3%
SÍ	5	16.7%

ESTEROIDES POR DBP

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	30	100%
SÍ	0	0%

ANTIBIÓTICO EN EL PERIODO NEONATAL

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	12	40%
SÍ	18	60%

TIPO DE ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO RECIBIDO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ampicilina-Gentamicina 2 días y Cefotaxima + Ampicilina 12d	1	3.3%
Ampicilina + Gentamicina 3 días	3	10%
Ampicilina + Gentamicina 3 días y Cefotaxima 7 días	1	3.3%
Ampicilina + Gentamicina 5 días	2	6.7%
Ampicilina + Gentamicina 6 días	1	3.3%
Ampicilina + Gentamicina 7 días	6	20%
Amikacina + Vancomicina 5 días y Linezolid + Vancomicina 9 días	1	3.3%
Amikacina 5 días + Vancomicina 8 días	1	3.3%
Cefotaxima 8 días	1	3.3%
Múltiples ciclos de aminoglucósidos por sepsis + Vancomicina + Cefotaxima	1	3.3%
No Antibioterapia	12	40%

CAFÉINA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	14	46.7%
SÍ	16	53.3%

PROSTAGLANDINA E1

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	28	93.3%
SÍ	2	6.7%

CARDIOPATÍA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	28	93.3%
SÍ	2	6.7%

TIPO DE CARDIOPATÍA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Estenosis pulmonar severa	2	6.7%
Ninguna	28	93.3%

TIPO DE GESTACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Espontánea	20	66.7%
FIV	4	13.3%
FIV + ovodonación	2	6.7%
FIV+ donación de ambos gametos	2	6.7%
Inseminación artificial	2	6.7%

CIR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	22	73.3%
CIR Leve	5	16.7%
CIR moderado	2	6.7%
CIR severo	1	3.3%

FGe CREATININA PATOLÓGICO

	FRECUENCIA	%
NORMAL	19	63.3%
PATOLÓGICO	11	36.7%

ALTERACIÓN CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	21	70%
SÍ	2	6.7%
DUDOSA	7	23.3%

FGe CISTATINA PATOLÓGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	29	96.7%
SÍ	1	3.3%

FGe COMBINADO PATOLÓGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	29	96.7%
SÍ	1	3.3%

EXPLORACIÓN FÍSICA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL	29	96.7%
PATOLÓGICA	1	3.3%

CAKUT

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	27	90%
SÍ	3	10%

FACTORES DE RIESGO PARA ERC

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÓLO PREMATURIDAD	8	26.7%
PREMATURIDAD y OTROS	22	73.3%

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	26	86.7%
SÍ	4	13.3%

ANTECEDENTES PERSONALES MATERNOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cirugía del seno maxilar, cesárea por presentación podálica, aborto diferido, IVE por malformación cardiaca, hemitiroidectomía por nódulo	1	3.3%
Cáncer de mama	1	3.3%
Diabetes gestacional	6	20%
Diabetes mellitus tipo 1	1	3.3%
Epilepsia	1	3.3%
Hipotiroidismo subclínico	2	6.7%
HTA	1	3.3%
HTA + migrañas	1	3.3%
Obesidad + asma	1	3.3%
Talasemia, síndrome de Gilbert	1	3.3%
Trombopenia	1	3.3%
Ninguno	13	14.3%

ANTECEDENTES FAMILIARES NEFROUROLÓGICOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	22	73.3
CAKUT doble sistema excretor	1	3.3%
ERC	2	6.7%
HTA	2	6.7%
RVU	2	6.7%
OTRAS (LITIASIS RENAL)	1	3.3%

ANTECEDENTES DE ANTICONCEPCIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	18	60%
SÍ	12	40%

TABAQUISMO EN EL EMBARAZO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	28	93.3%
SÍ	2	6.7%

CONSUMO DE ALCOHOL

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	27	90%
SÍ	3	10%

FÁRMACOS DURANTE LA GESTACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	19	63.3%
SÍ	11	36.7%

TIPOS DE FÁRMACOS DURANTE LA GESTACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NINGUNO	19	63.3%
AINEs ESCASOS	1	3.3%
AZITROMICINA	1	3.3%
CLEXANE	2	6.7%
EUTIROX	3	10%
PARACETAMOL	1	3.3%
FOSFOMICINA	1	3.3%
QUIMIOTERAPIA (TAXOTERE)	1	3.3%
SALBUTAMOL	1	3.3%

ALTERACIÓN DEL SEDIMENTO URINARIO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	17	56.7%
SÍ	13	43.3%

PROTEINURIA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	28	93.3%
1	1	3.3%
DUDOSA	1	3.3%

Variables cuantitativas

DATOS AL NACIMIENTO, SOMATOMETRÍA ACTUAL Y CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL

	MEDIA	EEM	MEDIANA	DESVIACIÓN	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso placenta	655,17	47	710	258,842	6699109	915	200	1115
EG	33,3893	0,5303	33,495	2,90456	8,436	11,53	25,42	36,95
APGAR 1	7,47	0,287	8	1,57	2,464	5	4	9
APGAR 5	8,73	0,244	9	1,337	1,789	5	5	10
pH A Umbilical	7,3183	0,02573	7,31	0,14093	0,02	0,84	7,15	7,99
Días estancia	22,53	4,821	13	26,406	697,292	118	1	119
Días UCIP	10,13	4,626	,00	642,051	119	,00	,00	,00
Peso nacimiento	1937,8	120,32	1887,5	659,059	434359,27	3370	700	4070
Talla nacimiento	44,367	0,7055	44	3,8639	14,93	17	34	51
Perímetro cefálico nacimiento	30,317	0,5216	30	2,8572	8,164	13,5	22,5	36
Índice ponderal	2,1433	0,060	2,102	0,3321	0,110	1,711	1,545	3,256
FGe Cr	106,2377	5,36647	108,045	29,393	863,970	138,87	20,65	159,52
FGe Cis	184,00	9,06686	183,965	49,66123	2466,238	239,0	46,16	285,16
Peso actual	14,913	0,4890	14,950	2,6781	7,172	13,7	11,5	25,2
Talla actual	97,297	1,4559	97,750	7,97	65,58	36,5	80	116,5
IMC actual	15,687	0,2817	15,335	1,5430	2,381	5,64	12,93	18,57
TAS	99,433	1,4762	99,75	8,0855	65,375	33,0	84,5	117,5
TAD	63,127	1,0587	63,5	5,798	33,62	21,5	52,5	74,0

ECOGRAFÍA NEFROUROLOGICA

	MEDIA	EEM	MEDIANA	DESVIACIÓN	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
Tamaño renal dcho	6,15	0,174	6,18	0,953	0,909	4,46	3,34	7,80
Espesor cortical dcho	0,455	,0133	0,45	0,073	0,005	0,360	0,200	0,560
Tamaño renal izq	6,21	0,180	6,305	0,986	0,973	4,70	3,69	8,39
Espesor cortical izq	0,475	0,016	0,455	0,0891	0,008	0,480	0,200	0,680
Espesor vesical	0,362	0,010	0,365	0,058	0,003	0,260	0,240	0,500

SISTEMÁTICO DE SANGRE

	MEDIA	EEM	MEDIANA	DESVIACIÓN	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
Hb (g/dl)	12,457	0,17	12,25	0,936	0,877	4,8	10,2	15
Hto (%)	36,560	0,407	35,95	2,233	4,989	10,8	32,8	43,6
VCM (fl)	76,68	1,65	78,3	9,04	81,87	515	34,7	86,2
Plaquetas (/mm ³)	327,57	16,52	306	90,516	8193,08	403	212	615
pH venoso	7,410	0,007	7,413	0,391	0,002	0,21	7,256	7,470
HCO ₃ (mmol/L)	21,750	0,3404	21,90	1,8645	3,476	8,6	17,4	26,0
pCO ₂ (mmHg)	34,92	0,627	35,00	3,4346	11,796	14,9	28,4	43,3
Exceso de bases (mmol/L)	-2,2473	0,3556	-2,120	1,947	3,794	11,49	-9,19	2,30
Glucosa	84,83	1,406	84	7,702	59,316	30	69	99
Urea (mg/dl)	33,23	1,336	33,50	7,319	53,56	31	17	48
Creatinina (mg/dl)	0,4363	0,4359	0,3950	0,238	0,057	1,36	0,24	1,60
Ácido úrico (mg/dl)	3,413	0,1698	3,400	0,9302	0,865	4,7	2,0	6,7
Proteínas (mg/dl)	6,967	0,0836	6,900	0,4581	0,210	1,7	6,1	7,8
Albúmina	4,797	0,0388	4,800	0,2425	0,045	0,8	4,4	5,2
Triglicéridos (mg/dl)	105,37	9,740	82,50	53,35	2846,30	239	55	294
Colesterol total (mg/dl)	155,73	4,702	158,00	25,755	663,306	96	109	205
Hierro	60,73	5,739	49,50	31,43	987,92	114	17	131
Ferritina	43,423	7,855	29,650	43,0285	1851,45	207,0	3,0	210,0
Transferrina	292,37	9,368	287,0	51,309	2632,585	254	175	429
Sodio (mEq/L)	140,10	0,270	140,01	1,482	2,197	6,34	137,03	143,37
Potasio (mEq/L)	4,443	0,0520	4,450	0,284	0,081	1,5	3,5	5,0
Cloro (mEq/L)	104,07	0,346	104,00	1,893	3,582	8	99	107
Calcio (mg/dl)	9,857	0,0511	9,800	0,280	0,078	1,1	9,4	10,5
Magnesio (mg/dl)	2,203	0,026	2,200	0,1426	0,020	,5	2,0	2,5
Fosfatasa alcalina (U/l)	244,43	9,314	238,00	51,014	2602,392	193	177	370
25-OH-Vitamina D	22,397	1,254	20,500	6,870	47,208	23,29	9,91	33,20
Cistatina C plasmática	0,833	0,099	0,740	0,543	0,296	3,08	0,60	3,68
Cr plasma	0,4363	0,043	0,395	0,238	0,057	1,36	0,24	1,60
Osm plasma	271,29	0,610	271,785	3,344	11,184	16,12	263,88	280,00

ANTECEDENTES MATERNOS

	MEDIA	EEM	MEDIANA	DESVIACIÓN	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	33,86	1,293	36	6,96	48,48	26	19	45

SISTEMÁTICO DE ORINA

	MEDIA	EEM	MEDIANA	DESVIACIÓN	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
pH	6,897	0,129	7,00	0,6692	0,489	2,0	6,0	8,0
Densidad	1020,90	1,516	1022,50	8,306	68,990	31	1004	1035
Osmolaridad (mOsm/Kg)	748,67	55,109	809,5	301,846	91110,78	1124	98	1222
Creatinina	62,830	6,901	58,7	37,80	1428,955	114,0	6,5	120,5
Proteínas	10,78	1,889	8,5	10,34	107,100	58,0	2,0	60,0
Cociente Prot/ Cr	0,4160	0,244	0,159	1,341	1,799	7,426	0,074	7,500

Valoración de la función renal en prematuros a largo plazo



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

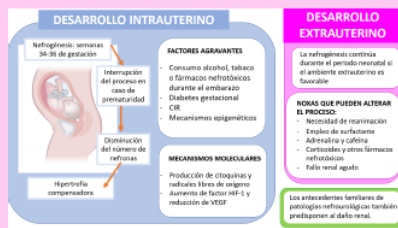
Alumna: Marta Lecuona Muñoz.

Tutores: Dra. M^a Asunción Pino Vázquez y Dra. Rebeca Garrote Molpeceres

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es un **problema de salud de primer orden** debido a su elevada prevalencia e incidencia y sobre todo a la morbilidad y mortalidad que asocia.

La **patología nefrourológica** se ha establecido en los últimos años como una complicación a largo plazo de este grupo poblacional. Sin embargo, no existen directrices en los Protocolos realizados por la AEPed para el abordaje específico de estas enfermedades en caso de prematuridad.



OBJETIVO

Analizar si existen manifestaciones de daño renal evolutivo en pacientes prematuros que se puedan detectar desde la primera infancia

MATERIAL Y MÉTODOS

A) REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: factores de riesgo para el desarrollo de patología nefrourológica y de parámetros para su evaluación

B) ELABORACIÓN DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL ANALÍTICO

1- Selección de la muestra: pacientes con EG inferior a 37 semanas nacidos en el año 2015 en el HCUV

- Autorización mediante consentimiento informado por escrito

2- Recopilación de datos: programa NEOSOFT y Encuesta inicial

3- Realización de exploraciones



N=30

54,5% participación

RESULTADOS

1- Análisis global de las variables

2- Análisis según la presencia de Daño Renal Agudo

	DRA perinatal (n = 6)	No DRA perinatal (n = 24)	p-valor
Demográficos y Perinatales			
APGAR a los 5 minutos (media ± DE)	7,5 (± 2,07)	9,04 (± 0,91)	0,009
Edad de la madre en el momento del parto (años) (media ± DE)	40 (± 3,54)	32,58 (± 6,85)	0,027
Comorbilidades			
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	3 (50%)	0	0,005*
Exposición a fármacos nefrotóxicos			
Tratamiento con aminoglucosidos ≥ 6d, n (%)	5 (83,33%)	7 (29,17%)	0,026*
Tiempo de hospitalización			
Días de estancia hospitalaria global, n (%)	42,67 (± 42,19)	17,5 (± 18,97)	0,034
Días de estancia en UCIP, n (%)	31,83 (± 48,35)	4,71 (± 12,16)	0,016
Valores analíticos actuales de estudio más relevantes			
Creatinina plasmática (mg/dl) (media ± DE)	0,6 (± 0,5)	0,39 (± 0,1)	0,05
Cistatina C plasmática (ng/l) (media ± DE)	1,22 (± 1,2)	0,74 (± 0,09)	0,048
Cociente Proteína/Creatinina en orina patológico (cifras > 2) (media ± DE)	1,37 (± 3)	0,18 (± 0,1)	0,049

- En la comparación de las medias se utiliza la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes (variables continuas) y Chi-cuadrado (variables cualitativas).
- En el caso de las variables cualitativas en las que alguno de los grupos tenga menos de 5 casos se utiliza el *Test comparativo mediante Test exacto de Fisher*

3- Análisis según la presencia de Enfermedad Renal Crónica

	Enfermedad Renal Crónica (n = 1)	Función glomerular normal (n = 29)	p-valor
Demográficos y Perinatales			
Edad gestacional (semanas) (media ± DE)	25,42 (± 0)	33,66 (± 2,53)	0,003
Talla al nacimiento (cm) (media ± DE)	34 (± 0)	44,72 (± 3,39)	0,004
APGAR a los 5 minutos (media ± DE)	5 (± 0)	8,86 (± 1,16)	0,003
Comorbilidades			
Necesidad de drogas vasoactivas, n (%)	1 (100%)	29 (100%)	0,033*
Tiempo de hospitalización			
Días de estancia hospitalaria global, n (%)	145 (± 0)	19,21 (± 19,45)	0,000
Días de estancia en UCIP, n (%)	119 (± 0)	6,38 (± 15,07)	0,000
Valores analíticos actuales de estudio más relevantes			
Creatinina plasmática (mg/dl) (media ± DE)	1,6 (± 0)	0,39 (± 0,1)	0,000
FGe Creatinina (ml/min/1,73m ²) (media ± DE)	20,65 (± 0)	109,19 (± 24,98)	0,000
Cistatina C plasmática (ng/l) (media ± DE)	3,78 (± 0)	0,74 (± 0,08)	0,000
FGe Cistatina C (ml/min/1,73m ²) (media ± DE)	23,91 (± 0)	121,42 (± 14,92)	0,000
Cociente Proteína/Creatinina en orina patológico (cifras > 2) (media ± DE)	7,5 (± 0)	0,17 (± 0,095)	0,000
Complandad urinaria (mOsm/kg)	98 (± 0)	771,1 (± 280,58)	0,026
Valores de tensión arterial media actuales			
Tensión arterial sistólica (mmHg) (media ± DE)	117 (± 0)	98,83 (± 7,5)	0,024
Estudio ecográfico morfológico renal			
Tamaño renal derecho (cm) (media ± DE)	3,34 (± 0)	6,25 (± 0,81)	0,001
Tamaño renal izquierdo (cm) (media ± DE)	3,69 (± 0)	6,31 (± 0,88)	0,007
Espesor cortical derecho (cm) (media ± DE)	0,2 (± 0)	0,46 (± 0,06)	0,000
Espesor cortical izquierdo (cm) (media ± DE)	0,2 (± 0)	0,49 (± 0,07)	0,001
Espesor pared vesical (cm) (media ± DE)	0,24 (± 0)	0,37 (± 0,05)	0,03

DISCUSIÓN

Algunas de las **variables estadísticamente significativas** de nuestro trabajo coinciden con parámetros consideramos como factores de riesgo por la literatura científica:

- La prematuridad "per sé".
- La necesidad de ventilación mecánica, uso de adrenalina y antibióticos nefrotóxicos en el periodo neonatal.
- El antecedente de Daño renal agudo perinatal.

Entre los participantes de nuestro estudio se identificó a un paciente con **alteración de la capacidad de concentración de la orina no conocida previamente**. Está siendo valorado por el Servicio de Nefrourología pediátrica del HCUV)

Respecto al diagnóstico de las alteraciones nefrourológicas en caso de prematuridad, la **Cistatina C** es superior a la Creatinina por ser un parámetro independiente de la masa muscular del paciente.

CONCLUSIONES

- El abordaje de las patologías nefrourológicas **debería incluirse en los protocolos** de manejo de los prematuros.
- Sin embargo, hacen falta más **ensayos clínicos** con el objetivo de:
 - Comprender en detalle la historia natural de la enfermedad
 - Establecer nuevas relaciones causa-efecto
 - Conocer la Edad gestacional a partir de la cual aumenta la prevalencia de estas enfermedades
 - Encontrar herramientas con sensibilidad suficiente para el cribado.

BIBLIOGRAFÍA

- Kandasamy Y, Rudd D, Smith R, Lumbers ER, Wright IM. Extra uterine development of preterm kidneys. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2018;33(6)
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 1 de mayo de 2019;365:l134

Agradecimientos: a los niños y sus familias por participar en este estudio, y a los profesionales del Servicio de Pediatría del HCUV por su colaboración