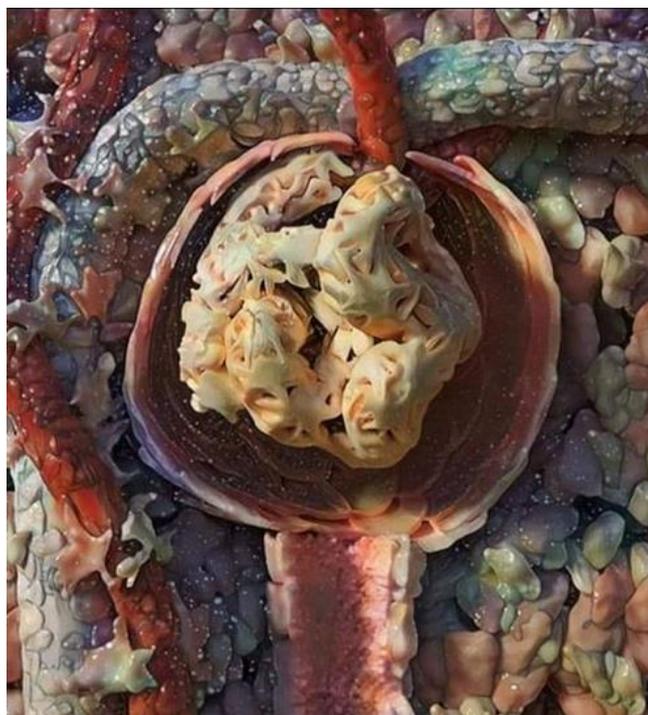




Universidad de Valladolid

ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2019-2020



AUTORA: MARÍA SÁNCHEZ LÓPEZ

TUTORA: DRA. REBECA GARROTE MOLPECERES

COTUTORA: DRA. M^a ASUNCIÓN PINO VÁZQUEZ



**FACULTAD
DE MEDICINA**



ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS	21

RESUMEN

Objetivos: Estudiar las características clínico-epidemiológicas de los niños afectados de patología nefrourológica en nuestro medio. Determinar marcadores de función renal adecuados para estudiar enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría dada su elevada morbi-mortalidad.

Material/Métodos: Estudio observacional transversal, descriptivo y analítico de dichas características y de marcadores de función renal glomerular (creatinina, cistatina-C plasmáticas) y tubular (osmolaridad urinaria máxima, volumen filtrado, cociente albúmina/creatinina, β 2-microglobulina. N-acetil-glucosaminidasa). *Población estudiada:* \leq 18 años con patología nefrourológica del área sanitaria de Valladolid-Este.

Resultados: Se computaron 117 pacientes, 63,2%(74) varones. Mediana etaria: 8,33 años (4,13-11,46). Grupos diagnósticos más frecuentes: 32,47%(38) uropatías, 8,5%(10) tubulopatías, 8,5%(10) ITU recurrente. 5(4,3%) pacientes fueron diagnosticados de ERC y otros 14(12%) de diversos estadios de afectación renal. La osmolaridad urinaria máxima y el volumen filtrado se alteraron precozmente en pacientes con daño estructural renal demostrado por gammagrafía, mostrando afectación funcional renal antes de aparecer alteración del filtrado glomerular. N-acetil-glucosaminidasa apareció alterado en pacientes con capacidad de concentración alterada.

Conclusiones: La patología nefrourológica pediátrica es muy diversa. El estudio de función renal comprende el análisis de las funciones glomerular y tubular. La afectación del manejo renal de agua expresado por alteración de osmolaridad urinaria máxima y/o del volumen filtrado precede a la afectación del filtrado glomerular y predice el desarrollo de ERC desde etapas tempranas de la infancia; asociándose con alteración del cociente N-acetil-glucosaminidasa/creatinina urinario. Su detección precoz enlentece o previene el desarrollo de ERC, disminuyendo su morbi-mortalidad, mejorando el pronóstico vital y la calidad de vida de estos niños y sus familias.

Palabras clave: función renal pediátrica, biomarcadores urinarios, enfermedad renal crónica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología de gran relevancia pediátrica por la elevada morbi-mortalidad que asocia. Existen pocos datos sobre su incidencia. Registros europeos muestran incidencias de 10-12 pacientes por millón de población pediátrica (pmpp); incidencia subestimada, dado que los estadios iniciales de enfermedad no suelen registrarse. El Registro Español Pediátrico de ERC no terminal (REPIR II), que recoge desde 2007 datos de niños <18 años con FG <90 ml/min/1,73m², en su análisis de 2011, encontró una prevalencia bastante mayor, de 128 pmpp, posiblemente por ser prácticamente el único registro que incluye los estadios más precoces (1, 2).

La ERC es más común en varones (63,3%). Entre sus causas más frecuentes destacan las anomalías estructurales (57%), enfermedades quísticas y renales (16%), anomalías vasculares (9,4%) y glomerulopatías primarias o secundarias (5,1%). Se define por los criterios que incluyen un bajo filtrado glomerular (< 60ml/min/1,73m²) y/o la presencia de marcadores de daño renal (uno o varios) durante más de 3 meses. El estadiaje de la ERC infantil sigue la clasificación internacional publicado por las Guías KDIGO 2012, clasificando al paciente en función de la afectación del filtrado glomerular (G) y la presencia de albuminuria (A) (1-3).

En la ERC se produce pérdida de la capacidad depurativa y de mantenimiento de la homeostasis hidroelectrolítica, descenso en la síntesis de la forma activa de vitamina D y de eritropoyetina. Se asocia a una elevada mortalidad (20% a los 5 años del inicio de diálisis o del 5% tras el trasplante renal), con importante repercusión en la calidad de vida por frecuentes hospitalizaciones, falta de resistencia al ejercicio físico por anemia crónica, restricciones dietéticas y consumo de fármacos. Su velocidad de progresión depende de la causa que la originó, de presencia de factores de riesgo adicionales y de la instauración de medidas preventivas que enlentezcan o frenen el curso de la enfermedad. Identificar precozmente estos pacientes es de gran importancia, pese a ello, hasta un 20% de estos niños desarrollará ERC terminal en la edad adulta (1-3).

Las enfermedades renales en niños se pueden presentar de formas muy diversas, a veces los síntomas están claramente relacionados con el riñón (hematuria, dolor lumbar), pero en ocasiones son muy inespecíficos (anemia, retraso de crecimiento) y se pueden presentar de forma aguda o tener un comienzo insidioso, incluso resultar un hallazgo casual en un examen de rutina (1-3).

Cuando la *nefropatía es de origen glomerular*, aparecen signos/síntomas como la hematuria, los edemas o síntomas de enfermedad sistémica, entre otros. Sugestivos de *origen no glomerular* (tubulopatía) son la poliuria, el retraso de crecimiento, la nefrocalcinosis, la urolitiasis, manifestaciones óseas o extrarrenales del tipo retraso mental, afectación hepática o sordera (1-3).

La recogida de antecedentes tanto personales (perinatólogicos, fisiológicos, patológicos) como familiares y de hábitos higiénico-dietéticos, es muy importante en el estudio de muchas nefrouropatías y deben constar en la historia clínica del paciente. En el examen clínico deberían

referirse peso, talla y presión arterial (PA) con sus percentiles correspondientes, estadio Tanner e índice de masa corporal (IMC). Se debe realizar una exploración sistemática por aparatos sin olvidar la palpación abdominal y la exploración de genitales y espalda. La palpación de una masa abdominal en niños, suele ser de origen renal y puede ser uni/bilateral y deberse entre otras a displasia renal multiquística, hidronefrosis, tumor de Wilms, poliquistosis renal o trombosis de vena renal (1-3).

Una correcta función renal podría considerarse si los siguientes parámetros entran dentro de la normalidad: una exploración clínica completa, medición de PA, sistemático de orina, osmolalidad máxima y albuminuria en orina de la mañana en ayunas, ecografía renal y determinación en sangre de urea y creatinina [con el cálculo del Filtrado Glomerular estimado (FGe) por talla] e iones (3-5).

Se pueden realizar estudios sobre una muestra de orina aislada (tira reactiva, urianálisis, urinocultivo, estudio de proteinuria y/o hematuria, cálculo de cocientes urinarios e índices de excreción o excreciones fraccionales, así como la medición de la osmolalidad urinaria máxima, densidad urinaria, diagnóstico de infección urinaria) o en una orina recogida de 24 horas (cálculo de la diuresis, obtención de un diario miccional, cuantificación de la excreción de sustancias por la orina, etc.) (3-5).

La **evaluación de la función renal glomerular** no debe basarse únicamente en la concentración sérica de **creatinina**, sino que debe ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación. Teniendo en cuenta la realidad de los laboratorios españoles (métodos estandarizados), la ecuación más adecuada es la actualizada de Schwartz 2009 ($K = 0,413$) (4-7). La **cistatina C plasmática** puede ser útil en determinadas situaciones en las cuales la concentración sérica de creatinina no puede ser utilizada para evaluar la función renal, como alteraciones de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares o pacientes oncológicos, entre otros (8, 9). La cistatina C es superior a la creatinina en la identificación de la ERC en sus fases precoces y se desarrolla como alternativa a la creatinina en la valoración del filtrado glomerular en neonatos, más sensible e independiente de factores externos (8, 9).

El **estudio de la función tubular** permite detectar deterioro de la función renal aun en presencia de FGe normal. La capacidad de concentración renal es un parámetro muy sensible ante diferentes trastornos renales que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica. El túbulo renal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de electrolitos, agua y equilibrio ácido-base. Por ello, para valorar la función tubular se deben estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios y las capacidades de concentración y de acidificación. Una densidad >1025 en tira en orina en cualquier momento del día (en ausencia de proteinuria) significa una capacidad conservada de concentración urinaria y se corresponde con una osmolalidad >800 mOsm/kg (3-5).

Existen **biomarcadores urinarios** que pueden proporcionar un medio más precoz que la creatinina para la detección temprana de la toxicidad renal del túbulo proximal. McWilliam observa aumento

significativo en tres biomarcadores urinarios de lesión renal durante el tratamiento con múltiples dosis de gentamicina: la Kidney Injury molécula 1 (KIM 1), la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la N-acetil-BD-glucosaminidasa (NAG) (10). La NGAL parece predecir la insuficiencia renal mucho antes que la creatinina sérica y puede mejorar los resultados en neonatos críticamente enfermos con enfermedad renal aguda (IRA). Otros estudios han valorado la utilización de valores bajos de nitrato en orina asociados con lesión renal aguda en la población pediátrica incluso cuando los valores de creatinina son normales (5, 10).

Dos de los biomarcadores más prometedores de IRA son la interleucina-18 (IL-18) y la cistatina C (uCysC) urinarias. La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que se produce en el túbulo proximal y se libera en orina tras escisión por la caspasa-1, elevándose 24-48 horas antes de la IRA manifiesta. La uCisC se reabsorbe y cataboliza en el túbulo proximal, sin encontrarse en orina en cantidades significativas, por lo que su aparición puede deberse a lesión tubular renal (4, 5).

La cistatina C fetal puede ser un predictor útil de la función renal después del parto, al no atravesar la barrera placentaria. Aunque es preciso determinar con mayor precisión los percentiles de cistatina C plasmática según la EPC y la EPN, Ji-Hyun Lee y colaboradores han proporcionado valores de pCysC en neonatos sanos durante los primeros 30 días de vida, evidenciando para RNPT con una edad posconcepcional de <28-32 semanas una disminución gradual de la pCisC de $1,60 \pm 0,21$ en los primeros tres días a $1,50$ mg/l al cuarto-sexto días de vida, aumentando posteriormente de modo gradual hasta los 22-30 días (5, 11).

El estudio de marcadores de función renal, fiables y aplicables a la población pediátrica nos permitirá diagnosticar y tratar precozmente a niños afectados de ERC para reducir su morbi-mortalidad y mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal: Estudiar y analizar las características clínico-epidemiológicas y los diferentes marcadores de función renal utilizados en la edad pediátrica en relación con la patología renal que padecen los pacientes.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar las características clínico-epidemiológicas de la población pediátrica afectada de patología nefrourológica en nuestro medio.
2. Determinar si el análisis básico de los marcadores clásicos de función renal es suficiente o bien la utilización de nuevos marcadores de función renal de uso menos frecuente en la práctica clínica, como la determinación de cistatina C plasmática o de NAG en orina, nos puede ayudar a orientar y clasificar mejor al paciente pediátrico en cuanto a su diagnóstico y pronóstico funcional renal.

3. Definir en qué subtipo de pacientes sería necesario ampliar el estudio de parámetros de función renal para definir mejor su estado y pronóstico.
4. Establecer medidas preventivas precoces de desarrollo de enfermedad renal crónica desde la infancia, y en los casos de ERC de inicio infantil, enlentecer su evolución a las formas terminales que requieren técnicas de depuración extrarrenal o trasplante, reduciendo la morbi-mortalidad de estos niños y mejorando su calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio: Niños y adolescentes en seguimiento en la consulta de Nefrourología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid con edad ≤ 18 años, diagnosticados de patología nefrourológica de diversa gravedad y en seguimiento desde edades ≤ 15 años de vida.

Periodo de estudio: Recogida de muestras de los pacientes que acudieron a la consulta entre los meses de agosto de 2019 a febrero de 2020.

Tipos de estudio: Estudio observacional transversal.

- Estudio descriptivo retrospectivo de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes.
- Estudio analítico retrospectivo de los parámetros de función renal estudiados en los pacientes.

Métodos:

- ***Fuentes de datos:*** Historias clínicas de la consulta de Nefrourología pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- ***Variables de estudio:***
 - ***Variables de identificación:*** Número de historia clínica (NHC), fecha de nacimiento (día, mes y año), edad y sexo (varón o mujer).
 - ***Variables clínicas:*** peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (kg/m²), TA percentilada según la *Task Force for Blood Pressure in Children*, motivo de consulta, diagnóstico clínico, estadio de función renal KDIGO 2012 (1).
 - ***Variables analíticas de sangre:*** Sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, glucosa, urea, creatinina, cistatina C plasmática, pH, pCO₂, HCO₃, EB.
 - ***Variables analíticas de orina:*** pH, densidad, osmolalidad, excreciones fraccionadas, resorción tubular de fosfato, albuminuria, cociente Albúmina/Creatinina, cociente Proteína/Creatinina, cociente Calcio/Creatinina, B2-microglobulina, NAG N-acetil-glucosamina y glucosaminidasa en correlación con creatinina urinaria.

Se realizan los siguientes análisis específicos de función renal:

- **Análisis de función glomerular** mediante ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FGe) en base a la creatinina sérica estandarizada (*ecuación de Schwartz 2009*) y, en casos seleccionados, mediante cistatina C plasmática estandarizada (*ecuación de Pottel 2017*), utilizando la talla del paciente.
- **Análisis de función tubular** a través del análisis de la osmolaridad y densidad urinaria en primera orina de la mañana y mediante la correlación de valores plasmáticos y urinarios en orina de 24 horas de los diferentes electrolitos a través del cálculo de las excreciones fraccionadas, tasa de resorción tubular de fosfato (RTP), niveles de B2-microglobulina y cocientes que correlacionan la excreción urinaria de creatinina con sustancias como el calcio, proteínas totales, albúmina o la NAG N-acetil-glucosamina y glucosaminidasa.
- La **normalidad de función renal** define a un paciente cuyas funciones glomerular y tubular son normales. El **estadiaje de ERC infantil** sigue la clasificación internacional de las Guías KDIGO 2012, clasificando al paciente en función de la afectación del filtrado glomerular (G) y la presencia de albuminuria (A) (1).

Muestras y pruebas diagnósticas necesarias:

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una *analítica sanguínea* (hemograma, bioquímica y gasometría venosa), así como recogida de *primera micción del día* tras un periodo de restricción hídrica de al menos 12 horas (incluyendo el descanso nocturno), por ser mejor para estudiar la osmolaridad urinaria máxima, la albuminuria y la proteinuria, y *orina de 24 horas* por micción espontánea. Se define osmolaridad urinaria máxima normal aquella > 800 mOsm/kg. En casos con afectación de la osmolaridad urinaria máxima se solicitó una segunda determinación tras administrar desmopresina intranasal siguiendo el protocolo de estudio de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) (4).

Se comprobó que la recogida de la orina de 24h era adecuada calculando la eliminación de creatinina en mg/kg/día, con valores normales definidos por rangos de edad (15-20 mg/kg/día en > 3 años y 12-14 mg/kg/día en lactantes).

Se analizaron las pruebas de imagen previas (ecografías nefrourológicas y gammagrafía renal DMSA Tc-99). Se diferenció a los pacientes en subgrupos en función del resultado de la gammagrafía renal (DMSA Tc-99). De esta forma se dividen en pacientes con alteración gammagráfica vs pacientes con normalidad gammagráfica o sin gammagrafía por patología de seguimiento que no la precisa y normalidad de función renal. Esta división se utilizó para analizar comparativamente los diferentes marcadores bioquímicos de función renal (glomerular y tubular) para seleccionar cuáles nos pueden predecir de forma precoz la evolución hacia una enfermedad renal crónica y comparar nuestros resultados con las series publicadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

De las variables cuantitativas se han expresado la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que reflejó el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). Se ha utilizado el test de Kolmogorv Smirnov para la comprobación de la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Para comparar variables cualitativas con cuantitativas se ha utilizado el test T de Student para muestras independientes. En el caso de que las variables no cumplan la normalidad dicho análisis se efectuó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para analizar el grado de asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) 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.

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 de la 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), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, corresponderá únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario.

RESULTADOS

1. Estadística Descriptiva.

En total participaron en el estudio 117 pacientes, limitado por la situación de pandemia por COVID-19, de los cuales 74 eran varones (63,2%) y 43 mujeres (36,8%).

La mediana etaria global de los pacientes participantes fue de 8,33 años (4,13-11,46), de 7,46 años en varones (3,06-10,91) y de 9,08 años en mujeres (5,5-12,58), siendo significativamente menor la edad media en varones [7,32 años ($\pm 4,46$ DS)] que en mujeres [9,13 años (± 4 DS)], $p = 0,03$. En cuanto a la distribución por grupos de edad: 12 pacientes (10,3%) eran niños de 0-2 años, 30 (25,6%) de 2-6 años y 75 (64,1%) mayores de 6 años. Se elige esta distribución para obtener resultados por grupos de edad comparables con las publicaciones científicas destacadas en cuanto a estudio de parámetros para evaluar la función renal.

En cuanto al antecedente de prematuridad se objetivó en 14 pacientes (12%), con una mediana de edad gestacional de 35 semanas (33-36). Hasta 22 pacientes (18,8%) ingresaron en periodo neonatal debido a prematuridad y/o complicaciones derivadas de malformaciones nefrourológicas de diagnóstico intraútero o en periodo neonatal.

Los pacientes incluidos en el estudio mostraron gran variabilidad en cuanto a su patología de base, como se muestra en la **Figura 1**. Las patologías más frecuentes por orden fueron: 22,2% (26 pacientes) con Reflujo Vesico-Ureteral (RVU), 10,3% (12) con diversas tubulopatías (Sd. De Gitelman, Sd. Bartter tipo II, Sd. de Fanconi-Bickel, Hipercalciuria con hipomagnesemia y nefrocalcinosis), 8,5% (10) monorrenos de causa multifactorial (malformativa o agenesia), 8,5% (10) infecciones urinarias recurrentes, 8,5% (10) enuresis, 6,8% (8) hematurias, 6% (7) Sd. Nefrótico, 6% (7) uropatías sin RVU (tipo megauréter o estenosis pieloureteral), 5,1% (6) tumores de Wilms, 4,3% (5) valvas de uretra posterior (VUP), 3,4% (4) poliquistosis renales familiares, 2,6% (3) nefropatías diabéticas, 1,7% (2) Sd Hemolítico-Urémico atípico y 0,9% (1) correspondiente a las siguientes patologías: Púrpura de Schönlein-Henoch, Sd. De Alport, Sd. De Lesch-Nyhan, Daño renal agudo por sepsis, Hiperecogenicidad cortical en prematuro, Tumor cerebral y Litiasis nefrourológica.

Con respecto a los pacientes de la muestra, 38 (32,47%) presentaban uropatía, siendo el 76,3% (29) simple en forma de RVU unilateral de bajo grado / EPU / Megauréter vs el 23,4% (9) compleja en forma de RVU bilateral o de alto grado o VUP.

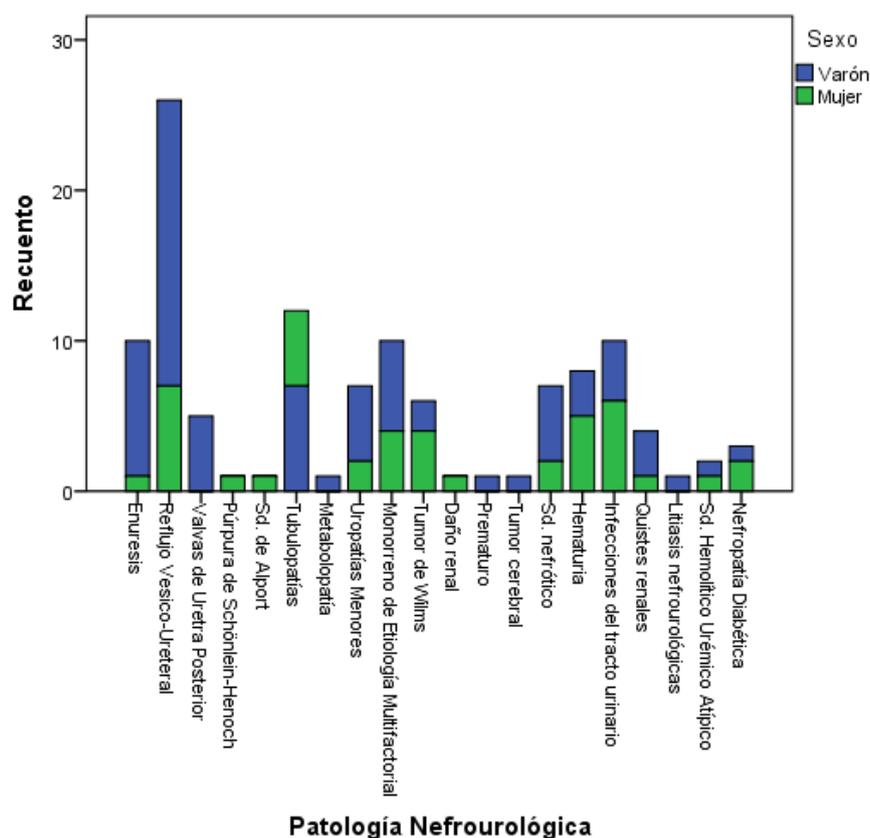


Figura 1: Distribución de la patología nefrourológica de la muestra por sexos

Del total de la muestra 44 pacientes (37,6%) fueron intervenidos en distintos momentos de la evolución de su nefro/uropatía de base. La mayoría de ellos, 24 pacientes (54,5%) requirieron intervención urológica aislada, 22 (91,7%) en forma de corrección endoscópica o quirúrgica de un Reflujo Vesico-Ureteral (RVU) uni o bilateral y 2 (8,3%) una dilatación endoscópica de Estenosis Pielo-Ureteral. Del resto de 44 pacientes intervenidos, 3 (6,8%) requirieron practicar una heminefrectomía secundaria a nefropatía por RVU y a 17 (38,6%) se les practicó una nefrectomía por anulación funcional renal (gammagrafía renal DMSA Tc-99 con función renal < 10%) de diversa etiología [malformativa en forma de displasia renal multiquística 10 pacientes (22,7%), nefropatía por RVU 1 pacientes (2,3%), tumor de Wilms 6 pacientes (13,6%)].

Cinco pacientes (4,3%) tenían HTA de etiología nefrourológica en tratamiento con IECAS o ARA II. La mediana de IMC global de la serie fue de 17,1 kg/m² (15,74-19,26).

Hasta 47 pacientes (40,2%) tenían antecedentes de infecciones del tracto urinario, principalmente en forma de pielonefritis agudas secundarias a patología malformativa nefrourológica, computando 44 pacientes (37,6% del total de la muestra) y los otros 3 pacientes (2,6%) en forma de cistitis de repetición en estudio. De los 44 pacientes con malformaciones nefrourológicas de base, 34 (77,3%) han recibido profilaxis antibiótica con diversos fármacos (tediprima, amoxicilina, fosfomicina, trimetoprim-sulfametoxazol).

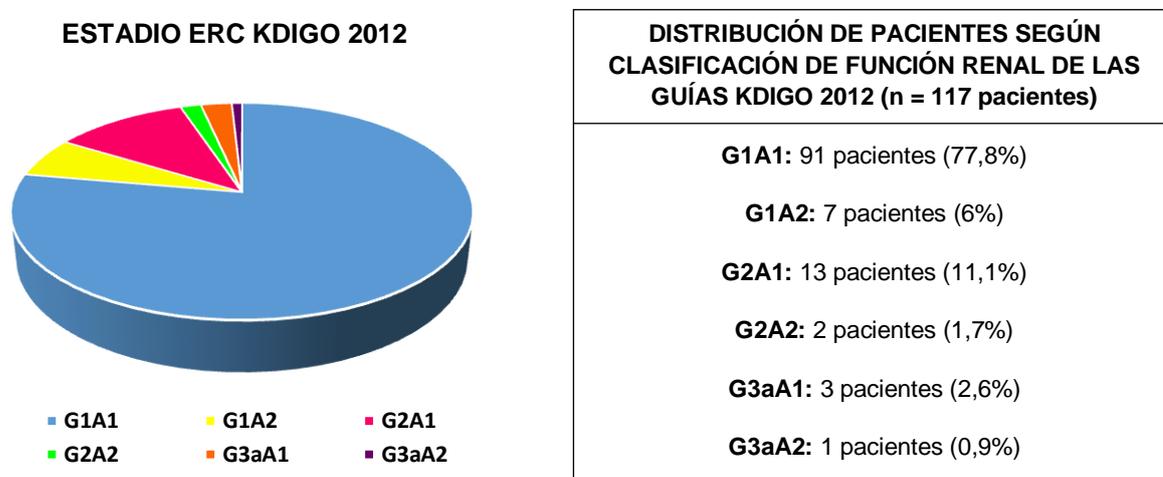
A 56 pacientes (47,86%) se les efectuó gammagrafía renal DMSA Tc-99, mostrando diversos grados de afectación en forma de 12 (21,4%) cicatrices renales aisladas, 34 (60,7%) cicatrices renales con hipofunción renal (<40%) o 10 (17,9%) riñón atrófico/agenesia renal/displasia renal multiquística/nefrectomía. Estos pacientes presentaban diversos diagnósticos nefrourológicos: 23 (41%) RVU, 10 (17,9%) monorrenos, 6 (10,7%) tumores de Wilms, 6 (10,7%) uropatías en forma de EPU o Megauréter, 5 (8,9%) VUP, 3 (5,4%) infecciones del tracto urinario recurrentes (pielonefritis crónica), 1 (1,8%) tubulopatía (hipercalciuria con hipomagnesemia y nefrocalcinosis), 1 (1,8%) litiasis y 1 (1,8%) tumor cerebral en tratamiento quimioterápico.

En 55 pacientes (47%) se demostró un defecto en la capacidad de concentración renal. En cuanto a la presencia de proteinuria, 19 pacientes (16,2%) presentaban un cociente Proteína/Creatinina patológico, con cifras > 0,2; de los cuales 3 (15,8%) padecían proteinuria en rango nefrótico. Hasta 12 pacientes (10,3%) tenían albuminuria positiva (> 30 mg/L) con una mediana de 62,2 mg/l (40,3-90) y 15 pacientes (12,8%) tenían un cociente albúmina/creatinina positivo (> 30 mg/g de creatinina) con una mediana de 64,2 mg/g creatina (49,1-90,5). 16 pacientes (13,7%) presentaron una determinación de β 2-microglobulina en orinapor encima de valores normales por rangos de edad, con mediana de 0,445 mcg/l (0,36-2,97). 10 pacientes (8,5%) presentaba hipercalciuria definida como un cociente calcio/creatinina patológico para la edad, con una mediana de 0,26 mg/g creatina (0,21-0,34).

En 32 pacientes (27,4%) el cociente NAG/Creatinina estaba elevado para el rango normal por edad [mediana de 28,05 U/g crea en < 2 años, 20 U/g crea (10,8-32,7) para niños de 2-6 años y 9,8 U/g crea (6,4-13,7) en > 6 años.] Se comprobó que el volumen filtrado (V/FG por 100 ml) estaba elevado en 18 (15,4%) de los casos, con una mediana de 1,6 ml/100 ml FG (1,32-2,12).

A todos los pacientes se les efectuó una bioquímica sanguínea con determinación de creatinina plasmática. A los pacientes que presentaron patología nefrourológica y que cumplían requisitos como ser neonato, tener signos de malnutrición o escasa masa muscular, estar en tratamiento oncológico o diagnosticados de ERC, se decidió solicitar una determinación de Cistatina C plasmática para estimar con mayor precisión el filtrado glomerular por la fórmula de Pottel de 2017. Esta determinación solo se pudo realizar a 27 pacientes (23,1%) del total de la muestra. En 19 pacientes (16,2%) el FGe por creatinina estaba reducido y en 10 pacientes (37% de la muestra estudiada que fueron 27 pacientes, 8,5% del total de la serie) lo estaba el FGe por cistatina C plasmática.

Según la clasificación de función renal de la guía KDIGO 2012 (1) se catalogó a 91 pacientes (77,8%) con una función renal normal, 7 (6%) con albuminuria leve y 19 (16,2%) con función renal patológica por presentar alteración del FGe por creatinina y diverso grado de albuminuria (**Figura 2**).



Las patologías de estos pacientes se detallan en el apartado de estadística analítica.

Figura 2: Distribución de pacientes en base a la clasificación KDIGO 2012

2. Estadística Analítica

A. Estimación del Filtrado Glomerular (FGe) por creatinina y cistatina C plasmáticas.

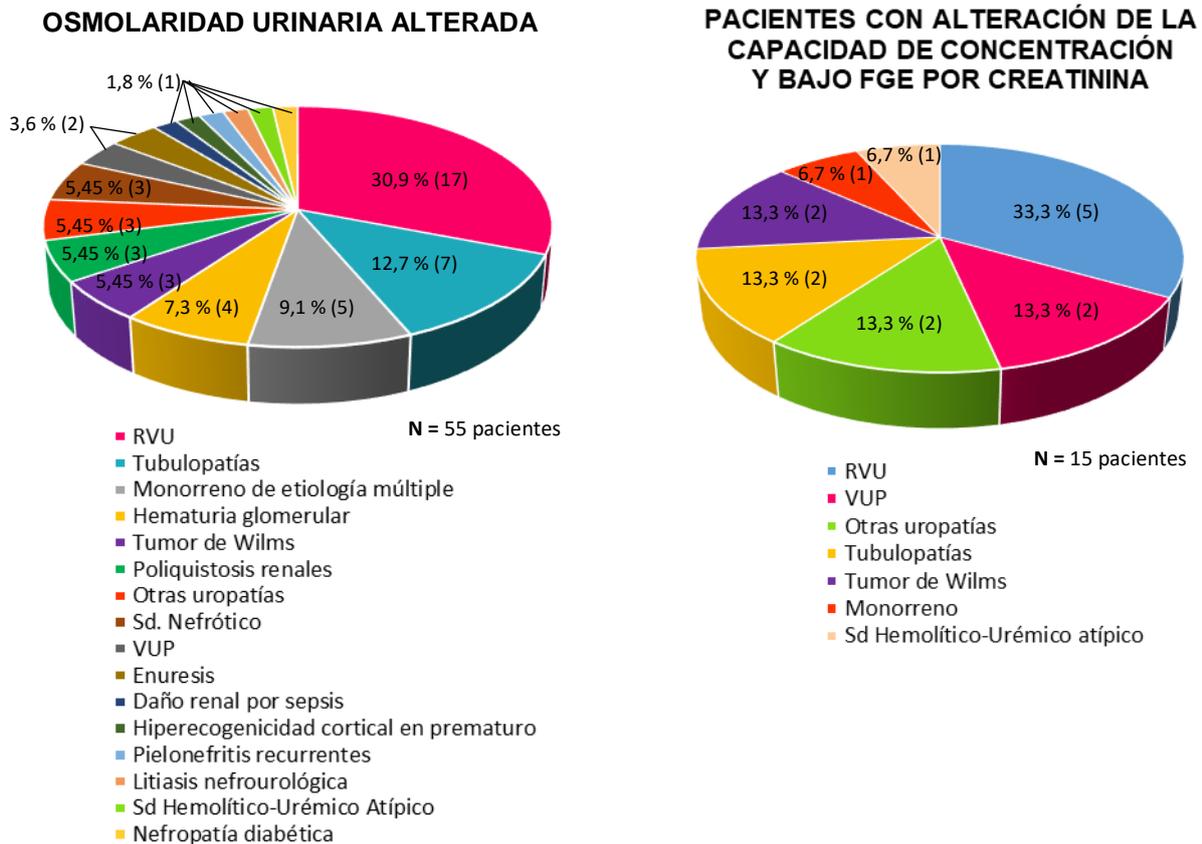
Un total de 19 pacientes (16,2%) presentaban alteración del FGe por creatinina calculado por la ecuación de Schwartz de 2009 (6, 7), con una mediana de 76 ml/min/1,73m² (59,85-84,84); las patologías nefrourológicas que padecen se recogen en la **Tabla 1**.

A una muestra de 27 pacientes (23,1%) del total, se les solicitó la determinación de Cistatina C plasmática para estimar el FG según la fórmula de Pottel de 2017 (8, 9). De ellos, 10 (37%) presentaban un bajo FGe, con una mediana de 69,4 ml/min/1.73m² (47,1-78,8). Las patologías nefrourológicas que padecen se recogen en la **Tabla 2**.

Un total de 5 pacientes (4,3%) presentaron alteración del FGe por creatinina y por cistatina C plasmática, con una mediana de FGe creatinina de 51,6 ml/min/1,73m² (42,8-61,06) y de FGe por cistatina C plasmática de 58,3 ml/min/1,73m² (43,6-77,8), test de correlación de Pearson de 0,874, p = 0,05. Las patologías que sufrían los pacientes que presentaron alteración del FG estimado por ambos parámetros fueron: 2 pacientes (40%) con VUP, 1 (20%) afecto de tubulopatía, 1 (20%) de hematuria glomerular y 1 (20%) diagnosticado de Sd Hemolítico-Urémico atípico.

B. Alteración de la Osmolaridad Urinaria máxima en primera micción de la mañana.

55 pacientes (47%) presentaron una osmolaridad urinaria máxima menor a 800 mOsm/kg, con una mediana de 547 mOsm/kg (414-670). De ellos 15 (27,3%) además presentaban un FGe por creatinina patológico (**Figuras 3 y 4**). Al analizar la correlación de tener osmolaridad urinaria alterada con afectación del FGe por creatinina se encontró una asociación estadísticamente significativa, $p = 0,013$.



Figuras 3 (izquierda) y 4 (derecha): Distribución de pacientes en función de su alteración de Osmolaridad urinaria (capacidad de concentración) +/- bajo FGe por creatinina

En el análisis del grado de asociación entre el FGe por creatinina y la osmolaridad urinaria máxima mediante el coeficiente de correlación de Pearson se objetivó asociación entre dichas variables ($p < 0,001$), con un coeficiente de correlación de 0,248.

C. Estudio del Volumen/Filtrado por 100 ml (V/FG por 100 ml).

Un 15,4% (18) pacientes de la muestra global presentaron alteración del volumen filtrado (V/FG). Las patologías que padecían estos pacientes eran: 5 (27,8%) RVU, 3 (16,7%) tubulopatías, 2 (11,1%) tumor de Wilms y 1 (5,55%) paciente de cada una de las siguientes patologías: VUP, monorreno, tumor cerebral, poliquistosis renal, Sd. Nefrótico, púrpura de Schönlein-Henoch, pielonefritis recurrentes, Sd. Hemolítico-urémico atípico.

Tabla 1: Distribución de pacientes con FGE por Creatinina alterado en función de la patología nefrourológica de base			Tabla 2: Distribución de pacientes con FGE por Cistatina C plasmática alterado en función de la patología nefrourológica de base		
Tipo de patología	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Tipo de patología	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
RVU	6	28,6	RVU	3	30
Tubulopatías	3	14,3	VUP	2	20
Otras uropatías	3	14,3	Tumor de Wilms bilateral	2	20
VUP	2	9,5	Tubulopatías	1	10
Tumor de Wilms bilateral	2	9,5	Hematuria glomerular	1	10
Pielonefritis crónicas	2	9,5	S. Hemolítico-Urémico Atípico	1	10
Monorreno por displasia renal	1	4,8	TOTAL	10	100,0
Hematuria glomerular	1	4,8			
S. Hemolítico-Urémico Atípico	1	4,8			
TOTAL	21	100,0			

Al analizar a los pacientes en función de si tienen o no alteración en el V/FG y comparar los parámetros de valoración de función renal glomerular y tubular que se detallan en el **Anexo I** encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el bajo V/FG con un bajo FGe por cistatina C plasmática, $p = 0,038$. No se encuentra relación estadísticamente significativa entre un bajo V/FG con otros parámetros de valoración de función renal, sin embargo, podemos decir que sí se objetivan diferencias en dichos parámetros entre los grupos de V/FG normal y bajo, como una baja osmolaridad urinaria máxima [764,5 mOsm/kg (505-859,25)] o mayor cociente albúmina/creatinina [14,45 (7,93-22,8)], aunque éste último no sea patológico. En nuestra serie no se objetiva relación estadísticamente significativa entre el V/FG en los pacientes con alteración gammagráfica vs ausencia de alteración gammagráfica, $p = 0,844$.

D. Estudio analítico de los parámetros de función renal en función de la presencia o no de alteración en la gammagrafía renal o función renal.

Se analizaron los distintos parámetros de función renal dividiendo a los pacientes en dos grupos, por un lado el grupo de pacientes con alguna alteración en la gammagrafía renal (cicatrices renales, agenesia renal, ectopia renal) ($n = 56$ pacientes, 47,9%) y por el otro el grupo de pacientes con gammagrafía renal normal o función renal normal aun sin tener realizada una gammagrafía renal ($n = 61$ pacientes, 52,1%). Además, se analiza el subgrupo de pacientes con gammagrafía renal y FGe por creatinina alterados ($n = 15$ pacientes, 12,8%) vs el grupo de pacientes con gammagrafía renal normal o función renal normal aun sin tener realizada una gammagrafía renal ($n = 61$ pacientes, 52,1%). En las **Tablas 3 y 4** se muestran los análisis comparativos, objetivando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la comparación de la osmolaridad urinaria, cociente NAG/Creatinina y FGe por creatinina en el primer análisis comparativo (**Tabla 3**) y en la comparación de esos parámetros más FGe por cistatina C plasmática y V/FG en el segundo (**Tabla 4**).

DISCUSIÓN

Como se muestra en los resultados, la patología nefrourológica en general es más frecuente en varones, con porcentajes de afectación superiores al 60% (1). La recogida aleatoria de la muestra de pacientes analizados refleja la variabilidad y complejidad de la patología nefrourológica pediátrica que se atiende en este tipo de consultas. Esta amplia variedad de patología analizada permite valorar los distintos parámetros bioquímicos (sanguíneos y urinarios) en los distintos subgrupos de pacientes con objeto de optimizar su uso en aquéllos casos donde se ha demostrado que tienen utilidad por el tipo de patología que sufren y el estadio de la enfermedad en el que se encuentran.

Tabla 3	Gammagrafía renal alterada (n = 56 pacientes)	Gammagrafía renal / función renal normal (n = 61 pacientes)	P - valor
Edad (años)	7,51 (±4,51)	8,42 (±4,23)	0,230
Osmolaridad urinaria máx. (mOsm/kg)	705,43 (±238,82)	802,31 (±241,27)	0,048
Albúmina/Creatinina (mg/g crea)	31,65 (±115,86)	22,34 (±9,71)	0,334
NAG/Creatinina (U/g)	10,79 (±32,04)	6,79 (±7,76)	0,038
B2-microglobulina (mg/l)	0,3 (±0,82)	0,95 (±4,35)	0,089
FGe creatinina pl (ml/min/1,73m²)	94,96 (±31,38)	118,69 (±30,81)	0,010
FGe cistatina C pl (ml/min/1,73m²)	87,32 (±29,49)	93,55 (±19,69)	0,780
Volumen urinario (ml/100 ml FGe)	0,86 (±0,53)	0,75 (±0,59)	0,853

Tabla 4	Gammagrafía renal alterada con FGe creatinina alterado (n = 15 pacientes)	Gammagrafía renal / función renal normal (n = 61 pacientes)	P - valor
Edad (años)	9,76 (±5,23)	8,42 (±4,23)	0,119
Osmolaridad urinaria máx. (mOsm/kg)	685,15 (±259,37)	802,31 (±241,27)	0,048
Albúmina/Creatinina (mg/g crea)	37,86 (±78,34)	22,34 (±9,71)	0,414
NAG/Creatinina (U/g)	15,79 (±23,05)	6,79 (±7,76)	0,008
B2-microglobulina (mg/l)	0,16 (±0,12)	0,95 (±4,35)	0,164
FGe creatinina pl (ml/min/1,73m²)	87,32 (±31,38)	118,69 (±30,81)	0,038
FGe cistatina C pl (ml/min/1,73m²)	72,38 (±29,38)	93,55 (±19,69)	0,045
Volumen urinario (ml/100 ml FGe)	1,32 (±0,41)	0,75 (±0,59)	0,012

En nuestro estudio se demuestra que no solo se ha de calcular el FGe por creatinina para valorar la función renal, sino que su valoración implica un estudio más complejo donde es conveniente analizar múltiples marcadores bioquímicos plasmáticos y urinarios que han de seleccionarse orientados a la patología de base que padece el paciente. De esta forma, se objetiva que en los pacientes con uropatía compleja, infecciones del tracto urinario recurrentes o afectados de tubulopatías, a pesar de poder tener inicialmente un FGe por creatinina catalogado como normal (> 90 ml/min/1,73 m²) y/o ausencia de albuminuria, podemos detectar anomalías en parámetros como la osmolaridad urinaria máxima y el volumen filtrado (V/FG) que indican una pérdida de la capacidad de concentración urinaria que precede al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). En nuestra serie se objetivó baja osmolaridad urinaria máxima con poliuria, que en fases iniciales puede ser imperceptible. Este hecho ya ha sido estudiado por varios grupos de trabajo, entre los que destaca el español perteneciente al Dr. García Nieto y colaboradores (12, 13), referente nacional e internacional en el campo de la Nefrología Pediátrica.

La albuminuria aparece en fases iniciales de la nefropatía diabética y en patologías que cursan con hiperfiltración glomerular (14). Se considera un marcador precoz de enfermedad cardiovascular (15). En nuestro trabajo no se objetivan grandes diferencias en cuanto a la excreción de albúmina. Un 73,2% de los pacientes con pérdida de parénquima renal tenían albuminuria normal, hecho que podría explicarse porque no existía hiperfiltración en las nefronas remanentes o, por el contrario, por una mayor capacidad glomerular para protegerse de la hipertensión glomerular en edad pediátrica o bien podría haberse reabsorbido a nivel tubular proximal (16).

En la misma línea, hemos analizado la excreción de diversas proteínas de origen tubular y glomerular, como la B2-microglobulina o la N-acetil-glucosaminidasa (NAG) como marcadores de daño renal. Al efectuar dicho análisis en la comparativa de grupos en función de la presencia o ausencia de daño estructural demostrado en la gammagrafía renal asociado o no a una alteración del FGe por creatinina, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la excreción de NAG y sin llegar a la significación estadística en cuanto a la excreción de B2-microglobulina. Se ha demostrado que la NAG es una proteína de eliminación principal en células tubulares proximales que aumenta significativamente en la ERC, donde se produce una agresión tubular proximal progresiva (17) que parece dependiente de la vía mTOR constitutiva (18). Por tanto, este parámetro parece ser muy específico de ERC, ya que todos los pacientes de la serie que tenían NAG alterada asociaban FGe por creatinina patológico. El hallazgo de un cociente NAG/creatinina patológico para la edad ha sido reportado por otros autores, incluyendo de nuevo al grupo de trabajo del Dr. García Nieto y colaboradores (12, 13), quienes profundizaron en este estudio comparando subgrupos de pacientes afectados de RVU de diversos grados, hallando una correlación entre la baja osmolaridad urinaria máxima tras test de desmopresina intranasal y un cociente NAG/creatinina patológico, sugiriendo la posibilidad de modificar los protocolos de estudio de este tipo de uropatías tan

frecuentes en la edad pediátrica. De forma que el hecho de tener una hidronefrosis leve-moderada con un análisis de estos parámetros dentro de la normalidad evitaría el uso de pruebas diagnósticas invasivas en niños, como puede ser la realización de una cistouretrografía miccional seriada.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio al tener una muestra de pacientes relativamente pequeña con amplia variedad de patologías, aunque, como hemos indicado anteriormente, nuestros hallazgos coinciden en esencia con los reportados por la literatura comentados previamente.

CONCLUSIONES

1. El estudio de la función renal en pediatría comprende un análisis complejo de las funciones glomerular y tubular, con ecuaciones de estimación del FG validadas para población infantil y valores de referencia de FGe por creatinina y cistatina C plasmáticas y de excreción tubular de proteínas y resto de solutos específicos para la edad pediátrica.
2. Los parámetros que estudian el manejo renal del agua [osmolaridad urinaria máxima y volumen filtrado (V/FG)] son los primeros afectados en el desarrollo de ERC y los últimos que se normalizan, por lo que pacientes con alteración de estos parámetros deben tener un seguimiento periódico en consulta para efectuar diagnóstico y tratamiento precoz de ERC.
3. El estudio de parámetros bioquímicos (sanguíneos y urinarios), entre los que se incluye en los últimos años el NAG, podría evitar el uso de pruebas diagnósticas invasivas innecesarias que pueden ocasionar molestias al paciente (como CUMS en RVU leve-moderado con estudio de función renal normal) y gastos innecesarios al sistema sanitario.
4. Consideramos importante profundizar en este campo de investigación para optimizar el diagnóstico precoz de ERC y optimizar las medidas de estudio, seguimiento y tratamiento de estos niños, con objeto de mejorar su pronóstico vital y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Cambor C, MelgosaHijosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:385-401.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic Kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363-73.
3. Ibars Valverde Z, Ferrando Monleón S. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:1-19.
4. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:21-35.

5. Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:37-51.
6. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov;24(6):348-356.
7. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Fraga Rodríguez GM et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *AnPediatr (Barc)*. 2014;80(5):326.e1-326.e13.
8. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2017 Feb;32(2):249-263.
9. Pottel H1, Dubourg L2, Schaeffner E et al. Data on the relation between renal biomarkers and measured glomerular filtration rate. *Data Brief*. 2017 Sep 1;14:763-772.
10. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-Based Urinary Biomarkers to Identify the Potential for Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity in Premature Neo-nates: A Proof-of-Concept Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e43809.
11. Lee JH1, Hahn WH, Ahn J, Chang JY, Bae CW. Serum cystatin C during 30 postnatal days is dependent on the postconceptional age in neonates. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jul;28(7):1073-8.
12. García-Nieto VM, Afonso-Coderch M, García-Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI. Índices de calidad y eficiencia diagnóstica de varios marcadores de función renal para detectar la pérdida de parénquima en la edad pediátrica. *Nefrología* 2012;32(4):486-93.
13. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernandez JV. Utilidad de las pruebas básicas de estudio de la función renal en la toma de decisiones en niños con pérdida de parénquima renal o dilatación de la vía urinaria. *Nefrología*. 2016;36(3):222-231.
14. Vergouwe Y, Soedamah-Muthu SS, Zgibor J, Chaturvedi N, Forsblom C, Snell-Bergeon JK, et al. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 2010;53:254-62.
15. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as a nearly marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2100-5.
16. Birn H, Fyfe JC, Jacobsen C, Mounier F, Verroust PJ, OrskovH, et al. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest* 2000;105:1353-61.
17. Zager RA. Uremia induces proximal tubular cytoresistance and heme oxygenase-1 expression in the absence of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F362-8.
18. Nakagawa S, Masuda S, Nishihara K, Inui K. mTOR inhibitor everolimus ameliorates progressive tubular dysfunction in chronic renal failure rats. *Biochem Pharmacol* 2010;79:67-76.

ANEXOS

ANEXO I: ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL CLASIFICANDO A LOS PACIENTES EN BASE A SU VOLUMEN FILTRADO (V/FG POR 100 ml) EN LOS GRUPOS “ALTERADO” Y “NORMAL”.

Características analizadas	V/FG alterado (n = 18 pacientes)	V/FG normal (n = 99 pacientes)	p-valor
Edad (años)	6,79 (4,77-10,8) 7,79 (±4,17)	8,42 (4-11,67) 8,02 (±4,42)	0,791
Gammagrafía renal alterada	9 (50%)	9 (9,1%)	0,844
Osmolaridad urinaria máx. (mOsm/kg)	764,5 (505-859,25) 693,5 (±215,44)	802 (559-915) 734,02 (±)	0,277
Albúmina/Creatinina (mg/g crea)	14,45 (7,93-22,8) 59,04 (±159,47)	8,9 (5,9-19,2) 21,91 (±62,46)	0,142
NAG/Creatinina (U/g)	4 (2,55-11,85) 8,9 (±10,44)	4,2 (2,4-6,4) 8,87 (±25,46)	0,815
B2-microglobulina (mg/l)	0,19 (0,1-0,36) 1,89 (±7,16)	0,13 (0,09-0,21) 0,41 (±1,69)	0,126
FGe creatinina plasmática (ml/min/1,73m ²)	111,96 (95,98-141,14) 119,3 (±42,44)	107,8 (92,73-131,2) 110,81 (±29,43)	0,452
FGe cistatina C plasmática (ml/min/1,73m ²)	76,51 (37,41-92,49) 67,26 (±30,54)	98,31 (85,53-109,98) 95,14 (±21,42)	0,037
Volumen urinario (ml/100 ml FGe)	1,6 (1,32-2,12) 1,8 (±0,6)	0,54 (0,38-0,56) 0,59 (±0,23)	<0,001



ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA



Autora: María Sánchez López
Tutora: Dra. Rebeca Garrote Molpeceres
Cotutora: Dra. M^a Asunción Pino Vázquez
Universidad de Valladolid. Curso 2019-2020

INTRODUCCIÓN

- La **patología nefrourológica pediátrica** es **muy diversa**, relacionándose con **enfermedad renal crónica (ERC)** en muchos casos.
- La **incidencia de ERC** está **subestimada** ya que los estadios iniciales de enfermedad se diagnostican de forma tardía.
- El **estudio de función renal** comprende el análisis de las funciones glomerular y tubular.
- El empleo de **biomarcadores de función renal** nos puede permitir diagnosticar y tratar precozmente a niños afectados de ERC para reducir su morbi-mortalidad y mejorar su calidad de vida.

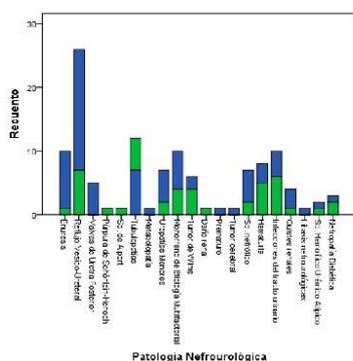
OBJETIVOS

- Describir las **características clínico-epidemiológicas** de los niños con patología nefrourológica en nuestro medio.
- Determinar **marcadores de función renal** adecuados para estudiar ERC en pediatría dada su elevada morbi-mortalidad.
- ¿En qué pacientes serían útiles?
- Prevención del desarrollo de ERC**

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño:** Estudio observacional transversal.
 - ✓ Descriptivo retrospectivo de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes
 - ✓ Analítico retrospectivo de los parámetros de función renal estudiados en los pacientes.
- Población estudio:** pacientes de Nefrourología Pediátrica del HCUV con ≤ 18 años.
- Variables de estudio:** de identificación, clínicas, analíticas de sangre y de orina (de 24h y primera micción del día).
- Análisis de función renal:** tubular y glomerular.
- Análisis estadístico:**
 - Estudio de asociación de variables cualitativas mediante test Chi-cuadrado de Pearson/Test exacto de Fisher.
 - Para comparar variables cualitativas con cuantitativas se usó el test T de Student. Si las variables no cumplían la normalidad se efectuó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.
 - Para analizar el grado de asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.
 - Cálculo mediante el programa estadístico IBM SPSS 24.0, $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



N = 117 pacientes

Sexo = 74 (63,2%) varones y 43 (36,8%) mujeres

Mediana etaria diagnóstica = 8,33 años (4,13-11,46)

Mediana etaria diagnóstica en función del sexo = 7,46 años en varones (3,06-10,91) vs 9,08 años en mujeres (5,5-12,58), siendo significativamente menor en varones ($p = 0,03$)



PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN Y BAJO FGE POR CREATININA



DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CLASIFICACIÓN DE FUNCIÓN RENAL DE LAS GUÍAS KDIGO 2012 (n = 117 pacientes)

- G1A1: 91 pacientes (77,8%)
- G1A2: 7 pacientes (6%)
- G2A1: 13 pacientes (11,1%)
- G2A2: 2 pacientes (1,7%)
- G3aA1: 3 pacientes (2,6%)
- G3aA2: 1 paciente (0,9%)

Tabla 3	Gammagrafía renal alterada (n = 56 pacientes)	Gammagrafía renal / función renal normal (n = 61 pacientes)	P - valor	Tabla 4	Gammagrafía renal y FGe crea alterados (n = 15 pacientes)	Gammagrafía renal / función renal normal (n = 61 pacientes)	P - valor
Edad (años)	7,51 (±4,51)	8,42 (±4,23)	0,230	Edad (años)	9,76 (±5,23)	8,42 (±4,23)	0,119
Osmolaridad urinaria máx. (mOsm/kg)	705,43 (±238,82)	802,31 (±241,27)	0,048	Osmolaridad urinaria máx. (mOsm/kg)	685,15 (±259,37)	802,31 (±241,27)	0,048
Albúmina/Crea (mg/g crea)	31,65 (±115,86)	22,34 (±9,71)	0,334	Albúmina/Crea (mg/g crea)	37,86 (±78,34)	22,34 (±9,71)	0,414
NAG/Creatinina (U/g)	10,79 (±32,04)	6,79 (±7,76)	0,038	NAG/Creatinina (U/g)	15,79 (±23,05)	6,79 (±7,76)	0,008
B2-microglobulina (mg/l)	0,3 (±0,82)	0,95 (±4,35)	0,089	B2-microglobulina (mg/l)	0,16 (±0,12)	0,95 (±4,35)	0,164
FGe creatinina pl (ml/min/1,73m2)	94,96 (±31,38)	118,69 (±30,81)	0,010	FGe creatinina pl (ml/min/1,73m2)	87,32 (±31,38)	118,69 (±30,81)	0,038
FGe cistatina C pl (ml/min/1,73m2)	87,32 (±29,49)	93,55 (±19,69)	0,780	FGe cistatina C pl (ml/min/1,73m2)	72,38 (±29,38)	93,55 (±19,69)	0,045
Volumen urinario (ml/100 ml FGe)	0,86 (±0,53)	0,75 (±0,59)	0,853	Volumen urinario (ml/100 ml FGe)	1,32 (±0,41)	0,75 (±0,59)	0,012

Importancia de analizar los biomarcadores de manejo renal de agua para diagnosticar ERC precozmente. El cociente NAG/Creatinina en orina parece correlacionarse con daño renal

CONCLUSIONES

- El estudio de la función renal en pediatría comprende un análisis de las funciones glomerular y tubular, con ecuaciones de FGe por creatinina y cistatina C plasmáticas validadas para población infantil y valores de referencia adaptados a su edad.
- Los parámetros que estudian el manejo renal del agua [osmolaridad urinaria máxima y volumen filtrado (V/FG)] son los primeros afectados en el desarrollo de ERC, siendo necesaria su evaluación como método diagnóstico precoz.
- El análisis de biomarcadores sanguíneos y urinarios (NAG) podría evitar el uso de pruebas diagnósticas invasivas y gastos sanitarios.
- Es importante profundizar en este campo de investigación para mejorar el diagnóstico precoz de ERC y optimizar las medidas de estudio, seguimiento y tratamiento de estos niños, con objeto de mejorar su pronóstico vital y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

- Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:385-401.
- Ibars Valverde Z, Ferrando Monleón S. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:1-19.
- García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernandez JV. Utilidad de las pruebas básicas de estudio de la función renal en la toma de decisiones en niños con pérdida de parénquima renal o dilatación de la vía urinaria. Nefrología. 2016;36(3):222-231.

ANEXO II: INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



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

Valladolid a 8 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 8 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1733 TFG	ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA	I.P.: REBECA GARROTE, M ^a ASUNCIÓN PINO. EQUIPO: MARÍA SÁNCHEZ LÓPEZ PEDIATRÍA
-------------------	---------------------------------------	--

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.

F. Javier Álvarez

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

