



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría

TESIS DOCTORAL

CISTATINA C VERSUS CREATININA
COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR
EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO,
EVOLUCIÓN DE CERO A DOS AÑOS DE EDAD

MARTA CABRERA LAFUENTE

MADRID, 2012

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



**CISTATINA C VERSUS CREATININA
COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR
EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO,
EVOLUCIÓN DE CERO A DOS AÑOS DE EDAD**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA
MARTA CABRERA LAFUENTE**

Licenciada en Medicina y Cirugía
por la Universidad Complutense de Madrid
Médico Adjunto del Servicio de Neonatología
Hospital Universitario La PAZ

Dirección
Dr. J. Quero Jiménez
Dr. J. Pérez-Rodríguez

Parte de los resultados del siguiente trabajo, así como la trayectoria de estudio sobre la cistatina C y la función renal del prematuro han sido presentados parcialmente en los siguientes congresos científicos:

- Cursos de Doctorado en el Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Trabajo para la acreditación de la Suficiencia Investigadora con calificación de Sobresaliente por el trabajo “Cistatina C como nuevo marcador de la función renal. Estudio en el recién nacido. Revisión bibliográfica”.
- 44th Annual ESPR meeting Bilbao Septiembre, 2003
 - Comunicación oral en Award Session. Young Investigator Session. A neonatal renal marker: Cystatin C reference values
- XIX Congreso Español de Medicina Perinatal San Sebastián Octubre 2003:
 - Primer Premio mejor Comunicación oral Junta Directiva por “Función renal en el recién nacido: valores de Cistatina C”.
 - Cistatina C en gestantes sanas y sus recién nacidos (poster).
 - Cistatina C en gestantes sanas. Valores de referencia (poster).
- Workshop Cistatina C Madrid Noviembre 2003:
 - Comunicación oral: Utilidad clínica de la Cistatina C en el Periodo Neonatal. Valores de referencia.
- III^a Jornada de Neonatología para médicos y II^a Jornada de neonatología para enfermeras, bajo el lema. Sevilla, Noviembre de 2005. Organizado por los Servicios de Neonatología de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla) y Carlos Haya (Málaga).
 - Ponencia presentada: cistatina C como nuevo marcador de la función renal en el neonato.
- V Congreso Hispano Portugues de Nefrología Pediátrica y XXXVI Congreso Español de Nefrología Pediátrica en Guimaraes. Portugal Junio 2010:
 - Premio al mejor trabajo español: "Evolucion del filtrado glomerular en menores de 1500 gr durante el primer año de vida valorado por la cistatina C" .
- XXIII Congreso de Sociedad Española de Neonatología Oviedo 2011:
 - Evolución del filtrado glomerular en menores de 1500gr durante los dos primeros años de vida valorado por cistatina C.
 - Nefrocalcinosis en prematuros (RNPT) menores de 1500 gr de peso: incidencia y evolución hasta los 2 años de edad.

- 38 Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica en Zaragoza Junio 2012:
 - Crecimiento renal en recién nacidos prematuros (RNPT) > 1500 gr. Estudio prospectivo a 2 años.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo aquí presentado es el resultado de varios años de esfuerzo, en el que han estado implicados diversos compañeros y personas cercanas.

Agradezco al Dr. Jesús Pérez-Rodríguez, director de la tesis, el haberme presentado a la cistatina C como nueva herramienta de trabajo posible en neonatología, iniciando con ello una vía de investigación relacionada con el riñón del recién nacido. Sus comentarios siempre acertados y su ánimo, han contribuido enormemente a que este estudio salga adelante. Su notable esfuerzo y su disposición abierta a escuchar y considerar nuevas iniciativas, siempre en beneficio de los niños, hacen de él un maestro al que seguir. Agradecer al también director de la tesis, Dr. José Quero Jiménez, pues su enorme interés por el equilibrio hidroelectrolítico y la función renal de nuestros grandes prematuros ha redundado en consejos y puntualizaciones que han ilustrado este trabajo. Así como por la confianza que ha depositado en mí, no solo como adjunta del servicio, si no también como investigadora.

A la Dra. Marta Melgosa, su contribución en el seguimiento de los pacientes, junto con sus conocimientos nefrológicos han sido fundamentales para la consecución de este trabajo. Al Dr. Nacho Pastor por su gran disponibilidad y buen humor. A la Dra. Marta Duque por su exquisita contribución al análisis de la cistatina C.

A mis compañeros del servicio, por su apoyo, ánimo, y consejos, de gran ayuda en la dura tarea de la realización de una tesis doctoral. A la Dra. Elorza por sus cariñosas recomendaciones y su ejemplo a seguir. A mis compañeras, Dra. Ana Sánchez y Dra. Paloma López-Ortego por su respaldo, ayuda y empuje.

A los niños del estudio y a sus familias, por su generosidad y contribución al estudio.

A mi madre, pues su modelo como persona y como profesional, me han enseñado a esforzarme en la vida y en el trabajo, y a saber desafiar los retos con tenacidad. A mis hermanos, en especial a Isabel, que aún siendo la pequeña me ha dado una lección de disciplina y sabiduría, sus consejos ecuánimes me han centrado de nuevo en la vida. A mis padrinos por su generosidad y cariño. A mis suegros por cuidar con tanto cariño de sus nietos. A Ladys, pilar imprescindible de nuestro hogar, su ayuda y buen cuidado de mis hijos ha facilitado que yo pudiera dedicarme a esta labor.

Por supuesto a Andrés, mi extraordinaria pareja, porque ha sido mi gran apoyo en los momentos más débiles, y mi estímulo vital, sus ganas de vivir, su buen humor, y su cariño me han sostenido en la realización de esta tarea. Y a mis hijos, Carlos y Nicolás, por su paciencia cuando estaba ausente y su alegría al recibirme. A ellos tres dedico este esfuerzo.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 FILTRADO GLOMERULAR EN PEDIATRÍA.....	13
1.1.1 EMBRIOGÉNESIS Y DESARROLLO NORMAL DEL GLOMERULO.....	13
1.1.2 DEFINICIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR.....	14
1.1.3 MÉTODOS PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR.....	17
1.1.4 MARCADORES SANGUÍNEOS DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	19
1.1.5 ESTIMACIÓN DEL FG EN PEDIATRÍA MEDIANTE FÓRMULAS.....	21
1.2. FILTRADO GLOMERULAR EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y PREMATUROS.....	24
1.2.1 PARTICULARIDADES DEL PERÍODO NEONATAL.....	24
1.2.2 ESTIMACIÓN DEL FG EN EL RECIÉN NACIDO.....	26
1.2.3 DIFERENCIAS EN EL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL.....	29
1.2.4 EVOLUCIÓN POSTNATAL DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	32
1.2.5 ALTERACIÓN DE LA NEFROGÉNESIS EN LOS PREMATUROS.....	34
1.2.6 TAMAÑO Y VOLUMEN RENAL Y SU RELACIÓN CON EL GLOMÉRULO.....	38
1.2.7 CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DEL BAJO PESO AL NACER Y LA PREMATURIDAD A NIVEL DE LAS ENFERMEDADES RENALES.....	41
1.3 MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	44
1.3.1 CREATININA COMO MARCADOR DE FILTRADO GLOMERULAR.....	45
1.3.1.1 METABOLISMO DE LA CREATININA.....	45
1.3.1.2 MÉTODO DE DETERMINACIÓN.....	48
1.3.1.3 INTERFERENCIAS CON BILIRRUBINA.....	52
1.3.1.4 CONSIDERACIONES AL USO DE CREATININA PARA EL CÁLCULO DEL FG.....	52
1.3.1.5 VALORES DE CREATININA EN NIÑOS.....	55
1.3.1.6 VALORES DE CREATININA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO....	56
1.3.1.7 VALORES DE CREATININA EN PREMATUROS.....	57
1.3.1.8 RELACIÓN CON LOS NIVELES DE CREATININA MATERNA.....	62
1.3.1.9 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA CREATININA EN EL PERÍODO NEONATAL.....	62

1.3.2 CISTATINA C COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	63
1.3.2.1 BIOQUÍMICA, FUNCIÓN Y METABOLISMO DE LA CISTATINA C...	63
1.3.2.2 .MÉTODO DE DETERMINACIÓN.....	66
1.3.2.3 CISTATINA C COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	67
1.3.2.4 VALORES DE CISTATINA C EN NIÑOS.....	73
1.3.2.5 VALORES DE CISTATINA C EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO....	73
1.3.2.6 VALORES DE CISTATINA C EN PREMATUROS.....	78
1.3.2.7 CISTATINA C EN LÍQUIDO AMNIÓTICO E INFLUENCIA DE LA CISTATINA C MATERNA.....	80
1.3.2.8 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA CISTATINA C EN PERÍODO NEONATAL.....	81
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	82
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	85
3. MÉTODO.....	87
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	87
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	88
3.3 PROCEDIMIENTO.....	89
3.4 DATOS DEL ESTUDIO.....	90
3.4.1 Variables cualitativas.....	90
3.4.2 Variables cuantitativas.....	91
3.4.3 Pruebas de imagen.....	92
3.5 MÉTODO DE ANÁLISIS DE LABORATORIO DE LOS MARCADORES DEL ESTUDIO.....	93
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	93
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	94
4. RESULTADOS.....	95
4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	95
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	97
4.2.1 Antecedentes maternos.....	97
4.2.1 Características perinatales.....	97
4.2.3 Morbilidad neonatal.....	98
4.2.4 Valores antropométricos.....	102
4.3 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.....	104
4.3.1 ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TUBULAR.....	104

4.3.2 MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	107
4.3.2.1. Evaluación de los niveles de creatinina.....	107
4.3.2.2. Evaluación de los niveles de cistatina C.....	111
4.3.2.3. Valoración de los marcadores de filtrado glomerular según la inmadurez y el peso del recién nacido	113
4.3.3 EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	120
4.3.3.1. Evolución del filtrado glomerular calculado mediante creatinina.....	120
4.3.3.2. Evolución del filtrado glomerular calculado mediante cistatina C.....	122
4.3.3.3. Diferencias en el filtrado glomerular según los marcadores de estudio, mediante las fórmulas de Schwartz y Filler.....	124
4.3.3.4 Valoración del filtrado glomerular según la inmadurez y el peso del recién nacido	126
4.4 EVALUACIÓN DERIVADA DE LA IMAGEN RENAL.....	130
4.4.1 VALORES DESCRIPTIVOS DE LA IMAGEN ECOGRÁFICA.....	130
4.4.1.1 Ecogenicidad del parénquima renal.....	130
4.4.1.2 Ectasia piélica.....	130
4.4.1.3 Nefrocalcinosis.....	131
4.4.2 EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL RIÑÓN HASTA LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA.....	132
4.4.3 VALORACIÓN DEL TAMAÑO RENAL SEGÚN LA INMADUREZ Y EL PESO DEL RECIÉN NACIDO.....	135
4.4.4 CORRELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO RENAL, CREATININA Y CISTATINA C.....	137
4.4.5 CORRELACIÓN ENTRE TAMAÑO RENAL Y EL FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO POR CREATININA Y ESTIMADO POR CISTATINA C.....	138
5. DISCUSION.....	139
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	140
5.2 POBLACIÓN.....	141
5.3 VARIBALES ANTROPOMÉTRICAS.....	141
5.4 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.....	141
5.4.1 ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TUBULAR.....	141
5.4.2 MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	142
5.4.2.1. Evaluación de los niveles de creatinina.....	142
5.4.2.2. Evaluación de los niveles de cistatina C.....	149
5.4.3 EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	156
5.3.3.1. Evolución del Filtrado glomerular calculado mediante creatinina y mediante cistatina C.....	156
5.3.3.2. Comparación de las curvas de FG mediante creatinina y Cistatina C.....	159

5.5 EVALUACIÓN DERIVADA DE LA IMAGEN RENAL.....	161
5.5.1 HALLAZGOS DE LA IMAGEN RENAL.....	161
5.5.2 CRECIMIENTO DEL RIÑÓN HASTA LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA.....	162
5.5.3 TAMAÑO RENAL SEGÚN LA INMADUREZ O EL PESO AL NACER...	167
5.5.4 RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO RENAL Y LOS MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR.....	168
5.5.5 RELACIÓN ENTRE TAMAÑO RENAL Y EL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN EL MARCADOR ESTUDIADO.....	168
5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	170
5.7 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	171
6. CONCLUSIONES.....	175
7. BIBLIOGRAFIA.....	177
8. ANEXOS.....	209
8.1 ANEXO 1 Información y consentimiento informado.....	211
8.2 ANEXO 2: Hoja de recogida de datos.....	215

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos
BUN: nitrógeno ureico en sangre
Cr: creatinina en sangre
CCr: aclaramiento de creatinina
Cin: aclaramiento de inulina
CIN: cuidados intensivos neonatales
CIR: crecimiento intrauterino retrasado
CyC: cistatina C
DBP: displasia broncopulmonar
ECO: ecografía
EFNa: excreción fraccional de sodio
EG: edad gestacional
FG: Filtrado glomerular
FGe: filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de Schwartz
GTTK: gradiente transtubular de potasio
HTA: hipertensión arterial
HULP: Hospital Universitario La Paz
IRA: insuficiencia renal aguda
IRC: insuficiencia renal crónica
ITU: infección del tracto urinario
LCR: líquido cefalorraquídeo
Log: logaritmo
Na: sodio
NFC: nefrocalcinosis
K: potasio
P: fósforo
Pcr: creatinina en plasma
PENIA: inmunoanálisis nefelométrico de unión de partículas
PETIA: inmunoanálisis turbidimétrico de unión a partículas
RD: riñón derecho
RI: riñón izquierdo
RMN: resonancia magnética nuclear
RN: recién nacido
RNT: recién nacido a término
RNMBP: recién nacido pretérmino de muy bajo peso para la edad gestacional
RNPT: recién nacido pretérmino
RTP: índice de reabsorción tubular de fosfato
Sem: semanas
TA: tensión arterial

RESUMEN

Introducción. La prematuridad, junto a una adaptación anticipada al medio extrauterino adverso, conlleva una alteración y cese de la nefrogénesis normal. El menor número de nefronas final, conduce a hipertrofia adaptativa de las existentes, a reducción del tamaño renal y a mayor incidencia de enfermedades renales en la edad adulta. Puesto que entre un 1,5 y 2% de los nacimientos son prematuros menores de 1500 gr, se establece una población, en cierto modo especial, con riesgo cardiovascular, de hipertensión arterial o deterioro renal, que aconseja un seguimiento prolongado de la función renal de estos pacientes, tanto para detectar precozmente la enfermedad como para implementar medidas preventivas. El nivel sérico de creatinina lejos de ser el método ideal, es el indicador del filtrado glomerular (FG) en neonatos más extendido. Sin embargo, los métodos de medición de la creatinina pueden tener interferencias en el periodo neonatal, la creatinina del recién nacido depende de los niveles maternos, y en el prematuro existe reabsorción de la misma a nivel tubular lo cual infraestima el filtrado glomerular en ellos. La cistatina C, poco estudiada en neonatos, es particularmente útil durante el periodo neonatal, ya que no está influenciada por los niveles de cistatina C de la madre, así como porque es un marcador más sensible en situación de reducción del filtrado glomerular como sucede durante esta etapa de la vida. Sería por tanto interesante, disponer de un marcador más sensible para detectar alteraciones en el FG, así como para discriminar a los prematuros de muy bajo peso (RNMBP) que tendrán en un futuro afectación renal derivada de su nefrogénesis alterada.

Objetivos. 1) Determinar niveles séricos de creatinina y de cistatina C desde el nacimiento hasta los 2 años de edad en recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1.500 g 2) Estudiar las variables que modifican o influyen en los valores de creatinina y de cistatina C. 3) Estimar y comparar la evolución del filtrado glomerular en esta población durante los 2 primeros años de vida. 4) Medir el crecimiento renal hasta los 2 años de vida en esta población. 5) Relacionar el tamaño renal con el filtrado glomerular estimado por creatinina y por cistatina C.

Método. Se realizó un seguimiento prospectivo longitudinal (15 días de edad, 37 semanas de edad postmenstrual, 6, 12 y 24 meses de edad corregida) de un grupo de recién nacidos con peso al nacer < 1500 gramos (RNMBP) desde el nacimiento hasta los dos años, realizando determinaciones simultáneas de cistatina C, creatinina y estudio ecográfico del tamaño renal, comparando la estimación del filtrado glomerular por los valores séricos, por las fórmulas habitualmente empleadas, y relacionándolo con las mediciones del tamaño renal. Se elaboró una base de datos Access y se emplearon los paquetes estadísticos SAS 9.1, Enterprise 3.0 y SPSS (versión 9.0; SPSS Inc Chicago, IL, USA) para el análisis estadístico. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario la Paz, y se obtuvo consentimiento informado por escrito de los progenitores que aceptaron participar.

Resultados. Se reclutaron a 52 pacientes con una edad gestacional de $28,42 \pm 2,4$ semanas y peso al nacer de 1.021 ± 243 g (Media \pm Desviación estándar). Se observó un descenso brusco de los niveles de creatinina desde las dos semanas de vida hasta la edad del término/alta, manteniéndose posteriormente bajos hasta los 2 años de edad. La cistatina C sin embargo, desciende de forma progresiva desde el nacimiento hasta los 2 años de edad. Encontramos que los pacientes que asociaron mayor morbilidad neonatal, presentan unos niveles de creatinina significativamente menores a la edad del término/alta, no siendo así con la cistatina C. En cuanto a la relación que el grado de desnutrición tiene con cada uno de los marcadores, encontramos que los más desnutridos presentan unos niveles de creatinina menores, y por el contrario más elevados de cistatina C, sin llegar a la significación estadística.

Mediante las fórmulas de uso clínico habitual para estimar el filtrado glomerular, observamos un aumento progresivo del mismo independientemente del marcador analizado, con diferencias significativas entre ambos.

Los riñones de nuestros pacientes prematuros crecen menos que en el recién nacido a término, aumentando de tamaño de forma significativa desde las dos semanas de vida hasta los dos años, sin diferencias según el sexo. En aquellos pacientes de extremado bajo peso al nacer, menores de 1.000 g, o más inmaduros menores de 28 semanas de edad gestacional, la velocidad de crecimiento es menor.

Finalmente existe una correlación positiva significativa entre tamaño renal y filtrado glomerular estimado mediante cistatina C y no frente al estimado mediante creatinina.

Conclusiones. Los resultados indican que la cistatina C representa mejor que la creatinina el proceso de maduración evolutiva del filtrado glomerular. Dado que el tamaño renal, como indicador indirecto del filtrado glomerular y de la nefrogénesis, se encuentra significativamente relacionado con el filtrado glomerular estimado mediante cistatina C, podríamos considerar a esta última como un marcador más sensible de alteraciones en el filtrado glomerular durante el periodo neonatal, pudiendo ser una herramienta que nos discrimine aquellos pacientes con riesgo renal en edades posteriores.

1.INTRODUCCION

Una función renal adecuada es muy importante para el desarrollo del individuo, por lo cual es necesario, en primer lugar, que el riñón se desarrolle con normalidad. La embriogénesis del riñón pasa por una serie de fases, de procesos recíprocos y de señales que implican marcadores humorales fundamentales para su correcta formación. El primer glomérulo aparece a las 9 semanas de edad gestacional (EG) y se siguen formando hasta las 34-36 semanas de EG (1).

La prematuridad parece conllevar una alteración en la nefrogénesis normal, junto con una adaptación prematura al medio. En general, el riñón es capaz de reorganizarse y de modular una respuesta adecuada a ese nacimiento precoz, siendo capaz de compensar su inmadurez con sobreestímulo de la función renal, mecanismos vasomotores y aceleramiento de funciones.

La función del glomérulo se mantiene gracias al delicado balance entre fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Estas fuerzas consiguen optimizar el filtrado glomerular (FG) a pesar del bajo flujo renal secundario a los bajos valores de presión de filtración y al aumento de las resistencias vasculares intrarrenales. El reducido filtrado glomerular, suficiente para el crecimiento y desarrollo en condiciones normales, se ve comprometido cuando debe adaptarse a situaciones de estrés endógeno y exógeno como anoxia, sepsis o medicación nefrotóxica (1).

Aunque en la práctica clínica esta adaptación resulta suficiente para el desarrollo del recién nacido durante el periodo neonatal, los recién nacidos prematuros de muy bajo peso (RNMBP) son pacientes más susceptibles para desarrollar insuficiencia renal, alteraciones transitorias del filtrado glomerular y tubular en el contexto de enfermedades o de administración de fármacos, siendo en ellos necesario adecuar la dosificación de fármacos a su función renal.

La repercusión de la prematuridad en el desarrollo neurológico y pulmonar a medio y largo plazo ha sido continuamente estudiada en las últimas décadas, sin embargo, la maduración de la función renal ha sido menos evaluada. La posible repercusión de la inmadurez de diferentes órganos y sistemas, en patologías que pueden desarrollarse en la edad adulta, justifica el seguimiento prolongado de los recién nacidos pretérmino (RNPT) y especialmente en los de más bajo peso que suponen hasta un 1,5-2% de la población de recién nacidos.

La peculiaridad del periodo neonatal, la situación hemodinámica y renal cambiante, dificultan la investigación en esta etapa precoz de la vida. A lo que se añade la complejidad para medir de modo fiable el filtrado glomerular en el recién nacido (RN).

El aclaramiento de inulina mediante infusión continua y muestras horarias de orina como *gold estándar* no es práctico para el uso clínico, el aclaramiento de creatinina en neonatos al requerir orina de 24 horas, no es fácil ni fiable y no se realiza de forma rutinaria, y las ecuaciones que estiman el filtrado glomerular mediante la creatinina deben tener en cuenta los datos antropométricos para compensar las limitaciones de la misma, debiendo ajustar la fórmula en función del método de análisis de laboratorio utilizado. El nivel sérico de creatinina (Cr), lejos de ser el método ideal, es el indicador del filtrado glomerular más empleado en neonatos. Sin embargo, la creatinina presenta una serie de problemas en esta población, por ejemplo, los métodos de medición de la creatinina pueden tener interferencias en el periodo neonatal con sustancias cromógenas, la creatinina del recién nacido (RN) depende de los niveles maternos, y en el prematuro existe reabsorción de la misma a nivel tubular lo cual infraestima el filtrado glomerular en ellos.

La cistatina C es un marcador endógeno del filtrado glomerular aceptado en adultos y muy adecuado durante la infancia al ser independiente del sexo, masa muscular y de la edad a partir del año de vida (2-4). Sin embargo, la cistatina C, aunque evaluada durante el periodo neonatal, no está validada en grandes prematuros, a pesar de que es particularmente útil en el neonato debido a que no está influenciada por los niveles de cistatina C de la madre, así como porque es un marcador más sensible en

situación de reducción del filtrado glomerular, como sucede durante esta etapa de la vida.

En este contexto se realiza este estudio, con idea de revisar más en profundidad la evolución del FG en prematuros de muy bajo peso, a través del marcador habitual la Cr y comparándolo con la cistatina C.

1.1 FILTRADO GLOMERULAR EN PEDIATRÍA

1.1.1 Embriogénesis y desarrollo normal del glomérulo

El riñón se desarrolla a partir de tres hojas embrionarias, pronefros, mesonefros y metanefros. Esta última es la precursora del riñón adulto, mientras que las otras dos involucionan antes del nacimiento. A partir del metanefros se desarrolla el glomérulo, los túbulos proximales y el asa de Henle, así como los túbulos colectores y el uréter.

A las 5 semanas de EG se puede identificar el primer metanefros, a las 7 semanas de EG el primer metanefros vascularizado (5), apareciendo el primer glomérulo a las 9 semanas de edad gestacional. La formación de nuevas nefronas o nefrogénesis ocurre fundamentalmente durante la vida intrauterina y en humanos parece completarse hacia las 36 semanas de EG (6). La formación del glomérulo está íntimamente relacionada con la yema vascular que forma la red de capilares que lo rodean. La distribución del flujo sanguíneo sigue paralelamente a la maduración morfológica, siendo las nefronas más profundas de la corteza las primeras en formarse y, posteriormente, las nefronas más superficiales hacia la edad del término.

Para mantener un flujo renal adecuado existen en el glomérulo mediadores preferentemente vasodilatadores como son la bradicinina y el óxido nítrico. Una vez finalizada la nefrogénesis, esta no se reactiva, ni aun en situaciones de reducción de la masa funcional renal, enfermedad o intervención quirúrgica. Cualquier aumento del FG una vez finalizada la nefrogénesis, implica aumento individual del FG de cada una de las nefronas existentes. El grado de compensación de este fenómeno es proporcional a la magnitud de la pérdida renal y es más pronunciado en los individuos jóvenes.

La expresión génica lleva a cabo el control molecular de la nefrogénesis, mediante factores de transcripción, de crecimiento y moléculas de adhesión. Existen una

serie de señales y procesos recíprocos, así como una sucesión de marcadores humorales que modulan el proceso de formación del riñón normal o de sus alteraciones (7). Los ensayos realizados en animales, mediante el bloqueo o supresión de factores de crecimiento o citocinas, han dado luz a este proceso embriológico (8). Los estudios sobre mutaciones génicas en las patologías renales también han facilitado el reconocimiento de mecanismos de afectación del desarrollo normal del riñón (9, 10).

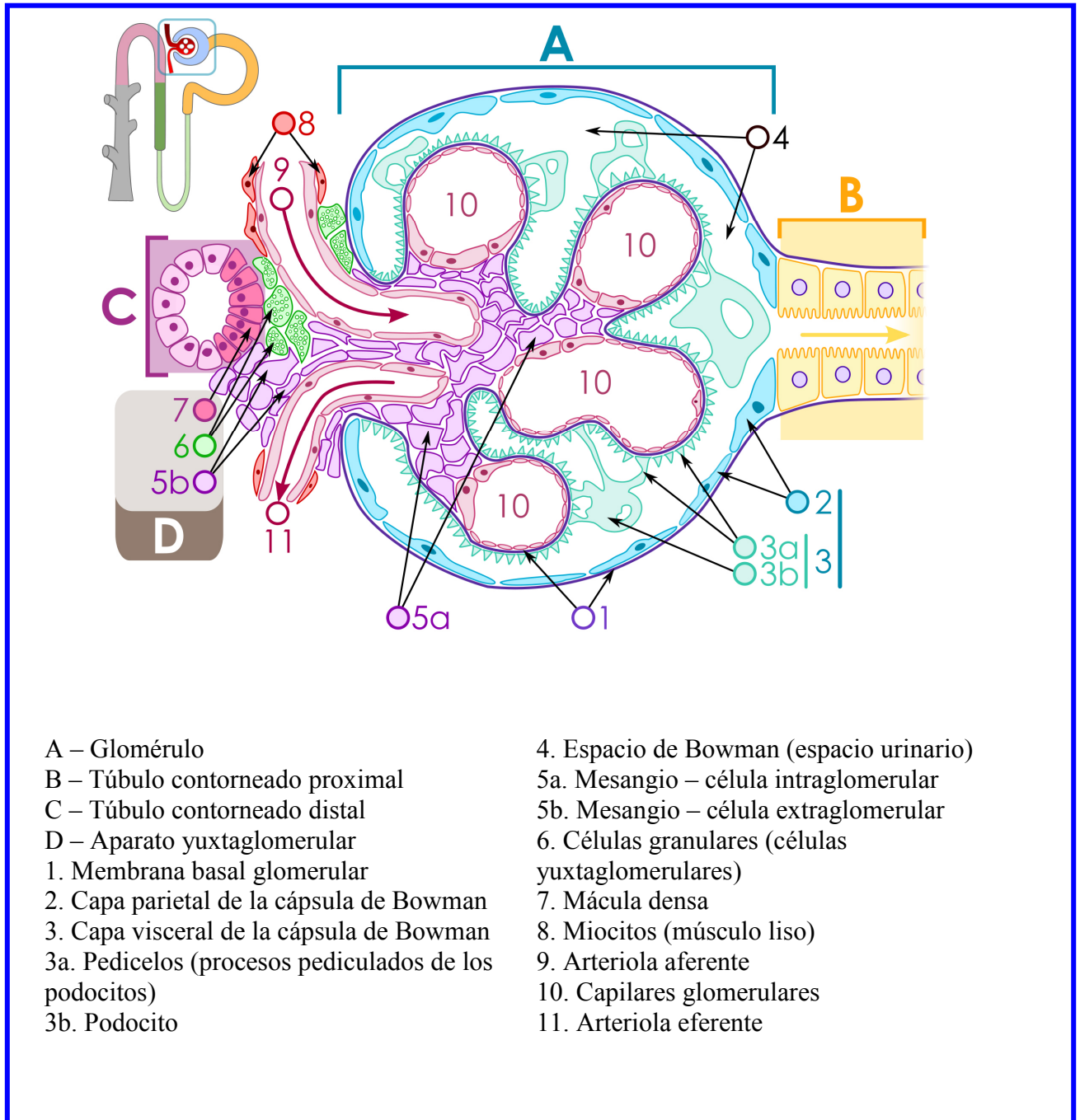
1.1.2 Definición de filtrado glomerular

El filtrado glomerular es el parámetro más comúnmente evaluado de la función renal, independientemente de que existen otras funciones como el balance y homeostasis del agua y electrolitos, regulación ácido-base, eritropoyesis, metabolismo óseo y control de la tensión arterial, funciones también reguladas por el riñón y que, en ocasiones, deben ser evaluadas.

Cada riñón contiene aproximadamente 10^6 unidades capilares llamadas glomérulos encargadas de realizar la función de filtrado sanguíneo. El glomérulo produce un ultrafiltrado del plasma como resultado de presiones de filtrado a través de su membrana semipermeable.

La sangre entra a los capilares glomerulares a través de la arteriola aferente, circula por el ovillo de capilares y sale por la arteriola eferente. La filtración tiene lugar a través de la pared capilar hacia el espacio de Bowman. Las células mesangiales, situadas estratégicamente, controlan el área de filtración a través del reflejo miogénico y el aparato yuxtglomerular, constituido por la mácula densa tubular, células mesangiales, miocitos de arteria eferente y endotelio, regula el feedback túbuloglomerular (Figura 1)

Figura 1: Esquema de la estructura del glomérulo renal. Fuente: ©Michal Komorniczak. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Renal_corpuscle.svg (Según política de copyright “Creative Commons” de Wikipedia)



- | | |
|---|---|
| A – Glomérulo | 4. Espacio de Bowman (espacio urinario) |
| B – Túbulo contorneado proximal | 5a. Mesangio – célula intraglomerular |
| C – Túbulo contorneado distal | 5b. Mesangio – célula extraglomerular |
| D – Aparato yuxtaglomerular | 6. Células granulares (células yuxtaglomerulares) |
| 1. Membrana basal glomerular | 7. Mácula densa |
| 2. Capa parietal de la cápsula de Bowman | 8. Miocitos (músculo liso) |
| 3. Capa visceral de la cápsula de Bowman | 9. Arteriola aferente |
| 3a. Pedicelos (procesos pediculados de los podocitos) | 10. Capilares glomerulares |
| 3b. Podocito | 11. Arteriola eferente |

Se define filtrado glomerular al líquido procedente de la ultrafiltración del plasma sanguíneo a través de las paredes del penacho de capilares incluidos en la cápsula de Bowman de los glomérulos renales. Representa el 20% del plasma que atraviesa los glomérulos (120 a 130 ml/min en los dos riñones, en un adulto normal) y

contiene la misma concentración de glucosa, cloro, sodio, urea, fosfatos, creatinina, ácido úrico y también vestigios de proteínas de bajo peso molecular que el plasma. La ultrafiltración separa el agua y los cristaloides del plasma de las células sanguíneas y macromoléculas, que se mantienen en la circulación glomerular.

Filtrado glomerular de una neurona = $K_f \times P_{uf} = k \times (\Delta P - \Delta \pi - P \text{ hidrostática de la cápsula de Bowman})$

K_f : coeficiente de ultrafiltrado (producto de la superficie de filtrado por permeabilidad hidráulica)

P_{uf} : presión neta de ultrafiltración (10 mmHg), derivada de las diferencias entre ΔP : presión hidrostática capilar (60 mmHg), $\Delta \pi$: presión oncótica o coloidosmótica (32 mmHg) y P hidrostática de la cápsula de Bowman (18 mmHg)

El FG de un glomérulo va a depender, por tanto, del área de superficie del filtrado, de la presión hidrostática renal y del flujo, de la presión oncótica del plasma, y de la presión en la cápsula de Bowman (11). La tasa de filtración de los capilares glomerulares es mayor que en la mayoría de los restantes lechos capilares pues su coeficiente de filtración (K_f) es mayor y su presión hidrostática capilar superior.

El flujo de sangre que llega a los riñones comprende el 20-30% del gasto cardiaco y está determinado por dos factores: presión de perfusión renal, similar a la tensión arterial y las resistencias vasculares renales, determinadas por la arteriolas aferentes y eferentes. El riñón trata de mantener el flujo renal constante a pesar de cambios en la tensión arterial sistémica, mediante mecanismo de autorregulación sobre las arteriolas aferentes y eferentes. Estos mecanismos consisten en factores anatómicos de inervación, presencia y distribución de receptores (angiotensina II) y presencia de receptores que maduran con el desarrollo. La eficacia de estos mecanismos es dependiente de la edad, por lo que, ante situaciones de bajo flujo renal secundario a hipotensión, el glomérulo de los recién nacidos y de los prematuros responde de manera menos eficaz debido a la inmadurez de los mismos.

Para medir o calcular el FG en la práctica clínica se han intentado desarrollar los métodos más rápidos, sencillos y fiables. Bien, a través de marcadores del mismo o bien mediante estimaciones o fórmulas.

1.1.3 MÉTODOS PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR.

1.1.3.1 Aclaramiento de una sustancia

El filtrado glomerular se mide tradicionalmente como el aclaramiento de una sustancia en sangre, y es expresado como el volumen de plasma que es aclarado completamente de esa sustancia por unidad de tiempo (12). Es la relación entre el débito urinario por minuto de una sustancia y su concentración en el plasma. El aclaramiento renal de una sustancia está representado por el número de mililitros de plasma que el riñón puede limpiar completamente de ese producto en un minuto.

C_x : U_xV/P_x , expresado en ml/min

C_x : Aclaramiento de sustancia x ; Sustancia x en orina (U_x), multiplicada por el volumen de diuresis de 24 horas (V) en mililitros, y dividido por la concentración de esa sustancia x en plasma (P_x). Para poder comparar se debe ajustar para la superficie corporal media del adulto de $1,73 \text{ m}^2$ de modo que se expresará en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

El marcador exógeno clásico utilizado como *gold estándar* ha sido la inulina. La determinación del aclaramiento de cualquier sustancia necesita la recogida de muestras de sangre y de orina de 24 horas, lo que implica molestias para el paciente y consumo de tiempo, siendo poco práctico y dificultoso en el quehacer clínico, pudiendo cometer imprecisiones en la cuantificación de la recolección de orina (12).

1.1.3.2 Curva de desaparición en plasma de una sustancia.

En este procedimiento se administra una sustancia vía intravenosa, ésta pasa al espacio intravascular, de ahí al extravascular y por último se elimina en la orina. El ratio de descenso del espacio intravascular es rápido de forma precoz y lento cuando se produce la distribución en los distintos compartimentos. Una vez distribuido completamente, la velocidad de descenso del espacio intravascular refleja la de excreción, siempre que la eliminación de la sustancia sea exclusivamente por filtrado glomerular. Esta técnica requiere muestras frecuentes de sangre para determinar cómo se distribuye por los tejidos, y sobre todo determinar cuando se ha alcanzado la estabilidad en los distintos espacios. Algunos modelos matemáticos se han diseñado

basados en un único compartimento y en función de los tiempos de distribución, para con ello reducir el número de muestras, pero se reduce sensibilidad. Además los pacientes con edema o insuficiencia cardiaca no siguen este modelo.

1.1.3.3 Infusión constante sin determinación urinaria

Dada la dificultad del acceso venoso para infusión continua, junto con la imprecisión de la recolección de orina, se han diseñado nuevas estrategias para calcular el aclaramiento de una sustancia fundamentalmente en niños y neonatos que resulten menos complejas. Una de ellas es la infusión de un marcador exógeno, sin recolección de orina (13, 14).

Una vez establecido el nivel estable en sangre, el ratio de infusión del marcador por unidad de tiempo es igual al ratio excretado en la orina por lo que:

FG: I / P_x

I: ratio de infusión; P_x : concentración en plasma de la sustancia.

Con este método solo se necesita una muestra única de sangre, conocer los parámetros de velocidad de infusión, concentración del marcador, así como cuándo se consigue la concentración estable en sangre del mismo. Los marcadores utilizados con este método son los diferentes radionúclidos, así como la inulina.

No es una técnica frecuentemente utilizada. Requiere infusión continua, el FG puede ser sobreestimado si la determinación en plasma se realiza demasiado pronto o no se ha alcanzado la concentración estable en plasma. Asume que se consigue una concentración estable en un tiempo determinado, independiente de las características del individuo. Esta asunción no es válida según la situación clínica del paciente, y menos aún en el recién nacido con un elevado volumen extracelular con respecto a otras edades de la vida.

1.1.3.4 Concentración plasmática del marcador en sangre

Se basa en la determinación de una sustancia endógena en sangre, cuya eliminación sea únicamente a través de FG, de manera que si el FG se reduce aumentan

sus valores en sangre. No suele existir una relación tan lineal, por lo que se han diseñado varias fórmulas para corregir las imperfecciones que la determinación aislada del marcador pudiera producir (15), que serán analizadas más adelante.

El marcador ideal del filtrado glomerular sería aquella sustancia endógena que, producida de forma constante por el organismo, no estuviera unida a proteínas, se eliminara únicamente por filtrado glomerular, no fuera reabsorbida ni secretada ni metabolizada o sintetizada por el riñón, de tal forma que el filtrado glomerular tuviera la misma cantidad de marcador que el plasma y al progresar por el sistema tubular, toda la cantidad filtrada llegara hasta la orina. Los más utilizados son la creatinina y la cistatina C.

1.1.4 MARCADORES SANGUÍNEOS DEL FILTRADO GLOMERULAR

Marcadores exógenos:

La inulina, una sustancia exógena, con una masa molecular de 5.700 Da, se filtra libremente por el glomérulo, no se reabsorbe, ni se secreta ni se metaboliza por el túbulo, no se une a proteínas plasmáticas, no es tóxica y es fisiológicamente inerte. En consecuencia, el aclaramiento plasmático de inulina por minuto es igual al filtrado glomerular. Los inconvenientes de la técnica incluyen la dificultad para obtener inulina y para su preparación, los requerimientos de infusión continua para mantener unos valores plasmáticos constantes, así como que no todos los laboratorios disponen de la técnica para su determinación. Todo ello favorece que se hayan implementado otros métodos para calcular el FG, no empleándose la inulina de forma rutinaria en la práctica clínica y considerándose más como herramienta de estudio (11).

Los marcadores utilizados mediante el método de infusión constante sin determinación urinaria son los diferentes radionúclidos como ^{99m}Tc -DTPA o ^{51}Cr -EDTA o 125-Iothalamato sódico, que se emplean como métodos fiables de filtrado glomerular, pero son costosos, implican especial manejo y requieren exposición a radiación, por lo que su uso queda relegado a pacientes con patología renal (12).

La desaparición en sangre de Iohexol se postula como otro método posible. Es una sustancia exógena (agente de contraste no iónico), como la inulina que requiere determinaciones en sangre a las 4-6 horas de su administración, junto con historia de ausencia de alergia al mismo, no ha sido validado en neonatos (12).

Marcadores endógenos:

Como marcadores endógenos se ha utilizado entre otros, la urea en plasma, o el BUN, aunque al ser modificados por distintas enfermedades (insuficiencia cardiaca congestiva, malnutrición o hiperalimentación) y tener además reabsorción tubular, no serian muy valorables. La urea plasmática representa mejor el estado metabólico del paciente que su filtrado glomerular (16)

Las proteínas de bajo peso molecular, eliminadas fundamentalmente mediante filtrado glomerular, son potenciales marcadores del mismo. Las sustancias más estudiadas hasta ahora, han sido la α_1 microglobulina y la β_2 microglobulina, no siendo superiores a la creatinina, por distintos motivos: la α_1 microglobulina producida en el hígado, posee una fuerte unión a la IgA y a la albúmina impidiendo que se filtre libremente, reduciéndose por ello su uso como marcador del FG; en cuanto a la β_2 microglobulina, aunque filtrada libremente en el glomérulo y reabsorbida y catabolizada en las células del túbulo renal proximal, posee una producción variable en función de la respuesta inmune, como parte del complejo mayor de histocompatibilidad, por lo que no es útil para medir filtrado glomerular (17, 18). Ambas sustancias se ha postulado como buenos marcadores de daño tubular, pues su aparición en orina supone una alteración en la reabsorción a nivel del mismo.

De los marcadores más estudiados evolutivamente, la creatinina es, hasta ahora, el más aceptado. Es una proteína derivada de la fosfocreatina que se encuentra en la masa muscular, por tanto depende de ésta y muestra escasa variación diaria. Los niveles de Cr en plasma se usan normalmente como indicador aproximado del FG, pues su eliminación es a través del mismo.

La cistatina C, una proteína básica no glicosilada de bajo peso molecular, producida de forma constante por las células nucleadas, es eliminada exclusivamente mediante filtrado glomerular y casi completamente reabsorbida y catabolizada en las células del túbulo proximal, por lo que cumple los requisitos para ser un marcador ideal endógeno del FG. No se había empleado a pesar de conocer su buena posibilidad como marcador pues no existían métodos de medición fiables y sencillos. En los últimos años el método PENIA parece ser reproducible en laboratorio y útil en práctica diaria.

Dado que el trabajo presentado se centra en estos dos marcadores endógenos, la creatinina y la cistatina C, se analizarán más adelante con detalle.

1.1.5 ESTIMACIÓN DEL FG EN PEDIATRÍA MEDIANTE FÓRMULAS

Como valor absoluto ningún marcador de los anteriormente citados representa por si solo el filtrado glomerular y, por tanto, hay que hacer mediciones en sangre y en orina para determinar su aclaramiento. Para evitar la recogida de orina, así como las imprecisiones de estos marcadores endógenos, se han establecido fórmulas que estiman el FG de la forma más fiable posible. La más universalmente utilizada en pediatría es la fórmula de Schwartz, que emplea una constante para el recién nacido y otra para el prematuro. Con ajustes según la talla y superficie corporal.

En el estudio de Schwartz de 1976 (19) se desarrolla una fórmula para el cálculo del FG, derivada de una población de 186 niños en los que compara FG medido con inulina, con el aclaramiento de creatinina. Hay que señalar que el estudio se realizó en niños mayores de 6 meses y menores de 20 años, ya que como apuntan, antes de los 6 meses de vida el FG no sigue una relación constante con la superficie corporal. Encuentran una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la talla y la creatinina en plasma, así como entre la talla y el aclaramiento de creatinina. No hallaron diferencias estadísticamente significativas según sexo o situación pre o postpuberal.

Mediante análisis de regresión lineal llegan a la fórmula siguiente:

$$\text{FGe (ml/min/1,73m}^2\text{)} = K \times \text{Talla (cm)}/\text{Pcr (mg/dL)}$$

Esta fórmula se basa en el supuesto de que la excreción de creatinina es proporcional a la talla corporal e inversamente proporcional a la creatinina plasmática. Encuentran una correlación positiva significativa, entre la fórmula propuesta y el aclaramiento de inulina en esa misma población. El valor de K puede ser obtenido de la fórmula $K = \text{FG} \times \text{Talla} / \text{Pcr}$. El valor de la constante K es variable en función de la edad del paciente:

0,55 de 1 año a los 12 años

0,57 en mujeres adolescentes

0,70 en varones adolescentes.

Con esta fórmula se podría estimar el FG simplemente con un valor de Cr en plasma y la talla del individuo, facilitando una valoración y un seguimiento evolutivo de la función renal sin necesidad de recurrir a la difícil y costosa realización del aclaramiento.

Para poder comparar el FG entre niños, adolescentes y adultos de diferentes tallas, es necesaria una escala estándar de referencia. Como el tamaño renal del niño varia con el crecimiento longitudinal, se corrige el aclaramiento de creatinina según la superficie corporal del adulto, multiplicando el resultado por $1,73 \text{ m}^2$, y dividiendo por la superficie corporal del niño en m^2 , para lo que se utilizan tablas de nomogramas a partir de la talla y el peso de niño, o bien se calcula mediante la raíz cuadrada del cociente entre peso en kg x la talla en cm/3600. De esta forma, el aclaramiento de creatinina se expresa en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. En la fórmula de Schwartz, como se emplea la talla, el resultado ya sale ajustado a $1,73 \text{ m}^2$

Dado que hacer equivalente el FG únicamente con el valor de la Cr plasmática tiene limitaciones, debido a que la concentración de Cr en plasma varía con la edad, los autores sugieren que la fórmula: $\text{FGe} (\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 0,55 \text{ Talla (cm)} / \text{Pcr (mg/dL)}$ puede ser una estimación adecuada y útil del FG, en la edad pediátrica a partir del año de vida (19).

Posteriormente Brion y Schwartz realizan un estudio para validar la fórmula de Schwartz en recién nacidos término y pretérmino, comparando el FG mediante el aclaramiento de creatinina frente al de inulina (20). Concluyen que la constante K sería:

0,33 en RNPT hasta el año de edad, y de 0,45 en RNT hasta el año de edad. El valor menor en el RNPT se debe a su menor porcentaje en masa muscular frente a los RNT, pues una constante de 0,45 sobreestimaría el FG en RNPT en un 25-30% (20).

Se admite que la fórmula $K \times \text{Talla}/\text{Pcr}$ puede proporcionar más información clínica que los valores aislados de creatinina plasmática, habida cuenta de que los valores de creatinina dependen, no solo de la función renal, sino también del porcentaje de masa muscular. No obstante se recomienda precaución con el uso de esta fórmula en estudios neonatales dirigidos a la definición de mecanismos fisiopatológicos. Uno de los inconvenientes de la fórmula de Schwartz es la sobrestimación del FG cuando este es menor de $20 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Por otro lado, a raíz de los estudios realizados con cistatina C como marcador del filtrado glomerular, se han ido desarrollando fórmulas para la estimación del mismo a partir de este marcador. En el estudio de Filler y Lepage de 2003 (21) se compara la fórmula de Schwartz con una fórmula desarrollada mediante regresión múltiple utilizando la cistatina C. El análisis fue realizado en niños a partir del año de edad, con patología renal y la comparación se hizo con el FG determinado mediante aclaramiento de $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. Los autores destacan que la fórmula para la cistatina C tiene menos sesgos y estima mejor el FG frente a la clásica de Schwartz en niños. Es la primera fórmula que se desarrolla en niños a partir de la cistatina C.

Fórmula de Filler del cálculo del FG para la cistatina C:

$$\text{Log (FG) (ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 1,962 + [1,123 \times \log(1/\text{CyC})]$$

En estudios realizados en adultos comparando las formulas de FG mediante Cr (1/Cr), Cistatina (1/Cistatina C), Cockcroft-Gault y MDRD (*modification of diet in renal disease*) con el $^{51}\text{Cr-EDTA}$, hallan que la precisión diagnóstica de la cistatina C es superior a la de la creatinina. Si los valores de creatinina se corrigen según la edad, sexo, raza y talla mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD, los valores de filtrado glomerular obtenidos predicen la función renal igual que la cistatina C (22).

En esa línea de investigación, en el estudio de Grubb del 2005 (23), concluyen que la predicción del FG mediante la fórmula con cistatina C y un factor prepuberal, mejora la formula MDRD en adultos así como las fórmula de Schwartz en niños.

En el estudio de White et al (24), se analizan las fórmulas para estimar FG en adultos trasplantados, comparando las usadas para cistatina C de Filler (21, 25) y de Le Bricon (25), con el $^{99m}\text{Tc-EDTA}$, y las de la creatinina tradicionales, encontrando que las fórmulas de la cistatina C son más precisas para estimar el FG en pacientes trasplantados, frente a las ecuaciones basadas en la creatinina. Principalmente son más fiables con FG más reducidos por debajo de $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ lo que las hace particularmente sensibles a reducciones pequeñas en el FG, importante de cara al seguimiento del trasplante renal, debido a que las fórmulas basadas en la creatinina pierden sensibilidad con la reducción del FG. Situación que también presentan tanto el recién nacido a término como en prematuro durante la etapa neonatal.

Finalmente, Schwartz et al, en 2009 (15), a raíz de la determinación de creatinina mediante el método enzimático, proponen una nueva fórmula para el cálculo del FG derivada de pacientes con IRC con edades comprendidas entre 1-16 años, en la que se incluye también la cistatina C, siendo más favorable que las fórmulas previas propuestas.

Con todo ello queremos destacar la complejidad de las fórmulas para determinar el FG, pues hay que tener en cuenta al recurrir a ellas, el método de laboratorio para determinar la creatinina que se utilizó en su cálculo, la población de pacientes con la que se formuló, así como si se determinaron en pacientes sanos o con insuficiencia renal.

1.2. FILTRADO GLOMERULAR EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y PREMATUROS

1.2.1 PARTICULARIDADES DEL PERIODO NEONATAL

Al nacimiento el riñón debe asumir la función de homeostasis del agua y de electrolitos, hasta entonces soportados por la placenta. Incluso en los prematuros, el

riñón responde aceptablemente a las demandas de la vida extrauterina, comparado con otros órganos y sistemas. El FG, como mencionamos, depende del número de nefronas o del área de filtración, de la presión arterial media, del flujo plasmático renal y las resistencias vasculares intrarrenales. Tras el nacimiento se produce un aumento del flujo renal, secundario al aumento del gasto cardíaco y a la reducción de las resistencias vasculares renales. La formación de nuevas nefronas contribuye al descenso de las resistencias vasculares renales y el incremento postnatal de las prostaglandinas, bradicininas y óxido nítrico con efectos vasodilatadores, favorece el aumento del flujo renal en los prematuros menores de 36 semanas de edad gestacional. Este aumento del flujo renal se duplica a las 2 semanas (26), llegando a niveles maduros hacia los 2 años.

El FG del recién nacido reducido comparado con el del adulto, aumenta de forma progresiva con la edad, manteniendo un delicado balance entre las fuerzas de vasodilatación y vasoconstricción de las arterias glomerulares.

Los cambios en el filtrado glomerular del prematuro son muy dinámicos debido, no solo a la propia adaptación a la nueva vida extrauterina, sino también como respuesta y compensación frente a situaciones hemodinámicas cambiantes que suceden principalmente en el paciente prematuro (27). Se comprende, por tanto, que la maduración del sistema renal no solo implica mantener un FG adecuado, sino también disponer de mecanismos adaptativos suficientemente desarrollados como para modular respuestas adecuadas a la hemodinámica de cada momento. Por lo tanto, el reducido FG del recién nacido, aunque suficiente para mantener el crecimiento y el desarrollo en condiciones normales, puede no serlo en condiciones de estrés como la sepsis, la anoxia o frente a las medicaciones nefrotóxicas, en las que los mecanismos adaptativos se deben poner en marcha (1).

Existen durante el periodo neonatal precoz múltiples factores de riesgo asociados a daño renal, al ser pacientes prematuros sometidos a cambios hemodinámicos y del medio interno. En el metanálisis de Vieux et al (28) fueron identificados como factores de riesgo renal en prematuros: el empleo de inhibidores de la ciclooxigenasa, los antibióticos nefrotóxicos, el tratamiento prenatal con sulfato de magnesio, la hipotensión arterial sistémica, las situaciones de hipovolemia, de asfixia perinatal, la septicemia, el crecimiento intrauterino retrasado (CIR), las anomalías

congénitas del tracto urinario; como factores protectores: los esteroides antenatales, los diuréticos, las metilxantinas y dopamina a dosis inferiores a 5 microgramos/kg/min. En el análisis multivariante los factores de riesgo renal significativos fueron el tratamiento con inhibidores de la cicloxigenasa, el CIR y la sepsis.

Dado que la nefrogénesis continua hasta las 36 semanas de edad gestacional, y que en los pacientes prematuros se siguen formando nefronas nuevas, aunque en condiciones adversas, las distintas situaciones de morbilidad a las que están sometidos estos pacientes prematuros previsiblemente pueden afectar al desarrollo de nuevas dotaciones de nefronas y, por tanto, a su futura función renal. Por lo tanto, es particularmente importante determinar la función renal en esta población pues, por un lado la maduración anómala puede tener consecuencias para su vida futura y, por otro lado, el mejor conocimiento de este desarrollo renal nos ayudaría a implementar medidas protectoras de la nefrogénesis todavía en marcha.

1.2.2 ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN EL RECIÉN NACIDO

La determinación precisa del FG en recién nacidos es difícil. Las muestras de orina son poco fiables y los métodos de medición de la creatinina pueden tener interferencias en el periodo neonatal con sustancias cromógenas. La ausencia de una aproximación uniforme al FG añade confusión a todo ello. En la literatura los diferentes estudios muestran o bien valores absolutos de creatinina, o bien cálculos del FG corregidos por peso, talla o superficie corporal sin estar claro cuál es la mejor manera de medir el FG en recién nacidos. A todo esto se añade, por un lado, cuando y como definir maduración y por tanto FG normal, bien mediante edad postconcepcional o bien con la edad postnatal, y también si existen o no diferencias en cuanto al sexo.

Los inconvenientes del uso de sustancias exógenas para el cálculo más fiable del FG en el niño son más relevantes en el recién nacido por los problemas de acceso vascular y del volumen de muestras que requieren, y más aún en el prematuro. El aclaramiento de creatinina ha sido utilizado durante mucho tiempo para evaluar el FG en recién nacidos, sin embargo, dada la dificultad que existe en neonatos y niños pequeños de recoger orina de 24 horas, como método invasivo, no se recomienda de

forma rutinaria, por lo que en la práctica clínica la determinación seriada de creatinina plasmática, lejos de ser ideal, se ha venido empleando como indicador del filtrado glomerular en neonatos (20, 21, 29). De manera que un incremento de 0,4 a 0,8 mg/dL en la cifra de creatinina puede representar un descenso del 50% del FG y una insuficiencia renal.

Durante las tres primeras semanas de vida la cifra de creatinina no es fiable, debido a que al nacimiento refleja la creatinina materna y, mientras que en los recién nacidos a término los niveles de creatinina descienden 0,4 mg/dL a las 2-3 semanas de edad postnatal, en los muy prematuros existe un aumento transitorio de la Cr en plasma con un pico en el día 4, con un posterior descenso a valores normales neonatales hacia la 3ª y 4ª semana de vida (1). Ese aumento transitorio de la creatinina en prematuros es debido a la reabsorción tubular de la misma en un túbulo inmaduro como se observó en el modelo animal por el grupo de Guignard et al (30, 31). Por lo tanto, la interpretación de los niveles de creatinina en el recién nacido, y más aún en el prematuro, debe ser cuidadosa.

El uso de la urea como marcador del FG en neonatos tampoco ofrece ventajas. Se ha observado que durante las dos primeras semanas existe un aumento de la urea en plasma, secundario a un estado de catabolismo activo derivado del cese de los aportes placentarios así como del estado de gravedad del paciente. El aclaramiento de urea infraestima el FG, y no se emplea como marcador del FG. Puede ser útil como índice de desequilibrio metabólico en prematuros enfermos, o para demostrar su contribución a la hiperosmolaridad sanguínea (32).

Si la cifra de creatinina no es fiable, la dificultad inherente al periodo neonatal de las fórmulas que miden FG, es aun más compleja. El FG se suele estimar mediante fórmulas como la de Schwartz y Leger (20, 33) con una constante para el recién nacido y otra menor para el prematuro. Dado que los niveles de creatinina en suero medidos mediante técnica enzimática o mediante el método de Jaffé modificado difieren, se deberá tener en cuenta a la hora de utilizar las fórmulas para calcular el FG con qué método de laboratorio fueron desarrolladas (34).

El FG se expresa normalmente en relación a la superficie corporal para estandarizarlo y poder compararlo entre individuos de diferentes tamaños, no obstante, no es siempre adecuado durante el periodo neonatal. Las fórmulas que utilizan talla y creatinina en plasma, son útiles en niños mayores pero inadecuadas para el neonato (16), pues estarían mejor ajustadas por peso y no por superficie corporal, por ser más apropiado fisiológicamente en el prematuro así como más accesible en la práctica clínica. La masa total corporal muchas veces esta alterada, sin por ello afectarse el filtrado glomerular, existiendo pobre correlación, por tanto, entre FG y la superficie corporal total, aunque se use en la práctica clínica (35).

Respecto a cuando valorar la maduración renal, parece que la edad postmenstrual es mucho más descriptiva de maduración renal que la edad postnatal, pues refleja la edad postconcepcional y sus implicaciones en la maduración del riñón. La edad postnatal tiene una variabilidad de pesos muy alta al nacer, sin embargo la edad postmenstrual define mejor la madurez en el filtrado (36). Este concepto fue señalado previamente Arant et al (37), que asoció la curva del FG más con la edad gestacional, reflejando con ello mejor la madurez fisiológica que sucede intraútero durante la vida fetal.

En cuanto a las diferencias en el FG según el sexo, estas son debidas a diferencias en la masa muscular y, por tanto, en la producción de creatinina, mayor en varones durante la infancia y edad adulta. En recién nacidos, y más aún en prematuros, estas diferencias tanto en la creatinina plasmática como en el FG según el sexo no existen (38).

Por todo ello, encontrar un marcador del FG más fiable que la creatinina, puede ofrecer ventajas a la hora de valorar la función renal de estos recién nacidos. La cistatina C se ha sugerido como marcador útil del FG. En niños y en adolescentes, la cistatina C se correlaciona más fuertemente con el FG real que la creatinina. Sin embargo, aunque existen estudios del mismo durante el periodo neonatal, tanto en prematuros como en recién nacidos a término, todavía no se ha establecido su uso definitivo durante esta etapa precoz de la vida (39-41).

1.2.3. DIFERENCIAS EN EL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

Las diferencias en el FG entre RNT y RNPT, no solo existen, sino que se mantienen durante el primer mes de vida (37, 42-47). La concentración de creatinina se encuentra inversamente relacionada con la edad gestacional al nacimiento: cuanto más inmaduro el recién nacido, valores más altos de creatinina en sangre. Por lo tanto, el aclaramiento de creatinina, como medida del filtrado glomerular, se encuentra disminuido en RNPT con respecto a RNT de forma significativa, tanto al nacimiento como en las primeras semanas, igualándose hacia la 3 semana de vida (ver Tabla 1 resumen de estudios sobre FG en recién nacidos).

Los valores del FG para recién nacido a término en los primeros dos días de vida fueron de $20,8 \pm 1,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ frente a $15,9 \pm 1,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ en prematuros, no existiendo diferencias significativas en estas primeras 48 horas. A los 4-6 días existe un aumento del FG en ambos grupos siendo de $46,6 \pm 5,2$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ en RNT y de $24,1 \pm 1,7$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ en RNPT; y a los 3-5 semanas de vida en RNT: $60,1 \pm 4,6$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ y en RNPT: $37,0 \pm 3,7$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ con diferencias significativas entre ambos grupos (45).

Parece que la edad gestacional de 34 semanas podría marcar el momento de desarrollo o maduración renal y finalización de la glomerulogénesis como sucede en el modelo animal. Los niveles de creatinina elevados en el recién nacido pretérmino podrían reflejar no solo la inmadurez renal para aclarar la creatinina materna, sino, como se comentó previamente, un fenómeno de reabsorción de creatinina en túbulo inmaduro, lo que implica que la cifra de creatinina en RNPT infravalora el FG (30).

Resulta difícil valorar en conjunto los estudios reseñados pues cada uno de ellos analiza una población diferente, divide a la misma según peso, edad postnatal o edad gestacional y el cálculo del filtrado lo realizan mediante aclaramiento de creatinina ajustado o no por la talla. Por lo que unificar los resultados del FG de todos estos estudios resulta complejo y poco explicativo, por lo tanto en la Tabla 1 se resumen los mismos con la población analizada, la edad postnatal estudiada, la determinación que analizan y las conclusiones a las que llegan.

Tabla 1. Resumen de los estudios sobre filtrado glomerular en el período neonatal.

Estudio, año (N° de referencias)	EDAD GESTACIONAL (Semanas)		EDAD POSTNATAL	Parámetro estudiado del FG	CONCLUSIONES
	RNPT	RNT			
Arant, 1978 (37)	≤ 34 EG n = 15	> 35 EG n = 32	48 h de vida	<u>CCr (ml/min)</u>	El FG esta aumentado con respecto a la EG. El aumento FG no es lineal, sucede sobre todo a partir de las 34 semanas de EG. El nacimiento acelera la maduración del FG. Las 34 semanas de edad postmenstrual marcan un límite para la maduración renal. La función del túbulo se desarrolla más tardíamente.
Aperia, 1981 (45)	30-34 EG n = 21	39- 41 EG n = 25	1-2 días 4-6 días 3-5 semanas	<u>CCr (ml/min/1,73m²)</u>	Existen diferencias en el FG entre RNPT y RNT, estando inversamente relacionado con la EG. El aumento del FG con la edad postnatal no es lineal y es mayor en el RNT. La maduración del glomérulo precede a la del túbulo.
Heijden, 1988 (36)	RNPT 27 – 36 EG n = 41		3,4,5 días 11 días	<u>Aclaramiento de Inulina</u> <u>CCr (ml/min) y (ml/min.kg)</u>	Existe al nacer correlación entre FG y EG relacionada con el peso mediante creatinina, en los primeros 5 días de vida, no así con la cistatina C. Existe un aumento del FG postnatal no relacionado con el peso a partir de los 11 días de vida. Se postula que el aumento postnatal se debe a cambios hemodinámicos, que producen aumento del flujo renal, así como redistribución del flujo hacia nefronas corticales.

Tabla 1. Continuación

Estudio, año (N° de referencias)	EDAD GESTACIONAL (Semanas)		EDAD POSTNATAL	Parámetro estudiado del FG	CONCLUSIONES
	RNPT	RNT			
Bueva, 1994 (42)	RNPT n = 66 1000-1500 g 1501- 2000 g 2001 – 2500 g		1,2,3 o 4 días 8-12 días 15-16 días 22-23 días	<u>Creatinina</u> <u>CCr (ml/min)</u>	La Cr está inversamente relacionada con la EG. Dado que las madres de prematuros tienen niveles más bajos de Cr, este aumento de Cr en RNPT podría deberse a menor aclaramiento de la Cr materna, junto con reabsorción en túbulo inmaduro. El CCr es proporcional a la edad postnatal siendo el nacimiento un potente estímulo para su maduración.
Gallini, 2000 (46)	RNPT < 32 EG n= 83		72 horas vida Semanalmente hasta 52 días de vida	<u>CCr (ml/min/1,73m²)</u>	Al nacimiento no existen diferencias en el CCr. A partir de ahí, el FG se correlaciona con la EG y con la edad postnatal.
Vieux, 2010 (28)	27-31 EG n= 275		7 días 14 días 21 días 28 días	<u>CCr (ml/min/1,73m²)</u>	El FG se correlaciona inversamente con la EG. Observan un aumento del FG durante el 1° mes de vida. Establecen valores de referencia de una cohorte multicéntrica, así como valores de percentiles de FG normal según la edad gestacional y la postnatal.

1.2.4. EVOLUCIÓN POSTNATAL DEL FILTRADO GLOMERULAR

Como se observa de los estudios resumidos en la Tabla 1, el aumento no lineal del FG tras el nacimiento reflejaría la teoría de que existen varios mecanismos que gobiernan estos cambios, especulando, como sucede con el modelo animal, que una redistribución del flujo renal hacia la corteza superficial produciría ese incremento tan abrupto del FG entre las 2 y 3ª semanas de vida (36, 37, 42, 45). En la rata recién nacida, existe formación de nuevas nefronas durante la 1ª semana de vida, redistribución del flujo renal a nivel de las nefronas corticales, aumento de la permeabilidad capilar del glomérulo, alargamiento del área de filtración, aumento de la TA renal y aumento del flujo, como resultado de la vasodilatación renal (8).

En el prematuro, el filtrado glomerular al nacimiento es dependiente de la edad gestacional y del peso, por tanto de la madurez del riñón o del número de nefronas funcionantes, mayor en el niño de más peso y más maduro. Sin embargo, el aumento del FG tras la semana de vida es independiente del peso, postulando que se debe fundamentalmente a cambios vasomotores de la arteriola aferente así como de redistribución del flujo renal hacia las zonas más profundas de la corteza (36). En el RNPT, no existe un aumento tan acusado del FG en la 1ª semana, lo que sugiere que un glomérulo inmaduro no tiene la misma capacidad de responder a esos cambios hemodinámicos del nacimiento, como en el recién nacido a término (45).

También se puede apreciar que, aunque el FG parece aumentar rápidamente con la vida extrauterina en RNPT, las funciones del túbulo parecen tardar más en madurar, como correspondería a una función más compleja y fina que la del filtrado. Produciéndose un desbalance glomerulotubular por reabsorción insuficiente de sustancias filtradas (37, 45, 46).

Se ha relacionado el tamaño renal con el número o dotación de nefronas. Los pacientes prematuros tienen al nacer menor tamaño renal y, por tanto, menor número de nefronas que los términos, por ello, su FG es menor. Posteriormente, se pondrían en funcionamiento mecanismos de autorregulación o compensación haciendo que, a pesar de contar con menor número de nefronas, estas trabajen más, según la teoría de la hiperfiltración, por lo que más allá de los 15 días de vida existen otros mecanismos

implicados que hacen más difícil valorar el FG con un solo marcador (36, 48). En consecuencia, el aumento del FG que sucede antes del nacimiento se debe al aumento en el número de nefronas, y el aumento rápido del FG que sucede tras el nacimiento resulta del aumento del flujo sanguíneo renal.

Dada la dificultad de determinar el FG en neonatos, en el estudio multicéntrico del 2010 realizado por Vieux et al (28) muestran valores de referencia del FG en prematuros de 27- 31 semanas de EG estableciendo un nomograma para uso clínico durante el primer mes de vida y proponen una fórmula a partir de la cual, introduciendo el dato de la edad gestacional, se estimaría el FG. Se confirma un aumento del FG durante el primer mes de vida, inversamente relacionado con la edad gestacional, corroborando los resultados de los estudios clásicos (ver Tabla 2). Igualmente Rhodin et al (35) proponen una curva de maduración normal del FG para una edad y un peso determinado, donde comparar los datos obtenidos mediante los marcadores creatinina y cistatina C.

Tabla 2. FG (ml/min/ 1,73 m²), calculado mediante aclaramiento de creatinina en menores de 31 semanas EG hasta el mes de vida, y fórmula para estimar dicho FG (28)		
Edad postnatal	FG Media ± DE	Fórmula EG (semana completa)
Día 7	18.5 ± 2.6	-63,57 + 2,85 x EG
Día 14	20.6 ± 13.1	-60,73 + 2,85 x EG
Día 21	22.2 ± 11.7	- 58,97 + 2,85 x EG
Día 28	26.2 ± 19.6	- 55,93 + 2,85 x EG

Por tanto, y a modo de resumen, la vida postnatal acelera de forma significativa el incremento del FG, sucediendo más rápidamente en el RNT frente el RNPT. El riñón tras el nacimiento debe adaptarse a la vida extrauterina y a sus demandas. Posee una gran capacidad de reserva funcional aumentando el FG con la edad postnatal, no solo mediante mecanismos vasodilatadores y aumento del flujo renal, sino también mediante redistribución de ese flujo hacia nefronas corticales que son las primeras en desarrollarse, así como mediante hiperfiltración de las nefronas existentes (27, 49).

1.2.5. ALTERACIÓN DE LA NEFROGÉNESIS EN LOS PREMATUROS

Se define *dotación de nefronas* a la cantidad de nefronas desarrolladas al final de la nefrogénesis, mientras que el número de nefronas, refleja las que persisten al restar a la dotación de nefronas el número de nefronas perdidas. Como se comentó al inicio, en humanos el desarrollo del riñón comienza en la novena semana de edad gestacional y continúa hasta las 34-36 semanas de edad gestacional (50). El 60% de las nefronas se forma en el tercer trimestre del embarazo, por lo que, tanto la prematuridad como el crecimiento fetal reducido tendrán repercusiones en la dotación de las mismas (51).

Los factores que regulan la formación de nefronas en humanos son múltiples y complejos, cada vez mejor determinados; lógicamente la magnitud de la nefrogénesis y, por tanto, la dotación de nefronas al nacer son relevantes para el desarrollo del individuo. Cómo influye la prematuridad en la nefrogénesis, qué factores intraútero o al nacimiento la modifican o la alteran, así como cuál es el papel que tanto la genética como la epigenética juegan sobre el desarrollo del riñón son los puntos que se desarrollan a continuación.

Afectación del desarrollo glomerular como consecuencia de la prematuridad

Hasta el estudio anatomopatológico de Rodríguez et al (48), se creía que en humanos a diferencia de los roedores, no se formaban nefronas tras el nacimiento. En este estudio, de una cohorte de 56 prematuros extremos frente a 10 términos fallecidos en el periodo neonatal, confirmaron mediante el conteo radial de glomérulos que su número fue menor en los prematuros frente a los que nacieron a término, correlacionándose con la edad gestacional. Pero más aún, hallaron presencia evidente de glomerulogénesis hasta el día 40 de vida en prematuros, sugiriendo que a esa edad cesa la formación de nuevos glomérulos.

En un análisis más detallado estratificando los datos según hubieran presentado o no insuficiencia renal, encontraron significativamente un menor número de glomérulos y de mayor longitud en los riñones que tuvieron fallo renal, frente a los que no tuvieron insuficiencia renal. Estos datos sugieren que la disfunción renal frena la glomerulogénesis, o bien que los prematuros que parten de un menor número de

glomérulos tienen reducido el umbral para desarrollar fallo renal. Aquellos que presentaron insuficiencia renal presentaban datos anatomopatológicos de pérdida de nefronas secundaria a fenómenos isquémicos. Estos hallazgos implican, por un lado, que el nacimiento prematuro por si solo condiciona menor número de nefronas independientemente del peso para la edad gestacional o de la insuficiencia renal que hayan presentado. Por otro lado, que continúa la nefrogénesis tras el nacimiento prematuro y que se producen fenómenos de hipertrofia glomerular compensatoria. Por tanto, el periodo neonatal precoz de los prematuros, es de vital importancia para continuar formando nefronas, y la morbilidad renal del prematuro tiene consecuencias sobre el número de nefronas (48).

No obstante, otros autores no encuentran ningún aumento de la nefrogénesis tras el nacimiento o el año de edad, sugiriendo que al nacer existe cese brusco de la formación de nefronas (51, 52).

En el modelo animal de prematuros confirman que tras el nacimiento continúa la nefrogénesis y, aunque el ritmo de formación de glomérulos no se afecta por la prematuridad, los riñones son más grandes, observado un descenso significativo de la densidad glomerular debido a hipertrofia de los componentes no glomerulares. De esta forma, existe una mayor proporción de glomérulos anómalos en los prematuros frente al grupo a término (53).

En el estudio de Huang (54) sobre el desarrollo renal se observó mejor crecimiento renal cuando este sucede intrauterinamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento renal en menores de 31 semanas de EG es mayor durante la vida extrauterina que intrauterina, lo que refleja que al nacer prematuro se produce un aumento del volumen renal compensatorio y que el nacimiento prematuro es un potente estímulo para el aumento del FG como se vio previamente (37, 42, 45, 46). El fenómeno de la hipertrofia e hiperfiltración explicaría el mayor volumen renal, así como curvas de velocidad de crecimiento postnatales renales mayores en los prematuros menores de 31 semanas (54). Más allá de las 31 semanas el crecimiento renal extraútero es más lento que el intraútero, implicando más bien un daño o afectación renal añadido en ese riñón en formación.

En conclusión, el concepto de nefropatía de la prematuridad englobaría no solo una incompleta sino también alterada nefrogénesis, que condiciona fenómenos de hipertrofia de las nefronas existentes, conformando la población de prematuros una población con riesgo de desarrollar enfermedades renales en la vida adulta (48).

Afectación del crecimiento renal por factores pre y postnatales

El impacto sobre la nefrogénesis en el periodo fetal se ha analizado en diferentes modelos animales. Se ha estudiado como la restricción proteica materna, la reducción global de la dieta, la insuficiencia placentaria y el CIR (55), los glucocorticoides maternos, la inhibición del sistema renina-angiotensina, el déficit de vitamina A, la exposición materna a corticoides sintéticos, al alcohol y a ciertos antibióticos han producido déficit de nefronas (56).

Tanto en estudios prospectivos de pacientes CIR, como en estudios de autopsias en adultos, así como en modelos animales de insuficiencia placentaria, se evidencia una asociación significativa entre menor tamaño renal y menor peso al nacimiento (57-62), siendo el menor número de nefronas un factor de riesgo para el desarrollo futuro de hipertensión arterial. Los estudios sobre desnutrición proteica en las madres, conllevan una alteración en la metilación génica en el riñón en desarrollo y, como consecuencia, un menor crecimiento renal en ratas (63-65).

También en humanos se encontró una clara relación entre déficit de vitamina A y un volumen renal hasta 40% menor en los recién nacidos. La vitamina A y sus análogos, los retinoides, son importantes reguladores de la proliferación celular, diferenciación de la función inmune y de la apoptosis, influyendo en del desarrollo vascular del riñón. Se han comprobado, también, menores niveles de vitamina A en sangre de cordón en recién nacidos CIR (66-69).

Estudios experimentales en ratas encuentran que la regulación hormonal juega un papel en la nefrogénesis, de manera que la modulación del sistema renina-angiotensina aldosterona puede producir hasta un 30% de reducción en el número de nefronas (70). La inhibición directa de la angiotensina II durante el periodo nefrogénico inhibe el desarrollo de las arteriolas renales resultando en un adelgazamiento de la pared

de las arteriolas intrarrenales, atrofia túbulopapilar, expansión del intersticio y dilatación de la pelvis (71, 72).

El tratamiento prolongado con dexametasona prenatal en ratas produce crecimiento intrauterino retrasado, menor tamaño renal, menor número final de nefronas, favorece la retención de sodio, así como la hipertensión arterial (73, 74).

La administración de ibuprofeno o indometacina tras el nacimiento en ratas demuestra que no se altera el número de glomérulos, pero si se produce un aumento del tamaño del riñón secundario a hipertrofia de estructuras de la nefrona no glomerulares y/o edema intersticial (75).

En el estudio de Boubred et al (76) la sobrealimentación precoz en ratas, donde la nefrogénesis continúa durante al primera semana de vida, produce riñones con 8.000 nefronas más que en los controles. Este dato es interesante, pues se sabe que un incremento de peso, precoz en prematuros mejora la dotación de nefronas, de ahí, una razón más, de la importancia de aportes de nutrientes suficientes en las primeras 2 semanas de vida (57). Sin embargo, en ratas CIR sometidas a una sobrealimentación, encuentra que en los machos se produce menor número de glomérulos, menor FG, mayor TA y mayor gloméruloesclerosis, frente a las hembras. En el modelo de CIR en ratas, esta sobrealimentación tras el nacimiento parece producir un segundo daño sobre el riñón (77).

El crecimiento intrauterino ejerce una influencia regulatoria en la formación de nefronas y en la función renal en humanos más allá del periodo neonatal. Los resultados apuntan a que el mayor desajuste del tamaño renal frente al peso al nacer o edad gestacional en los CIR, es debido a que el crecimiento renal intraútero ya está alterado en el momento del nacimiento, teniendo significativamente menor número de nefronas que los controles.

Afectación del crecimiento renal por los factores genéticos y epigenéticos.

Como se expuso al inicio, la embriogénesis del riñón sigue una serie de complejas interrelaciones moleculares determinadas genéticamente. Se postula que el

polimorfismo genético interviene en el tamaño renal y, por tanto, en la dotación de nefronas en neonatos. En cuanto al papel que juega la genética frente a la epigenética intraútero o extraútero, los estudios en gemelos tanto monocigóticos como dicigóticos, encuentran que el aclaramiento de creatinina se correlaciona negativamente con el bajo peso al nacer. La relevancia de estos estudios radica en que los factores de confusión posibles derivados del ambiente intra-extrauterino, así como de la alimentación recibida o del nivel socioeconómico, son los mismos para cada pareja de gemelos. La asociación positiva entre diferencias en pares de gemelos en el peso al nacer y el aclaramiento de creatinina en la edad adulta, sugiere una relación consistente entre peso al nacer y función renal relacionada con los factores útero-placentarios, siendo los factores genéticos de menor relevancia (78).

Todos estos estudios apoyan la hipótesis de que un ambiente adverso intrauterino manifestado como CIR, o extrauterino como el nacimiento prematuro, se asocian a una reducción de la dotación final de nefronas que persiste postnatalmente. Esta reducción anatómica desencadena mecanismos de hiperfiltración compensatorios para adaptarse a las necesidades de la vida extrauterina que tendrán consecuencias adversas renales futuras.

1.2.6. TAMAÑO Y VOLUMEN RENAL Y SU RELACIÓN CON EL GLOMÉRULO

Dado que no existen métodos *in vivo* para contabilizar las nefronas, el tamaño y el volumen renal medidos por ecografía, se consideran marcadores indirectos del número de glomérulos y, por tanto, serían parámetros a considerar en la evaluación del filtrado glomerular. El establecimiento de curvas o patrones de normalidad del tamaño o volumen renal, nos permitiría ver las desviaciones de los mismos en nuestros pacientes prematuros.

En estudios de autopsias, se ha encontrado que la masa o el peso renal, así como el tamaño renal, se correlacionan con el número de glomérulos de forma significativa tanto en niños menores de 3 meses como en adultos. Otros estudios apuntan a que el volumen renal medido por ecografía es proporcional a la masa renal, pudiéndose utilizar *in vivo* como sustituto del número de glomérulos (79).

Se sabe que en situaciones de reducción glomerular, los glomérulos existentes, se hipertrofian por mecanismos de compensación adaptativa aumentando, por tanto, su volumen, por lo que existirá una relación inversa entre número de glomérulos y volumen glomerular (80). De esta forma, el menor tamaño renal y mayor volumen glomerular serían marcadores indirectos de reducción de nefronas.

A pesar de las dificultades técnicas para determinar de una manera objetiva el número de glomérulos, el método más objetivo parece ser el contaje radial de glomérulos. En un estudio en sujetos sanos daneses, se encontró una media de 617.000 glomérulos por riñón (rango 331.000 a 1.424.000), confirmando que el peso y el tamaño del riñón es proporcional al número de glomérulos (79). Existe sin embargo, gran variabilidad en el cómputo de glomérulos entre individuos sanos probablemente por una variabilidad real, por tamaños muestrales pequeños o por la baja reproductividad de la técnica (79, 81). La asociación entre peso al nacer y número de glomérulos se corrobora por el hallazgo de que por cada kilo de peso aumentado, se predice un incremento de 257.426 glomérulos (82).

Tras el cese de la nefrogénesis, la dotación de glomérulos se reduce con la edad a un ratio de 4.500 glomérulos por riñón y año, siendo el número de glomérulos menor en mujeres. A pesar de que el cómputo de glomérulos varía ampliamente en la población normal, la mayoría de los estudios apoya de forma consistente la relación entre número de glomérulos, peso al nacer, sexo y edad (60, 80, 83, 84).

El volumen glomerular es un importante parámetro analizado como marcador de FG. En el donante de trasplante renal, los glomérulos aumentados de tamaño son predictores de peor pronóstico tras el trasplante (85, 86). En la amplia revisión realizada por Luyckx se concluye que los glomérulos hipertrofiados se han descrito en numerosas patologías como la oligomeganefronia, glomerulopatía asociada a la obesidad, diabetes mellitus y glomeruloesclerosis segmentaria (87), así como en grupos raciales como los aborígenes australianos (88), indios Pima (89), afroamericanos y blancos americanos Hughson (60), poblaciones todas ellas con mayor incidencia de HTA y nefropatía diabética (90). Todos estos datos señalan que un aumento del volumen glomerular indica una hiperfunción de los glomérulos existentes. Estudios en pacientes hipertensos,

no solo encuentran menor número glomérulos, sino que estos, más hipertrofiados, tienen mayor volumen glomerular que en normotensos (60, 81, 91).

Extrapolando estos hallazgos a los pacientes prematuros, dado que el periodo de máximo crecimiento renal ocurre entre las 26 y las 34 semanas de edad gestacional, y que cualquier factor adverso que afecte a los riñones en esta etapa puede resultar en una alteración del tamaño renal final, Konje et al (92), demostraron que el tamaño renal más reducido de los prematuros se debe a un periodo de crecimiento extrauterino adverso. Con una nefrogénesis alterada se señala que existen también mecanismos de hiperfiltración en las nefronas existentes y por tanto aumento del volumen glomerular.

En estudios en neonatos sobre tamaño renal, se evidenció en prematuros un menor tamaño renal que en nacidos a término, hasta la edad de 6 meses en el grupo de 34-36 semanas de EG, y hasta los 24 meses de estudio en los prematuros entre 28-36 semanas de EG, con mayor afectación en los pacientes con CIR (57, 63, 93).

Pocos estudios analizan el crecimiento renal en prematuros durante su estancia en cuidados intensivos neonatales o el primer mes de vida. La mayoría de ellos han medido el riñón en un único punto tras el nacimiento, sin realizar un seguimiento del crecimiento renal. En el estudio llevado a cabo por van Venrooij (94) se establecen las tablas normales de crecimiento renal esperado en pacientes menores de 1.500 g o menores de 31 semanas de edad gestacional. Confirmando la correlación existente en prematuros entre longitud y peso al nacer y tamaño y volumen renal, sin hallar diferencias en el crecimiento renal entre menores de 1.000 g y aquellos entre 1.000-1.500 g

En consecuencia, como el número de glomérulos y el volumen glomerular solo se puede determinar de forma objetiva en estudios anatomopatológicos postmortem, el tamaño y el volumen renal, se han postulado como potenciales marcadores indirectos del número de nefronas y, por tanto, de la evaluación del filtrado glomerular. Destacando que aunque un riñón pequeño puede ser expresión de un menor número de glomérulos, el volumen renal por ecografía puede no distinguir entre crecimiento normal para la edad o hipertrofia (95).

1.2.7 CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DEL BAJO PESO AL NACER Y LA PREMATURIDAD A NIVEL DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Hipótesis sobre el origen fetal de las enfermedades del adulto

En 1986 el epidemiólogo inglés David Barker comunicó que los índices de mortalidad infantil en Gran Bretaña coincidían geográficamente con áreas de mayor incidencia de infarto isquémico y coronariopatía en adultos (96). Barker y sus colegas sugirieron que la mayor mortalidad infantil podría ser, en parte, por un crecimiento fetal pobre, y que ello podría estar relacionado con las enfermedades cardiovasculares del adulto. Así comenzó a hablarse de los orígenes fetales de las enfermedades del adulto, o de la hipótesis de Barker (97).

Se ha propuesto que la exposición durante el desarrollo fetal a un insulto, produce adaptaciones fetales para la supervivencia inmediata, y que estos mecanismos adaptativos aumentan la susceptibilidad para determinadas enfermedades en la vida adulta. El bajo peso al nacer se considera como un marcador clínico de un ambiente intrauterino pobre o subóptimo. A partir de ahí, la enfermedad coronaria y otras enfermedades del adulto, como el síndrome metabólico, la osteoporosis, los desórdenes mentales, y las enfermedades renales se han relacionado con el bajo peso al nacer (98-108).

El ambiente postnatal precoz también se ha visto implicado en el desarrollo posterior de enfermedades del adulto, así, el pobre crecimiento en el primer año se ha asociado con un aumento de incidencia de enfermedad coronaria y de resistencia a la insulina (109). Por el contrario, un incremento de peso acelerado durante la adolescencia puede desencadenar hipertensión, obesidad y enfermedad metabólica (82, 110). Todos estos datos sugieren que los factores que afectan el crecimiento postnatal durante la infancia y la adolescencia son determinantes importantes de las muertes posteriores por enfermedad cardiovascular y metabólica, y que estilos de vida no adecuados pueden actuar como insultos secundarios en un riñón ya afectado, perpetuando la enfermedad (111).

“*Developmental programming*” es el término anglosajón utilizado para describir estos efectos longitudinales, tanto anatómicos como funcionales, que se originan durante periodos críticos de la vida fetal, así como durante el crecimiento postnatal precoz, en respuesta a estímulos ambientales y que son determinantes en el desarrollo de enfermedades posteriores.

Relación entre peso al nacer, número de nefronas, e hipertensión arterial del adulto

Ya se comentó la relación entre peso al nacer y dotación de nefronas, por cada kilogramo de peso que se incrementa al nacer, se suman 250.000 nefronas más. El peso al nacer se correlaciona directamente con número de glomérulos e inversamente con el volumen glomerular. La limitación de estos estudios, realizados en adultos fallecidos, es ciertamente conocer si la menor dotación de nefronas existe ya al nacer, o es secundaria a la patología hipertensiva (60, 80).

En 1988 Brenner et al (112) encontraron que el número de nefronas en las ratas estaba correlacionado inversamente con el riesgo de desarrollar hipertensión. Desde entonces diferentes estudios han confirmado esta relación entre bajo peso e HTA, mediada, en parte, por un déficit congénito de nefronas (56, 60-62, 73, 74, 80, 81, 83, 113-117).

La observación de que los niños con un único riñón tienden a tener mayor tensión arterial apoya la evidencia del concepto de oligonefropatía e hiperfiltración compensatoria (118). Las personas que nacen con déficits de nefronas, como la agenesia renal unilateral, tienen mayor riesgo de proteinuria progresiva, glomeruloesclerosis y disfunción renal con el tiempo (119, 120). En humanos la nefrectomía unilateral se acompaña de hipertrofia e hiperfunción del riñón presente, sin demasiadas consecuencias aunque la hipertensión arterial, la proteinuria y disfunción renal han sido documentadas (121-125). Sin embargo uninefrectomía intraútero o en periodo postnatal precoz en el modelo animal, es decir nefrectomía cuando la nefrogénesis no está finalizada, conlleva a HTA en la edad adulta y se asocia a aumento del volumen glomerular y persistencia de glomérulos inmaduros en el adulto (126-129).

Relación entre bajo peso al nacer y filtrado glomerular en la edad pediátrica

Varios estudios analizan el FG en la edad pediátrica y adolescencia en pacientes que nacieron prematuros o de bajo peso para la edad gestacional.

El estudio del grupo de Zaffarello et al (130) encuentran, en edad preescolar, diferencias entre los grupos con peso extremadamente bajo y con muy bajo peso, siendo el volumen renal, tamaño de la cortical renal y excreción urinaria de α_1 -microglobulina menor en los de peso extremadamente bajo. En estudios de seguimiento de niños que nacieron prematuros con peso al nacer menor de 1.000 g, la creatinina en sangre fue mayor y el FG menor, comparados con los término controles a los 6 y 12 años de edad (131).

En recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo al nacer, con un peso medio de 890 g, y seguimiento a los 6-7 años de edad encuentran niveles de cistatina C significativamente mayores y volumen renal significativamente menor que en los controles (132).

La importancia de la nutrición precoz extrauterina se destaca en una cohorte de prematuros de bajo peso para la edad gestacional, menores de 30 semanas de EG, estratificados por crecimiento intrauterino restringido, crecimiento extrauterino restringido o peso acorde para la edad gestacional con crecimiento normal (44). A los 7,6 años de edad, el volumen renal y el FG mediante iodothalamato fue significativamente menor en ambos grupos de restricción del crecimiento, enfatizando que la ventana para la programación renal no sucede sólo intraútero, sino que se extiende dentro del periodo perinatal precoz en prematuros, resaltando con ello el impacto crítico de la nutrición precoz.

El estudio realizado por Franco et al (133) miden niveles de creatinina, cistatina C y FG estimados por ambos marcadores, encontrando que el bajo peso al nacimiento se correlaciona con niveles más altos de cistatina C no siendo así con la creatinina, a la edad entre 8 y 13 años.

Keijzer-Veen et al (134) analizan la importancia de la prematuridad sobre los efectos renales a los 20 años de vida. Realizaron un estudio metodológicamente impecable, pues las fórmulas para estimar FG no utilizan creatinina y se basan en técnicas independientes de la masa muscular, es decir aclaramiento de inulina y ácido p-aminohipúrico. Uno de los objetivos fue analizar la reserva renal funcional en sujetos de 20 años de edad que fueron prematuros, midiendo el FG así como el flujo renal efectivo antes y después de infusión de dopamina o de sobrecarga de aminoácidos (134). Encontraron que el aumento relativo del FG tiende a ser menor en los prematuros de bajo peso para la edad gestacional comparado con los acordes para la edad gestacional, y con los término; además, el flujo efectivo renal fue menor en ambos grupos de prematuros frente a los término. Los resultados son potencialmente consistentes con la hipótesis de que existe una menor capacidad de reserva funcional en los riñones de los CIR y de los prematuros, posiblemente como resultado de un menor número de glomérulos.

La conclusión a todos estos análisis es que los pacientes de peso extremadamente bajo al nacer requieren mayor seguimiento renal a largo plazo.

Relación entre crecimiento intrauterino retrasado y enfermedad renal crónica

Múltiples investigaciones tanto en animales, como en humanos, junto con un metanálisis de 31 estudios, concluyen que los individuos CIR tienen hasta un 70% de riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal. La fisiopatología de este fenómeno radica en que al poseer menor número de nefronas, presentan respuestas insuficientes frente a situaciones de riesgo renal (55, 89, 135-148). En ese mismo sentido, numerosos estudios encuentran una asociación entre microalbuminuria y proteinuria en adultos y bajo peso al nacer (88, 138, 149-152).

1.3. MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR

Una vez revisada la complejidad del cálculo del filtrado glomerular en los niños, más concretamente durante el periodo neonatal, sus variaciones tras el nacimiento en prematuros y en recién nacidos a término, así como las implicaciones en cuanto a morbilidad renal que supone nacer con menos de 1.500 g, en las próximas líneas se

describe el metabolismo, los diferentes métodos de determinación de laboratorio así como los valores de referencia en niños, neonatos y prematuros de estos dos marcadores: la creatinina, hasta la fecha el más utilizado y la cistatina C pendiente de ser validado en el periodo neonatal.

1.3.1. CREATININA COMO MARCADOR DE FILTRADO GLOMERULAR

1.3.1.1. METABOLISMO DE LA CREATININA

La creatinina es el anhídrido de creatina, un compuesto que existe en el músculo como creatina fosfato. La conversión de creatina a creatinina es no enzimática e irreversible.

Arginina + glicina (páncreas, riñón e intestino delgado) = ornitina + ácido guanidino acético (enzima transaminasa)

Acido guanidino acético + S- adenosilmetionina (hígado) = creatina + S-adenosilhomocisteina (enzima trasmetilasa)

Creatina (músculo) = creatinina + agua (deshidratación no enzimática)

Producción de creatinina

El concepto de producción constante de creatinina deriva de las interrelaciones entre creatinina, metabolismo de creatina y masa muscular (11, 153).

La síntesis de creatina, precursor de la creatinina, tiene lugar en el hígado. Tras salir del hígado a la circulación es introducida de forma activa en el músculo y otros tejidos. El músculo contiene el 98% de la creatina total del cuerpo en donde existe en forma de fosfocreatina en un 60-70% y creatina libre. Pequeñas concentraciones de creatina se pueden medir en hígado, riñón, cerebro y fluidos corporales. La concentración en adultos varía de 1,6 a 7,9 mg/dL. La creatina es filtrada libremente y reabsorbida de forma activa por el riñón, siendo la excreción de creatina normalmente menor de 100 mg/24h. La excreción urinaria de creatina aumenta con enfermedades asociadas a alteraciones del metabolismo muscular.

La creatinina con un peso molecular de 113 Da se forma como resultado de la deshidratación no enzimática de la creatina muscular. Esta reacción varía en función del pH y de la temperatura, hecho de poca relevancia en pacientes sanos. El movimiento o recambio de creatina diario es del 1,6-1,7% del total depositado.

El recambio en adultos con desgaste muscular o niños que se están recuperando de una malnutrición calórico proteica puede ser tan variable como 1,4% a 2,6% al día.

Alteraciones en la cantidad de creatina en el músculo

Es el mayor determinante de la producción de creatinina. Cambios en el tamaño de la masa muscular inducen cambios en la producción diaria de creatinina a pesar de un recambio constante. La edad y el sexo tienen efectos sobre la masa muscular y, por tanto, sobre la producción de creatinina. Los varones tienen mayor masa muscular, mayor producción y excreción de creatinina que las mujeres, reduciéndose posteriormente esta diferencia con la edad. El desarrollo y crecimiento desde el nacimiento hasta la adolescencia conlleva un aumento de la masa muscular y, por tanto, de los niveles en sangre de la creatinina. Estos niveles se mantienen constantes desde los 20 años hasta los 70 años en pacientes sanos, aumentando lentamente a partir de los 70 años (154).

La ingesta deficitaria en proteínas produce un balance negativo de nitrógeno y, en consecuencia, pérdida de masa muscular que conlleva un descenso de la cifra de creatinina. En el paciente prematuro tiene relevancia puesto que en ocasiones la ingesta proteica no es suficiente para los requerimientos calóricos del paciente, produciéndose balance negativo de nitrógeno y disminución de la masa muscular.

Debido a la gran reserva de creatina del músculo, cambios pequeños en el recambio de creatina pueden modificar mucho la producción de creatinina.

Alteraciones en la ingesta de creatinina

La creatinina se ingiere a través de la carne. La carne cruda contiene entre 3,5 a 5 mg de creatina por cada g y entre 0,2-0,4 g de creatinina. Sin embargo, durante la

cocción un 18-65% de la creatina se convierte en creatinina, dependiendo de la temperatura y del tiempo. La creatinina ingerida se absorbe en el intestino y se excreta por el riñón. Las dietas libres de carne reducen la excreción de creatinina en un 10-30%.

Se ha demostrado que la ingesta de creatina influye en los depósitos de creatina así como en la excreción de creatinina, independientemente del balance nitrogenado y de la masa muscular. Estudios que suplementan la dieta con 1 g de creatina pura encuentran incrementos en la excreción de creatinina de hasta el 25%.

Las dietas con aporte elevado de proteínas comportan un aumento en el FG en adultos sanos y niños (155), sugiriendo que existe una reserva de filtración disponible para aumentar la excreción en situaciones de exceso de nitrógeno. En recién nacidos sanos prematuros, en presencia de una sobrecarga de urea a nivel renal, se produce aumento de la osmolaridad urinaria, del FG y de la excreción renal de sodio. Sin embargo, en el prematuro enfermo, con mecanismos de adaptación renales más inmaduros, una ingesta elevada de proteínas puede no ser bien tolerada aumentando los niveles de urea en plasma (155).

Pérdidas extrarrenales de creatinina

En condiciones normales la creatinina se elimina únicamente mediante excreción renal. Solo en pacientes con insuficiencia renal severa se ha descrito, de forma tardía, eliminación extrarrenal de la misma. El mecanismo implicado parece ser su degradación en la luz intestinal producida por las bacterias de su microflora. Otras rutas potenciales serían el sudor y pérdidas fecales.

Por lo tanto, el metabolismo de la creatinina depende del depósito de creatina en músculo, de la ingesta de creatinina y del movimiento de creatina. Los cambios más importantes se relacionan con el depósito de creatina dependiente de la masa muscular. A pesar de la producción constante de creatinina en individuos sanos con dieta estable, la enfermedad o los cambios dietéticos modifican la producción de creatinina, con valores diferentes de los esperados y con impredecibles variaciones a lo largo del tiempo.

1.3.1.2. MÉTODO DE DETERMINACIÓN

La primera mención de la creatinina acontece en 1847 por Liebig (156), siendo posteriormente sintetizada por Horbaczewski (157) en 1885. Jaffé (158) describió su reacción con el picrato alcalino en 1886 y Folin (159) demostró la utilidad de esta reacción para determinar creatinina en orina en un principio y, posteriormente, en sangre. Este método es el más estandarizado hoy en día. La creatinina se puede medir en suero, plasma y orina. No existen diferencias en cuanto a su determinación entre el suero y el plasma.

El método estándar se basa en la reacción de Jaffé mediante la cual la creatinina reacciona directamente con el ión picrato en condiciones de pH alcalino, para formar un complejo equimolar cuyo color anaranjado-rojizo es fácilmente detectado y cuantificado. Es un método sencillo y de amplia aceptación clínica desde hace años. La mayor desventaja es que en sujetos sanos, hasta un 20% de la reacción de color se debe a otras sustancias diferentes de la creatinina. Estas interferencias se pueden definir en dos categorías: sustancias como la glucosa, ácido ascórbico y ácido úrico, que de forma progresiva reducen el picrato alcalino; y otras sustancias como el acetoacetato, bilirrubina, piruvato, otros cetoácidos, ciertas cefalosporinas y proteínas, que reaccionan con el picrato formando complejos de color. La presencia de estas sustancias cromógenas no creatinínicas son las responsables de elevar un 20% el valor de la creatinina. Aunque en la práctica clínica esta sobrestimación no comporta implicaciones, hay que tenerla en cuenta en situaciones de cetoacidosis o hiperbilirrubinemia, pudiendo representar esta última un problema en neonatos.

Varios métodos se han desarrollado para determinar la verdadera creatinina y evitar las imprecisiones en su determinación, incluyendo separación de la creatinina de las sustancias cromógenas no creatinínicas mediante digestión enzimática o adsorción de creatinina mediante poros de silicato de aluminio, asociado a la reacción de Jaffé, cromatografía líquida de alta presión, cromatografía con intercambio de iones, fragmentografía de masas, así como diversos métodos enzimáticos. El método de adsorción es considerado para muchos el método de referencia, pero no existe la posibilidad de automatizarlo.

Método cinético del picrato alcalino: Tiene la ventaja de diferenciar el color derivado de la creatinina del de las sustancias no creatinínicas. Este método significativamente reduce, pero no elimina, las interferencias de las sustancias cromógenas no creatinínicas, sin embargo, los niveles elevados de bilirrubina continúan interfiriendo reduciendo las cifras de creatinina (160). Como el resto de los métodos que miden de forma más precisa la creatinina real, el método cinético da valores un 20% menores que el clásico Jaffé. Por lo tanto, los niveles de referencia en sujetos normales mediante este método son menores y, por consiguiente, el aclaramiento de creatinina será mayor.

Método enzimático: El método The Ektachen (Eastman Kodak Co, Rochester, NY) está basado en la reacción enzimática de la creatinina con la creatinina iminohidrolasa o creatinina deaminasa que forma amonio y N-metilhidantoina (161-164). El amonio formado con esta reacción se cuantifica mediante la reacción con el azul de bromopentol. Elevaciones endógenas del amonio reducen la precisión de este método. Esta interferencia se subsana dando por válido la media de determinaciones duplicadas. Hoy en día dos sustancias producen interferencias con el método enzimático: glucosa y el antifúngico 5-fluocitosina. Este método también mide Cr en orina, pero previamente debe ser tratada para eliminar el amonio presente en la misma. Este método enzimático es comparable con el cinético del picrato alcalino.

El método Creatinina PAP (Boehringer Mannheim GMBH, Mannheim, FRG), también se basa en la degradación de la creatinina en creatina mediante una enzima la creatinasa, de ésta a sarcosina y de esta a fomaldehído glicina y peróxido de hidrogeno, siendo este último cuantificado. No detecta cromógenos no creatinínicos, sin embargo niveles de bilirrubina de 7-18 mg/dL interfieren con los valores. Los valores de Cr mediante este último método enzimático, son similares a los del cinético picrato alcalino pero unas diez veces más caro (165).

En 2009 Schwartz y su grupo realizan comparaciones entre su método enzimático (Siemens Advia 2400) y el método de cromatografía líquida de alta resolución en niños con distintos grados de insuficiencia renal crónica, encontrando una muy buena correlación entre ambos métodos ($r = 0.984$) siendo ligeramente mayor la

creatinina mediante el método enzimático (7%, $p < 0,001$). La correlación es más pobre a niveles más bajos de creatinina (166).

La aplicación de la técnica enzimática en neonatos por Bennett et al (167) encuentra que la técnica enzimática es más sensible que el método de Jaffé para niveles de creatinina por debajo de 0,8 mg/dL. Dado que la creatinina es menor en recién nacidos y lactantes, esta interferencia parece significativa a la hora de evaluar en ellos el FG estimado mediante la misma. Por ejemplo, para un nivel real de creatinina de 0,4 mg/dL, un error metodológico de $\pm 0,2$ mg/dL puede suponer una diferencia en el FG de \pm el 50%. Por lo que podemos decir que es precisamente durante el período neonatal y en prematuros, con niveles a veces muy bajos de creatinina, en donde este tipo de imperfecciones derivadas de la técnica pueden tener más impacto que en otras edades de la vida .

El método de Gc-IDMS (dilución de espectrometría de masas isotópica de gas) es actualmente el de elección para medir la creatinina (168). Tienen una excelente especificidad y relativa baja desviación estándar (menor del 0,3%).

Imprecisiones de los análisis: Todos los métodos utilizados tienen algún tipo de imperfección hacia la baja. A esto además hay que añadirle un amplio coeficiente de variación al realizar mediciones repetidas de alícuotas con muestras de suero; con concentración de Cr de 4,2, 13,2 y 43,8 mg/dL, se obtienen coeficientes de variación de 25,1%, 7,3% y 1,9% respectivamente (169). Las variaciones analíticas estudiadas por Rosano y Brown (170) son tan altas como del 80-90% para un mismo individuo. Por lo tanto, estas diferencias hacen más difícil aún interpretar los cambios de Cr en suero con respecto a los valores normales y, cuando representan de hecho una modificación en la función renal, pudiendo existir coeficientes de variación para FG mayores de 30 ml/min/1,73m² del 11%, y en individuos con FG menores de 30 ml/min/1,73m² del 6,5% (171).

Las consecuencias de estas variaciones hacen que pequeños incrementos de la cifra de creatinina plasmática de 0,4- a 0,8 mg/dL supongan reducciones en el FG de hasta el 50%. Por lo tanto, la insuficiencia renal moderada puede ser difícil de detectar mediante el uso de creatinina en plasma.

El coeficiente de variación para el aclaramiento de creatinina es aún mayor que el de Cr aislada, ya que no sólo atiende a cambios de la creatinina en sangre, sino también a cambios relacionados con la excreción de la misma. A ello hay que añadir los errores en la cuantificación de orina de 24 horas. Los errores en cuanto al tiempo, recolección incompleta, y pérdidas son muy comunes, la media del coeficiente de variación de una día para otro en pacientes con función renal normal o mínimamente reducida puede ser de aproximadamente un 10%- 27% (170, 172, 173).

Otro posible factor de confusión durante la recogida de muestras de orina es la conversión de creatinina a creatina durante la misma, que es un mecanismo no enzimático, dependiente del pH y de la temperatura. A pH fisiológico y temperatura ambiental, menos de un 5% de la creatina y creatinina están afectadas por esta interconversión. Sin embargo, a pH de 4, como sucede al añadir ácido a la orina para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano, tanto como un 5% de creatinina pasa a creatina y un 25% de creatina a creatinina. Bajo estas circunstancias las interconversiones pueden significativamente afectar a la determinación de creatinina en orina y por ende al aclaramiento de creatinina.

En la amplia revisión realizada por el grupo de trabajo de laboratorio del Programa Americano Nacional de Educación en Enfermedades Renales del 2006 (168), con el objetivo de revisar los distintos métodos de medición de la creatinina y recomendar mejoras, concluyen que los métodos automatizados de medición de creatinina carecen de la precisión requerida y que la estandarización en la calibración no corrige las interferencias analíticas. Por lo tanto, las desviaciones y los problemas no específicos, asociados con la mayoría de los métodos rutinarios de determinación de la creatinina, todavía no están resueltos. En sus conclusiones señalan la necesidad de un método de análisis que evite estas desviaciones o sesgos.

La dificultad para valorar la creatinina en sangre como marcador de función renal se agrava por el hecho de que los valores de referencia dependen de cada método de determinación utilizado, es decir que cada unidad, laboratorio o estudio, debe conocer cual es su técnica de medición, cuales son sus sesgos y cuales sus valores de referencia.

El método clásico de Jaffé ha sido el más ampliamente utilizado. Desde el año 2002 han aumentado los estudios con el método enzimático y, probablemente, a raíz de las ventajas de la dilución isotópica de espectrometría de masas, surgirán nuevos estudios que aporten límites de referencia y fórmulas para el cálculo del FG, en los próximos años.

En la Tabla 3 se recogen algunas de las causas de sobrestimación o infraestimación de la creatinina en sangre

1.3.1.3. INTERFERENCIAS CON BILIRRUBINA

Casi todos los laboratorios utilizan metodología cinética de Jaffé, que reduce pero no elimina la sobreestimación producida por las sustancias cromógenas no creatinínicas (174, 175). En recién nacidos las cifras elevadas de bilirrubina pueden interferir en la determinación de creatinina, por lo que hay que tener en cuenta que cambios en la cifra de Cr pueden ser secundarios a cambios en la bilirrubina. Como comentamos anteriormente no se evitan esas interferencias con el método enzimático, pero si con el método mediante adsorción de resinas y con el método Jaffé modificado (174). Cada unidad debe saber qué método de laboratorio está usando y tener en cuenta estas posibles distorsiones

1.3.1.4. CONSIDERACIONES AL USO DE CREATININA PARA EL CÁLCULO DEL FG

La Cr es una proteína de bajo peso molecular, 113 Da, que posee muchos requisitos para ser un marcador perfecto del filtrado glomerular, pues no se une a proteínas, se filtra libremente, no es metabolizada por el riñón y es fisiológicamente inerte. Sin embargo, un porcentaje de la excreción de Cr es resultado de su secreción a nivel del túbulo, por lo que en individuos normales el ratio de aclaramiento de Cr excede el de inulina entre un 10-40%. Esto puede aumentar hasta un 60% más si existe insuficiencia renal. Este dato se observó analizando la secreción de la misma al administrar Cr externa (176). Esta contribución de la secreción de Cr hace que el FG este sobreestimado.

Según Guignard, el aclaramiento de creatinina se correlaciona con el aclaramiento de inulina cuando el FG es normal, debido al balance entre dos factores, por un lado la secreción de creatinina que sobreestimaría el FG, y por otro lado, la medición de la creatinina mediante el método Jaffé daría resultados mayores que la creatinina real, con la que se infraestimaría el FG, ambas imperfecciones se compensarían.

Distintos estudios indican que en pacientes con descenso del flujo urinario, por ejemplo en enfermos con patología cardíaca descompensada, o diabetes no controlada, el ratio entre aclaramiento de Cr y de inulina puede ser menor de 1. Esto también se ha observado en individuos sanos y en animales con flujo renal reducido. La reabsorción de creatinina a nivel tubular, en situaciones de flujos urinarios bajos parece producirse mediante difusión pasiva retrógrada desde la luz hacia la sangre. Cuando existen, por tanto, descensos en el flujo urinario, la reabsorción pasiva de creatinina produciría menor aclaramiento de Cr y mayor cifra de Cr en suero, causando un descenso del 5-10% en el FG. Este mecanismo de reabsorción de creatinina también se ha postulado en el riñón del prematuro por una inmadurez a nivel del túbulo proximal y de las estructuras vasculares mediante un mecanismo de difusión pasiva (30). Este hecho explicaría por qué los niveles de creatinina en el prematuro, especialmente en los menores de 27 semanas de gestación, se mantienen elevados tras el nacimiento durante la primera semana de vida, no descendiendo rápidamente como sucede en los niños a término. Los niveles de creatinina plasmática, en los recién nacidos de muy bajo peso, pueden demorarse un mes hasta alcanzar los niveles neonatales (26, 33).

En resumen, la creatinina es imprecisa como marcador del FG porque es regularmente secretada y, a veces, reabsorbida por el túbulo renal. Más aún, si se considera que tanto la secreción como la reabsorción de Cr por los túbulos renales es variable e impredecible, fundamentalmente en presencia de enfermedad renal o prematuridad.

Tabla 3. Mecanismos implicados en los valores de creatinina plasmática, y por tanto en la estimación del FG

SOBRESTIMACION DEL FG		INFRAESTIMACION DEL FG	
Mecanismo	Ejemplo clínico	Mecanismo	Ejemplo clínico
Fisiología renal			
Secreción de Cr	Enfermedad renal con FG reducido	Inhibición de secreción de Cr por fármacos	Trimetropin, cimetidina
Estados no estables	Aumentos en FG y/o en agua corporal	Estados no estables	Reducción en FG y/o agua corporal
		Reabsorción de creatinina en situaciones de bajo flujo renal	ICC, diabetes, deshidratación. Prematuridad
Metabolismo de la Cr			
Reducción en masa muscular	Normal con la edad, malnutrición, desordenes musculares, distrofia en prematuros	Aumento de la masa muscular	Esteroides , anabolizantes, musculación
Eliminación extrarrenal	IRC con reducido FG		
Dieta sin carne	Vegetarianos, dieta baja en proteína	Dietas elevado contenido en carne	
Errores metodológicos			
Determinación de Cr		Imprecisión con los métodos utilizados	
Interferencias	Jaffé: Bilirrubina Ektachem: Bilirrubina y glucosa Método enzimático PAP: bilirrubina y calcio dobesilato	Interferencias	Jaffé: cetonas y cefalosporinas Ektachem: 5-fuocitosina
Medición de orina			
Excesiva recolección de orina	Error en tiempo	Recolección reducida	Errores en el tiempo, pérdidas de diuresis,
Degradación de creatinina		Almacenamiento prolongado a pH 4	

Se han señalado, por tanto, cambios derivados de la producción y metabolismo de la creatinina, también los asociados al método de determinación y, finalmente, los derivados de su reabsorción o secreción a nivel del túbulo renal. En la Tabla 3 se resumen los mecanismos implicados en la creatinina que conllevarían sobre o infraestimación del FG, y que no son debidos a éste.

1.3.1.5 VALORES DE CREATININA EN NIÑOS

En el estudio realizado por Finney et al (41) miden valores de creatinina en 291 niños, con edades comprendidas entre 1–17 años, incluyendo un grupo de 30 RNPT entre 24–36 semanas de edad gestacional. Los valores de creatinina se encuentran elevados al nacer, caen a los 4 meses, y después aumentan a partir de los 2-3 años alcanzando los valores del adulto a los 15–17 años.

En el estudio clásico de Springate mediante el método de Jaffé (177) la creatinina alcanza valores de 0,4 mg/dL a los 10 días de edad, manteniendo ese nivel hasta los 2 años de edad, posteriormente sufre un aumento gradual de 0,02 mg/año por aumento de la masa muscular.

En el estudio reciente del 2010 de Pottel et al (178) revisan individuos sanos desde el primer mes de vida hasta los 14 años de edad, midiendo la creatinina mediante el método enzimático. Encuentran un descenso de los valores medios de creatinina desde el nacimiento de 0,54 mg/dL hasta los dos años de edad 0,3 mg/dL, con aumento lento desde entonces hasta los 14 años de hasta 0,61 mg/dL (ver Tabla 4 con los valores del estudio, hasta los 3-4 años). El aumento gradual es producido por el incremento de la masa muscular con el crecimiento, teniendo un filtrado glomerular ya estable a partir de los 2 años de edad, y es similar entre niñas y niños. En la Tabla 4, se resumen los estudios de valores de creatinina hasta los 3 años de edad.

Tabla 4. Resumen de estudios sobre valores de creatinina (mg/dL) en niños, hasta los 3 años de edad

Estudio, año (N° de referencia)	Método de análisis	Edad	Valores	Estadístico
Feldman y Guignard, 1982 (179)	Jaffé	1 mes de vida	0,39 ± 0,02 (0,13-0,70)	Media ± DE (rango)
Finney, 2000 (41)	Jaffé	0-3 meses	0,53 (0,26-1,43)	Media (rango)
		4-11 meses	0,47 (0,36-1,13)	
		1-3 años	0,50 (0,37-0,67)	
Pottel, 2008 (154)	Enzimático	RN	0,54 (0,23-0,98)	Media y rango
		1 mes – 1 año	0,25 (0,17-0,36)	
		1-2 años	0,27 (0,19-0,39)	
		2-3 años	0,30 (0,21-0,32)	
		3-4 años	0,33 (0,23- 0,46)	
Boer, 2010 (180)	Jaffé	1 día de vida	0,62 (0,41-0,91)	Media (p2,5- p 97,5)
		2 meses	0,24 (0,16-0,37)	
		3 meses -9 meses	0,22 (0,15-0,33)	
		10-12 meses	0,23 (0,16-0,36)	

1.3.1.6. VALORES DE CREATININA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

En la Tabla 5 se muestran los principales estudios de niveles de creatinina en recién nacidos a término durante el primer mes de vida. Se puede apreciar que existen valores más elevados en las primeras 48 horas de vida, con descenso progresivo hacia el mes de vida, con independencia del método de determinación utilizado. No se observan diferencias en cuanto al sexo, pues en esta primera etapa neonatal, la influencia que la masa muscular tiene sobre la creatinina es independiente del sexo.

Tabla 5. Resumen de estudios sobre valores de creatinina (mg/dL) en recién nacidos a término durante la etapa neonatal

Estudio, año (N° de referencia)	Método de análisis	1-2 días	15-16 días	22-23 días	28-36 días
Bueva, 1992 (42)*	Jaffé	0,74 ± 0,03	0,33 ± 0,08	0,30 ± 0,07	No realizado
Van den Anker, 1995 (43)*	Jaffé	0,75 ± 0,2	0,43 ± 0,25	0,34 ± 0,2	No realizado
Pottel, 2008 (154)**	Enzimático	0,72 (0,53-0,93)	0,40 (0,26-0,61)	0,31 (0,22- 0,45)	0,29 (0,18-0,38)

*Valores expresados como media ± desviación estándar ** Valores expresados como media y percentil 2,5 y 97,5

1.3.1.7 VALORES DE CREATININA EN PREMATUROS

Como ya se comentó previamente los valores de creatinina son más elevados en el RNPT y se correlacionan inversamente con la EG.

En el estudio de Wilkins (32) en una muestra de prematuros menores de 33 semanas de EG, emplearon el método de adsorción de resinas, que evita las interferencias positivas de las sustancias cromógenas no creatinínicas, así como las interferencias negativas de la bilirrubina. Encuentran un rango amplio de niveles de Cr en sangre en todas las edades gestacionales y postnatales, descendiendo los valores desde 0,84-1,47 mg/dL (rango) en los primeros dos días de vida, hasta 0,39-0,90 mg/dL (rango) a las 2 semanas de edad. En la Tabla 6 se muestran los resultados desglosando los pacientes según la EG.

Tabla 6. Valores de creatinina (mg/dL) mediante el método de adsorción de resinas en prematuros (32)		
EDAD	25-29 SEMANAS EG	> 29-33 SEMANAS DE EG
< 2 días	1,14 (1,06-1,22)	1,16 (1,07-1,25)
3° día	1,10 (1,01-1,19)	1,06 (0,99-1,13)
4° día	1,09 (1,01-1,17)	0,95 (0,85-1,04)
4-7 días	0,99 (0,95-1,04)	0,92 (0,87-0,98)
7-14 días	0,92 (0,81-1,04)	0,84 (0,74-0,95)

Valores expresados como media y 95% intervalo de confianza entre paréntesis

Existe un escalón inicial de descenso en la primera semana de vida, a veces precedido de un aumento, debido presumiblemente a que el resultado de la primera creatinina depende de los niveles maternos, así como, según la teoría de Guignard, a que en los más inmaduros existe reabsorción de creatinina en un túbulo muy inmaduro, “con goteras” (30). Los valores en ambos grupos de edad gestacional se superponen y solo existen diferencias significativas según la edad gestacional a partir del 4 día de vida.

En el estudio de Gallini et al (46) salvo la primera determinación de creatinina a las 2 horas de edad, el resto de valores se correlacionan con la edad gestacional desde el tercer día de vida hasta las 5 semanas, descendiendo de forma progresiva.

En estudio realizado en menores de 1.500 g por Auron et al (181), los niveles de creatinina en sangre descienden significativamente desde al nacimiento de $0,75 \pm 0,22$ hasta los 6 días de vida $0,67 \pm 0,22$ mg/dL. Al analizar con más detalle en los menores de 29 semanas de edad gestacional también encuentran el aumento transitorio al tercer día de vida, apoyando la teoría de Guignard et al (30). También se observa un descenso más lento de la creatinina en los más inmaduros < 29 semanas o mas pequeños de peso < 1.000 gr.

La ausencia de valores por encima de 1,3 mg/dL sugiere que este pudiera ser un valor utilizado para definir insuficiencia renal durante el periodo neonatal (32).
Se resumen los estudio de valores de creatinina en prematuros en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen de estudios sobre valores de creatinina (mg/dL) en población de prematuros y hasta el mes de vida.

Estudio, año (N° de referencia)	Método de análisis	Edad gestacional	1-2 días	15-16 días	22-23 días
Wilkins 1992 (32) *	Adsorción de resinas	25-29 EG	1,14 (1,06-1,22)	0,92 (0,81-1,04)	No realizado
		29-33 EG	1,16 (1,07-1,25)	0,84 (0,74-0,95)	No realizado
Bueva et al 1994 (42) **	Jaffé	1001-1500 g	1,07 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,39 ± 0,03
		1501-2000 g	1,01 ± 0,05	0,56 ± 0,09	0,33 ± 0,02
		2001-2500 g	0,93 ± 0,05	0,42 ± 0,09	0,33 ± 0,11
Van den Anker, 1995 (43) **	Jaffé	< 28 EG	1,05 ± 0,27	0,81 ± 0,26	0,66 ± 0,28
		28- 32 EG	0,88 ± 0,25	0,78 ± 0,36	0,59 ± 0,38
		32-37 EG	0,78 ± 0,22	0,62 ± 0,4	0,40 ± 0,28
Gallini, 2000 (46) **	Jaffé	< 27 EG	1,44 ± 0,16	1,01	0,79
		27-28 EG	1,22 ± 0,23	0,73	0,57
		29-30 EG	1,19 ± 0,16	0,54	0,53
		31-32 EG	1,14 ± 0,24	0,50	0,45

Tabla 7. Continuación					
Estudio, año (N° de referencia)	Método de análisis	Edad gestacional	1-2 días	15-16 días	22-23 días
Auron, 2006 (181) **	Jaffé	≤ 32 EG <1500 g	0,75 ± 0,22	No realizado	No realizado
Cuzzolin, 2006 (182) **	Jaffé	22-25 EG	0,89 ± 0,21	0,96 ± 0,35	0,74 ± 0,32
		26-28 EG	0,91 ± 0,27	0,82 ± 0,26	0,65 ± 0,22
		29-32 EG	0,91 ± 0,39	0,73 ± 0,38	0,71 ± 0,35
		33-36 EG	0,86 ± 0,39	0,71 ± 0,38	0,69 ± 0,33
Thayyil, 2008 (183) ***	Jaffé	22-24 EG	1,33 (1,11-1,58)	1,24 (0,78-1,95)	1,04 (0,69-1,49)
		25-26 EG	1,26 (0,93-1,59)	0,95 (0,58-1,30)	0,83 (0,55-1,07)
		27-28 EG	1,13 (0,92-1,38)	0,83 (0,64-1,06)	0,71 (0,56-0,87)
Iacobelli, 2009 (184) **	Enzimático	< 27	1,09 ± 0,18	No realizado	No realizado
		27-28 EG	1,09 ± 0,20	No realizado	No realizado
		29-30 EG	1,01 ± 0,17	No realizado	No realizado
		31 EG	1,03 ± 0,19	No realizado	No realizado

Valores expresados como media y 95% intervalo de confianza entre paréntesis. * * Valores expresados como media ± desviación estándar. *** Valores expresados como media y (percentiles 10 y 90)

1.3.1.8. RELACIÓN CON LOS NIVELES DE CREATININA MATERNA

Los niveles de creatinina de la madre y del feto son similares, con un ratio cercano a 1 durante toda la gestación, indicando difusión libre de la misma a través de la placenta (30, 185-187). En el estudio realizado por Gallini (46) en prematuros menores de 32 semanas, el primer valor de la creatinina en las primeras 2 horas de vida no se correlaciona con la edad gestacional debido a que refleja la creatinina de la madre.

11.3.1.9 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA CREATININA EN EL PERIODO NEONATAL

La ventajas inherente a la determinación de la creatinina es que es ampliamente utilizada en el resto de las poblaciones, tanto pediátrica como del adulto, existiendo métodos de laboratorio automatizados, rápidos y económicos. A ello hay que añadir que la mayoría de los estudios sobre función renal en recién nacidos están realizados con creatinina, aportando no sólo valores de referencia con cada uno de los métodos empleados, sino también límites para considerar insuficiencia o daño renal. Las fórmulas más desarrolladas de estimación del FG en pediatría, son las que utilizan la creatinina como marcador.

A pesar de su uso generalizado, las limitaciones del empleo de Cr para estimar el FG aumentan en el periodo neonatal. En el prematuro, no muestra el verdadero FG hasta las 3ª semana de vida aproximadamente. Al nacimiento la creatinina refleja la de la madre, presenta un pico máximo hacia el cuarto día, descendiendo de forma lenta posteriormente, posiblemente por reabsorción pasiva a través de un túbulo renal fino e inmaduro. Además, en situaciones de insuficiencia renal puede suceder secreción de creatinina por el túbulo. A todo ello hay que añadir las imprecisiones de laboratorio previamente expuestas, especialmente la interferencia con bilirrubina en el periodo neonatal. Aunque cada vez más fiables, los métodos de laboratorio no están exentos de sesgos (32).

Se sabe que conforme se reduce el filtrado glomerular secundario a insuficiencia renal, menos sensibles resultan los parámetros o fórmulas empleadas. Los intervalos de confianza para Cr en suero son más amplios a menores niveles de FG. Esta situación es más relevante en

el recién nacido, donde los niveles de FG son bajos desde el nacimiento aumentado de forma progresiva con la edad y maduración.

Los niveles de creatinina se ven modificados según el grado de nutrición del paciente, no siendo buen reflejo del FG en pacientes desnutridos pues sobrestimarían el FG, situación de interés en pacientes prematuros críticos con distintos grados de desnutrición. Dado que la Cr se distribuye en el agua corporal total, cuando hay un cambio brusco del FG debe pasar cierto tiempo para constatar que la Cr se eleve, por lo que la Cr en plasma aumenta lentamente cuando existe un evento que produce insuficiencia renal.

De todo lo anteriormente expuesto se puede deducir que la determinación de creatinina, tanto su medición directa, como el cálculo mediante la aplicación de fórmulas, presenta limitaciones tanto en el RN a término como en el pretérmino para valorar el filtrado glomerular.

1.3.2. CISTATINA C COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR

1.3.2.1. BIOQUÍMICA, FUNCIÓN Y METABOLISMO DE LA CISTATINA C

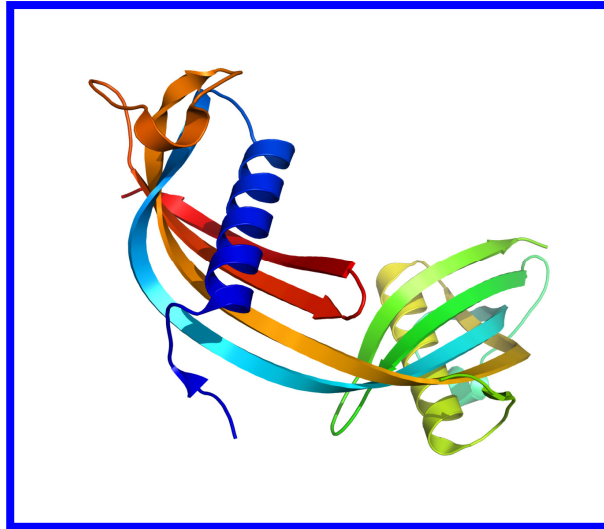
La primera determinación de cistatina C la realizó Clausen en 1961 en el LCR, como una proteína alcalina, llamándola proteína δ del LCR (188). Posteriormente ya en 1984 una nueva proteasa inhibidora de la cisteína se identificó en suero y resultó ser la misma proteína δ del LCR, cambiando su nombre al de cistatina C, pues era muy parecida a las cistatina A y B del pollo y de los mamíferos (189). Al identificarse más proteínas que comparten más del 50% de su secuencia de aminoácidos, se constituyó la familia de la cistatina que comprende 4 subgrupos (190) y que se encuentra presente en los mamíferos vertebrados.

La estructura de la cistatina C es la de una cadena polipeptídica no glicosilada de 120 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de 13.359 kDa y una carga a pH neutro de 9,3 (191, 192). La secuencia entera de nucleótidos del gen de la cistatina C se encuentra en el cromosoma 20. La estructura de este gen CST3 es del tipo de los compatibles con un ratio de producción constante por todas las células nucleadas (3, 193, 194).

Figura 2. Estructura de DNA de la cistatina C

Fuente: ©Fvasconcellos http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cystatin_C_1r4c.png

(Según política de copyright “Creative Commons” de Wikipedia)



El catabolismo de la cistatina C sucede casi completamente en el riñón, siendo aclarada de la circulación mediante filtrado glomerular. Teniendo en cuenta que la membrana del glomérulo esta recubierta de proteoglicanos cargados negativamente, y que las sustancias con peso molecular mayor de 69.000 no se filtran, el bajo peso molecular y la carga positiva a pH fisiológico, hacen que la cistatina C se filtre libremente por el glomérulo, siendo después reabsorbida y metabolizada en su totalidad, más del 99%, por las células del túbulo renal proximal (195-197). Aumentos, por tanto, de la cistatina C en sangre, dado que una vez filtrada no pasa por reabsorción a la sangre, indican una disminución del filtrado glomerular (198).

En cuanto a la función biológica de la familia de las cistatinas, tienen todas ellas en común, ser potentes inhibidores de las proteasas, encontrándose en todos los fluidos biológicos en especial en líquido seminal y en LCR (199). Su función es proteger al tejido conectivo de las enzimas proteolíticas secretadas por las células muertas, o por células cancerígenas. Parecen tener relación con la defensa frente a infecciones víricas y bacterianas, pero no se ha visto que aumenten como reactantes de fase aguda.

Se divide su función en cuatro puntos: 1) inhibición directa de las cisteína peptidasas endógenas o exógenas especialmente catepsina B; 2) modulación del sistema inmune; 3) función antiviral y antibacteriana derivada de la inhibición de las cisteína proteasas y 4) modulador de la respuesta al daño cerebral (190).

Los experimentos realizados en cultivos celulares y de hibridación *in situ* revelan una amplia síntesis de cistatina C por múltiples tejidos y células, por lo que la síntesis de cistatina C no es específica de ningún tejido y todas las células nucleadas expresan y secretan cistatina C (200). Los estudios de identificación de RNA mediante la técnica *Northern blot* en tejidos humanos apoyan esta observación, pues encuentran mRNA codificado para cistatina C en corazón, riñón, pulmón, hígado, intestino, páncreas, útero, y vesículas seminales.

Variaciones biológicas de la cistatina C. La variabilidad inter-individual de la cistatina C basada en estudios individuales es reducida (201-203), mientras que la variación intra-individual es aún más pequeña (203). El único estudio que analizó la variación con respecto al ritmo circadiano, en 8 personas sanas, sólo en una de ellas se demostró una variación circadiana (204). Tampoco parecen existir diferencias genéticas (190).

Factores que influyen en los niveles de cistatina C. La producción de cistatina C no parece alterarse por los procesos inflamatorios o infecciosos (205-207). El uso de corticoides, aunque controvertido, parece elevar los niveles de cistatina C en suero (208-211). Sin embargo, en pacientes con síndrome nefrótico con diferentes pautas de corticoides los niveles de cistatina C no sufrieron variaciones (212, 213). También las alteraciones del tiroides pueden modificar los niveles de cistatina C en sangre, aumentándolos si existe hipertiroidismo y reduciéndolos en situación de hipotiroidismo (214-217). En cuanto a las enfermedades malignas existe controversia, pudiendo aumentar los niveles de cistatina C independientemente del FG (218, 219).

Los niveles de cistatina C en niños son independientes de la talla y la composición corporal (17). El índice de masa corporal no tiene influencias en la concentración de cistatina C (220). Más aún, los niveles de cistatina C no se correlacionan con el grado de distrofia o

desnutrición tisular (221). Tampoco parece alterarse los valores de la cistatina C por factores pre-renales como la deshidratación (4).

La estabilidad de la cistatina C. En suero o sangre completa se puede medir la cistatina C, la muestra puede almacenarse entre 5-7 días a temperatura ambiente, en nevera o congelada (-20° C) sin degradación de la cistatina (222). En suero puede ser estable al menos seis meses a temperatura -80 ° C (222).

La primera determinación en orina de la cistatina C fue de $0,095 \pm 0,057$ mg/L (media \pm DE) (223). El aumento de la cistatina C en orina puede ser debido a niveles elevados de la misma en sangre que exceden el umbral de la reabsorción a nivel del túbulo, o bien por un mecanismo de inhibición competitiva ante una proteinuria masiva, pudiendo aumentar los niveles de cistatina C en orina hasta 20 veces (196). En individuos sanos los niveles de cistatina C en orina prácticamente no varían con la edad y son independientes de la masa muscular (224). En orina la cistatina C es muy inestable, siendo necesario el uso de inhibidores para favorecer su estabilidad y poder realizar determinaciones, planteándose en los últimos años como marcador muy sensible de daño precoz tubular (191, 199, 224-226).

1.3.2.2 MÉTODO DE DETERMINACIÓN

Para su determinación bioquímica se han ensayado radioinmunoanálisis, fluoroinmunoanálisis e inmunodeterminación enzimática, siendo todos ellos procesos lentos, poco sensibles para detectar concentraciones bajas de cistatina C y poco precisos con coeficientes de variación mayores del 10%, no válidos pues como procedimientos de rutina (223).

Entre 1994-1997 se iniciaron estudios para conseguir un método automatizado, como el inmunoanálisis turbidimétrico de unión a partículas (PETIA) y el inmunoanálisis nefelométrico de unión de partículas (PENIA), ambos precisos, rápidos y convenientes para usarse de forma rutinaria, ya comercializados.

El método PETIA basado en la reacción de la cistatina C humana con anticuerpos de conejo no excede más de 7 minutos, su límite mínimo de detección es de 0,15 mg/L, y su coeficiente de variación intra e inter análisis es de 0,8 a 3,2% respectivamente (227).

El método PENIA, basado en la reacción de suero de conejo monoespecífico anti cistatina C humana, dura 6 minutos, el límite de determinación es de 0,17 mg/L y los coeficientes de variación intra e inter análisis son de 1,7 y 2,9%. Este método parece tener menor interferencia con sustancias que los reportados mediante PETIA (222, 228, 229), siendo los niveles de cistatina C mediante PETIA ligeramente mayores que los de PENIA.

Los estudios que analizan cuál de los dos métodos automatizados es más conveniente, teniendo en cuenta las interferencias posibles, la precisión y la sensibilidad, parecen inclinarse por el método de PENIA. La precisión diagnóstica de ambos métodos ha sido estudiada en pacientes con función renal normal o alterada, siendo el área bajo la curva para PENIA de $0,89 \pm 0,0033$ y para PETIA de $0,77 \pm 0,049$ con un grado de significación $p < 0,01$ (230). En el metanálisis de 14 estudios incluyendo 1.698 sujetos, comparando la inversa de la cistatina C mediante PENIA y el filtrado glomerular mediante creatinina, se encontró que el coeficiente de correlación para PENIA era mayor que frente a los otros métodos de determinación. Por tanto, el método de PENIA debería ser considerado como la mejor opción para determinar la cistatina C, pues parece que obtiene mejor correlación que con otros métodos (190, 231).

Por otro lado no se encuentran interferencia en los valores de cistatina C y el factor reumatoide, la hemoglobina, los triglicéridos o la proteína del mieloma (227-229, 232). Igualmente tampoco se modifican sus valores con los niveles de bilirrubina (228, 229, 233-235). Únicamente en el estudio de Kyhse-Andersen et al (227) se encuentran valores de cistatina C un 10% menores cuando los niveles de bilirrubina están por encima de 15 mg/dL.

1.3.2.3. CISTATINA C COMO MARCADOR DEL FILTRADO GLOMERULAR

Como ya se ha comentado, la cistatina C, al ser una sustancia endógena producida de forma constante que se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe y cataboliza en su totalidad en el túbulo renal siendo su concentración en orina prácticamente inexistente (223),

es un potencial marcador del filtrado glomerular, puesto que su eliminación es exclusivamente por FG.

Se ha propuesto la cistatina C como marcador más sensible que la creatinina del filtrado glomerular, especialmente en situaciones en las que existe reducción moderada del mismo, pudiendo ser ventajosa en esos rangos en que la creatinina no detecta el descenso del filtrado glomerular (232, 236). Los niveles de cistatina C se ven incrementados antes que los de creatinina en pacientes con varias patologías glomerulares, por lo que puede proporcionar un diagnóstico precoz del deterioro y descenso del filtrado glomerular frente a la creatinina (237, 238). Los metanálisis sugieren que la cistatina C puede ser mejor marcador para la estimación del filtrado glomerular frente a la creatinina (2, 22, 239, 240).

En la Tabla 8 se resumen los estudios comparando el aclaramiento de cistatina C y de creatinina frente a técnicas isotópicas, en niños con patología renal y de diferentes edades. Parece que el FG se correlaciona mejor con el estimado mediante cistatina C (17, 21, 40, 237, 241-250), mientras que sucede lo opuesto en otros estudios (39, 251). La precisión diagnóstica se expresó mediante el área bajo la curva en diez estudios, en siete de ellos encuentran mayor área bajo la curva para la cistatina C y en uno de ellos para la creatinina, mientras que en dos no existen diferencias. Ningún estudio encuentra que la creatinina sea significativamente mejor que la cistatina C. De acuerdo con estos resultados los niveles de cistatina C en suero parecen ser una herramienta útil para la identificación de niños con reducción del FG (elevada sensibilidad) y para la exclusión de niños con FG normal (elevada especificidad) (252)

El análisis multivariable no encontró covariantes entre la cistatina C y C_{in} . En cuanto a la cistatina C no tiene efecto sobre ella ni el sexo, ni la talla, ni el estado nutricional o masa muscular, sugiriendo que refleja mejor el filtrado glomerular independientemente de los cambios en la composición corporal (17).

Tabla 8. Resumen de los principales estudios comparando el valor clínico de la cistatina C (CyC) con la creatinina (Cr) en niños con enfermedades renales.

Estudio, año (N° de referencia)	Métodos		n	Correlación con FG (r)		Sensibilidad (%)		Sensibilidad (%)		Área bajo la curva	
	FG	CyC		CyC	Cr	CyC	Cr	CyC	Cr	CyC	Cr
Bokenkamp, 1998 (17)	Inulina	PETIA	83	0,88	0,72	90	NE	96	NE	0,970	0,894
Stickle, 1998 (a) (251)	Inulina	PETIA	26	0,76	0,84	80	67	91	100	0,880	0,790
Stickle, 1998 (b) (251)	Inulina	PETIA	34	0,87	0,89	87	91	100	91	0,940	0,960
Helin, 1998(248)	⁵¹ Cr-EDTA	PETIA	69	0,83	0,67						
Filler, 1999 (40)	⁵¹ Cr-EDTA	PENIA	381	0,64	0,55	67	ND	95	ND	0,903	0,883
Ylinen, 1999 (242)	⁵¹ Cr-EDTA	PETIA	52	0,89	0,80	100	74	97	97	0,989	0,917
Kilpatrick, 2000 (243)	⁵¹ Cr-EDTA	PENIA	64	0,81	0,44	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Tabla 8. Continuación											
Estudio, año (N° de referencia)	Métodos		n	Correlación con FG (r)		Sensibilidad (%)		Sensibilidad (%)		Área bajo la curva	
	FG	CyC		CyC	Cr	CyC	Cr	CyC	Cr	CyC	Cr
Montini, 2001 (39)	Inulina	PETIA	20	0,77	0,85	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Filler, 2002(244)	⁵¹ Cr-EDTA y/o ⁹⁹ Tc-DPTA	PENIA	225	0,76	0,50	95	95	63	47	NE	NE
Filler, 2003 (21)	⁹⁹ Tc-DPTA	PENIA	536	0,82	0,77*	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Pham-Huy, 2003 (245)	⁹⁹ Tc-DPTA	PENIA	27	0,45	0,16	100	ND	95	ND	0,952	0,881
Willems, 2003 (246)	Inulina	PENIA	66	0,94	0,92	97	86	89	100	0,967	0,977
Martini, 2003 (247)	Inulina	PETIA	99	0,64	0,54	ND	ND	ND	ND	0,725	0,595
Samyn, 2005 (250)	⁵¹ Cr-EDTA	PENIA	62	0,78	0,40					0,93	0,76
Corrao, 2006 (249)	⁹⁹ Tc-DPTA	PENIA	72	0,62	0,3					0,67	0,61

r: coeficiente de correlación de Pearson; NE: no evaluado; ND: no detallado. (a): grupo de edad: 4-12 años (b): grupo de edad 12-19 años
 * Coeficiente de correlación comparando ⁹⁹Tc-DPTA con fórmula de Schwartz

La ventaja de las fórmulas frente al valor absoluto de la cistatina C es que estiman el FG expresado en mililitros por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal.

En la Tabla 9 se resumen los estudios que proponen fórmulas para estimación del FG a partir de la cistatina C. Las ecuaciones propuestas en niños basadas en cistatina C son más precisas para estimar el FG que las basadas en creatinina en la edad pediátrica en 5 estudios (21, 23, 208, 249, 253), y son al menos iguales a las basadas en la creatinina en dos de los estudios (17, 254).

En el reciente estudio realizado por el grupo de Sharma et al (256) se analizan varias de las fórmulas propuestas en la Tabla 8 en 240 niños, comparando las ecuaciones para la cistatina C con el cálculo del FG mediante $^{99}\text{Tc-DPTA}$. Encuentran que en función del rango del filtrado glomerular que tenga el paciente, así de eficaz resulta la fórmula. Las fórmulas de Zappielli tienen máxima precisión en detectar reducciones del FG cuando existe un $\text{FG} < 60$ y $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; las fórmulas de Bokenkamp, Bouvet y Filler tienen más eficacia con $\text{FG} \geq 135$ y \geq de $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, por lo que la precisión de la ecuaciones para la cistatina C varía según sea el FG. Una medida única de la cistatina C es claramente ventajosa frente a la fórmula de Schwartz que requiere de la talla y de una constante proporcional que varía desde la edad pediátrica a la adolescencia según la composición corporal.

La conclusión de los diversos estudios evaluados anteriormente es que las fórmulas basadas en cistatina C son al menos igual de eficaces que la fórmula de Schwartz para estimar el FG (240).

Tabla 9. Resumen de estudios que proponen fórmulas para estimar el FG a partir de la cistatina C en niños					
Estudio, año (N° de referencia)	Edad	n	Método		Fórmula
			CyC	FG	
Bokenkamp, 1998 (17)	0,2-18a	184	PETIA	Inulina	$FG = 162/CyC - 30$
Filler, 2002 (21)	1-18 a	536	PETIA	^{99}Tc -DPTA	$\text{Log}(FG) = 1,962 + [1,123 \times \log 1/Cyc]$
Grubb, 2005 (23)	0,3-17 a	85	PETIA	Iohexol	$FG = 84,69 \times CyC^{-1,68} [x1,384 \text{ si } < 14 \text{ a}]$
Bouvet, 2006 (254)	1,4-22,8a	100	PENIA	^{51}Cr -EDTA	$FG = 63,2 \times [(Cr/96)^{-0,35}] \times [(CyC/1,2)^{-0,56}] \times [(BW/45)^{0,30} \times [(edad/14)^{0,4}]]$
Corrao, 2006 (249)	0,05-3a	72	PENIA	^{99}Tc -DPTA	$\text{Log}(FG) = 4,03 + [0,53 \times \log(s - CyC)]$
Zappitelli, 2006 (253)	1-18a	103	PENIA	Iothalamato	$FG = 75,94 [CyC^{1,17}] [si \text{ transplante renal } \times 1,2]$
Schwartz, 2009 (15)	1-16a	349	PETIA	Iohexol	$GFR = 39.1 [talla / Cr]^{0.516} \times [1.8 / cystatin C]^{0.294} [30 / BUN]^{0.169} [1.099]^{male} [talla / 1.4]^{0.188}$
Andersen, 2012 (255)	2,3-14,9 a	119	PENIA	^{51}Cr -EDTA	$GFR (mL/min) = 0.542 \times (BCM/SCysC)^{0.40} \times (talla \times BSA/Cr)^{0.65}$

CyC: cistatina C en mg/L, Cr: creatinina sérica en mmol/L, BW peso corporal en Kg, talla longitudinal en m, BUN en mg/dL, BCM masa celular corporal (mediante espectroscopia de impedancia), BSA superficie corporal (m²)

1.3.2.4. VALORES DE CISTATINA C EN NIÑOS

Entre el año de edad y los 18 años existen diferentes estudios mediante PETIA (40, 248, 257-259) y mediante PENIA (41, 260) y solo uno mediante ELISA (237). En ellos el límite menor usando PETIA es 0,18 mg/L y el límite superior es 1,47 mg/L, mientras que mediante PENIA el límite inferior 0,5-0,58 mg/L y el superior de 1,27-0,92 mg/L (261).

Mediante PENIA Finney (41) estudió valores de cistatina C en 79 niños con valores de referencia de 0,58-1,97 mg/L. A su vez Harmoinen et al (257), mediante PETIA en 65 niños refiere valores 0,75-1,87 mg/L. Los estudios realizados en niños, aun sin grandes desviaciones, difieren en rango según los métodos de análisis utilizados. Sin hallar diferencias según el sexo en ninguno de los estudios mencionados.

En menores de un año la cistatina C es ligera pero significativamente dependiente de la edad (257). En el último estudio de valores del 2010 del grupo de Uemura et al (241), mediante PETIA, los valores de cistatina C descienden de forma progresiva desde 1,5 hasta 0,8 mg/L durante el primer año de vida, permaneciendo a partir de los dos años constantes con una media de $0,7 \pm 0,09$ mg/L.

A diferencia de lo que sucede con la creatinina, la cistatina C no parece variar con la edad a partir del año o dos años de edad, no depende del sexo, ni de la talla, ni de la masa muscular (2-4). Parece que los niveles de cistatina C permanecen estables desde el año de vida hasta los 18 años (41, 258, 262) siendo para Harmoinen (257), la edad de 2-3 años cuando se adquiere esa estabilidad. Por ello, se ha sugerido por Helin et al (248), que el mismo intervalo de referencia para la cistatina C se pueda usar en niños mayores de 1 año y en adultos.

1.3.2.5. VALORES DE CISTATINA C EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

Los niveles de cistatina C en recién nacidos a término son mayores que en la edad pediátrica, observándose un descenso progresivo de los mismos durante la primera semana de vida, menos marcado a lo largo del primer mes de vida. Los primeros estudios encuentran

valores de referencia mediante PETIA de 1,40-2,02 mg/L (186), y mediante PENIA de 1,36-2,23 mg/L (263).

En cuanto a los niveles de referencia a lo largo del primer mes de vida, son de $1,63 \pm 0,26$ mg/L mediante PENIA (262), mientras que con PETIA se obtiene una media de 2,02 mg/L (258). (Ver Tabla 10 de valores de referencia para cistatina C en niños y recién nacidos a término).

Tabla 10. Resumen de estudios sobre valores de cistatina C (mg/L), en recién nacidos a término y durante la edad pediátrica

Estudio, año (N° de referencia)	Método	Rango de edad	n	Niveles de referencia (mg/L)	Estadístico
Ishiguro, 1989 (264)	ELISA	0-1 a	11	0,80 ± 0,72	Media ± DE
		1-4 a	21	0,71± 0,73	
		5-9 a	22	0,67 ± 0,51	
		10-19 a	31	0,81 ± 0,70	
Plebani, 1997 (265)	PETIA	24 h	50	2,23 (p50)	Percentil 50
		72 h	50	1,82 (p50)	
		120 h	50	1,63 (p50)	
Filler G, 1997 (259)	PETIA	0,8- 18 a	216	0,18-1,38	Intervalo de referencia
Bökenkamp, 1998- 1999(258, 261)	PETIA	1-3 d	23	1,64-2,59	Intervalo de referencia
		3-30 d	14	1,52-2,40	Percentil 50
		2-4 m	13	1,59 (p50)	
		4-12 m	8	1,34 (p50)	
		1-18 a	200	0,63-1,26	Intervalo de referencia
Helin, 1998 (248)	PETIA	1-16 a	69	0,63-1,33	Percentiles 2,5 -97,5
Filler, 1999 (40)	PETIA	1,7-18 a	216	0,41-1,47	Intervalo de referencia
Cataldi, 1999 (186)	PETIA	24 h	78	1,40-2,92	Intervalo de referencia
		72 h	78	1,05-2,47	
		120 h	78	0,97-2,19	

Tabla 10. Continuación

Estudio, año (N° de referencia)	Método	Rango de edad	n	Niveles de referencia (mg/L)	Estadístico
Randers, 1999 (262)	PENIA	0-1 m	12	1,63 ± 0,26	Media ± DE
		1-12 m	29	0,95 ± 0,22	
		12m- 14 a	96	0,72 ± 0,12	
Finney, 2000 (41)	PENIA	0-3 meses	50	1,37 (0,81-2,32)	Media (rango)
		0-1 a	79	1,20 (0,59- 1,97)	
		1-17 a	182	0,80 (0,50- 1,27)	
Harmoinen, 2000 (257)	PETIA	38-40 EG	50	1,70 ± 0,26	Media ± DE
				1,36-2,23	Intervalo de referencia
		9d-1 ^a	65	0,75-1,87	
		1-3 a	72	0,68- 1,60	
		3-16 a	162	0,51- 1,31	
Galteau, 2001 (260)	PENIA	4-19 a	246	0,58-0,92	Intervalo de referencia
Fischbach, 2002 (263)	PENIA	1-17 m	51	0,94 ± 0,24	Media ± DE
		18m-18 a	47	0,65 ± 0,19	
Shimizu-Tokiwa, 2002 (237)	ELISA	0-1 a	28	0,68 ± 0,16	Media ± DE
		2-3 a	33	0,61 ± 0,22	
		4-7 a	39	0,61 ± 0,17	
		8-12 a	25	0,77 ± 0,13	
		13-15 a	10	0,79 ± 0,21	
Bahar, 2003 (235)	PENIA	Cordón umbilical	98	1,36 ± 0,35	Media ± DE
		3 días	84	1,35 ± 0,33	

Tabla 10 Continuación

Estudio, año (N° de referencia)	Método	Rango de edad	n	Niveles de referencia (mg/L)	Estadístico
Treiber, 2006 (234)	PENIA	Cordón umbilical	75	1,97 ± 0,36	Media ± DE
		3 días	75	1,93 ± 0,33	
Bokenkamp, 2007 (266)	PENIA	2-21 a	106	0,82 ± 0,116	Media ± DE
Hari, 2007 (267)	PETIA	2-6 años	77	1,05 ± 0,44	Media ± DE
Uemura, 2010 (241)	PETIA	≥ 1- < 2a	23	0,76 ± 0,10	Media ± DE
		≥ 2- < 13 a	78	0,70 ± 0,09	
Bariciak, 2011 (268)	PENIA	1 día	24	1,84 (1,32-2,63)	Media (p3-p97)
		3 días	21	1,58 (1,16-1,95)	
Novo, 2011 (269)	PENIA	1 día	21	1,70 ± 0,26	Media ± DE
		3 días	21	1,51 ± 0,20	
		7 día	21	1,54 ± 0 10	
		28 días	21	1 51 ± 0 10	

1.3.2.6 VALORES DE CISTATINA C EN PREMATUROS

La cistatina C ha sido medida en 30 prematuros mediante PENIA con un rango de referencia de 0,43-2,77 mg/L (41) y en 58 mediante PETIA con un rango de referencia de 1,34-2,57 mg/L (257). En el estudio de Finney et al (41) la cistatina C se encuentra elevada en el RNPT comparadas con RNT. En el RNPT los valores de la cistatina C fueron menos variables que los de creatinina, pudiéndose explicar por una menor influencia de los valores maternos. El trabajo de Finney presenta los valores de cistatina C y de creatinina desde las 24-28 semanas hasta la edad adulta en forma de cajas en gráficos más fáciles de recordar que los valores del texto o de las tablas.

En el estudio de Harmoinen (257) los RNPT tienen niveles significativamente más altos de cistatina C, con una media y desviación estándar de 1,88 mg/L \pm 0,36, rango 1,07 – 2,86 mg/L frente a los RNT media 1,7 mg/L \pm 0,26, rango 1,24- 2,32 mg/L, aunque en los RNPT, no parecen relacionarse con la edad gestacional.

En el estudio de Montini et al (39), se separan los datos obtenidos en prematuros según tengan un aclaramiento de inulina mayor o menor de 0,5 ml/min, es decir, según tengan un filtrado glomerular normal o reducido. Así, los niveles de cistatina C mediante PETIA, expresados en media y rango, obtenidos en 20 prematuros entre 28- 34 semanas de EG son 2,11 mg/L (1,94- 2,3) en niños con un $C_{in} < 0,5$ ml /min y de 1,8 mg/L (1,2-2,1) para los prematuros con $C_{in} >$ de 0,5 ml/min. En la Tabla 11 se pueden observar los valores de referencia para cistatina C en niños prematuros.

Lo que parece deducirse de todos estos estudios, es que hay que establecer rangos de edades para los valores de referencia de cistatina C: al nacimiento dividir entre prematuro y término, después considerar rango de valores para la primera semana, el primer mes, desde el primer mes a 12 meses o 2 años, y desde entonces hasta los 18 años. Parece razonable no considerar el primer año como un todo, pues se producen cambios madurativos y estructurales que conllevan a un aumento progresivo del FG, especialmente durante el primer mes de vida (240, 241, 263).

Tabla 11. Resumen de estudios sobre valores de cistatina C (mg/L), en niños prematuros

Estudio, año (N° de referencia)	Método	Edad Gestacional	Edad postnatal	n	Valores de referencia mg/L	Estadístico
Finney, 2000 (41)	PENIA	24-28 EG	1 día de vida	16	1,48 (0,65-3,37)	Media y rango
		29-36		14	1,65 (0,62-4,42)	
Harmoinen, 2000(257)*	PETIA	25-37 EG	NE	58	1,88 ± 0,36 (1,34-2,57)	Media ± DE Rango de referencia
Montini, 2002 (39)	PETIA	28-34	4-7 días	20	1,88 (1,2- 2,3)	Media y rango
Bahar, 2003 (235)	PENIA	< 37 EG	Cordón umbilical	14	1,40 ± 0,18	Media ± DE
			3 días	14	1,49 ± 0,35	
Armangil, 2008 (271)	PENIA	< 37 EG	Cordón umbilical	108	1,08 ± 0,3 (1,1- 2,3)	Media ± DE (rango)
			3 días	108	1,65 ± 0,3 (1,0-2,1)	
Bariciak, 2011 (268)	PENIA	24-28 EG	1 día	23	1,63 (1,17-2,24)	Media (p3-p97)
			3 días	19	1,19 (0,93-1,61)	
		28-32 EG	1 día	33	1,79 (1,05-2,41)	
			3 días	33	1,60 (1,07-2,17)	
		32-36	1 día	29	1,89 (0,58-2,93)	
3 días	37	1,64 (1,17-2,19)				

*: Incluye pacientes con cierto grado de deterioro de la función renal, tratamiento para la hipotensión o con indometacina para cierre del ductus.

En general, los estudios concluyen que los niveles de cistatina C descienden rápidamente durante los tres primeros años de vida permaneciendo constantes posteriormente (257, 270).

1.3.2.7. CISTATINA C EN LIQUIDO AMNIÓTICO E INFLUENCIA DE LA CISTATINA C MATERNA

Se sabe que en embarazos no complicados la cistatina C materna desciende durante la gestación desde valores de 1,15 mg/L al inicio de la misma (15-21 semanas de EG) hasta valores de 0,44 mg/L al término (37-40 semanas de EG) (272), y se está evaluando como marcador de alteración de la función renal en la mujer embarazada pues se ha comprobado que no se modifica por la edad, el peso, la talla o los niveles de glucemia. Es, por tanto, un buen marcador precoz y sensible de la afectación renal durante el embarazo (273).

El líquido amniótico es un medidor de la función feto-placentaria, ya que es producido por el corion y el cordón umbilical con una importante contribución de la orina fetal y del líquido pulmonar.

Los niveles de Cistatina C en el líquido amniótico, se consideran marcadores del crecimiento y maduración de la función renal del feto. En el estudio de Mussap et al (272), realizado en gestantes, encuentran que los niveles de cistatina C en líquido amniótico son más fiables que los de creatinina en discriminar aquellos fetos con uropatía obstructiva. Con un valor predictivo diagnóstico del 96% para la cistatina C frente al 62% para la creatinina. El nivel de cistatina C fetal es considerado un marcador de daño tubular renal fetal, y se correlaciona bien con el daño postnatal de la función renal al año de vida, permitiendo identificar a fetos con uropatía obstructiva, y pudiendo establecer un pronóstico al menos hasta el año de edad (274-276).

No se ha encontrado correlación entre los niveles de cistatina C maternos y neonatales tanto al nacer como después (186). Tampoco se encontró correlación entre

la cistatina C y la edad gestacional. En los recién nacidos se detectó un descenso significativo de la cistatina C a los 3 – 5 días de vida (265).

El estudio de niveles de cistatina C en madre y recién nacidos a término más reciente, tampoco encuentra una correlación entre los niveles de cistatina C de la madre y del recién nacido, presentando la madre niveles significativamente más bajos de cistatina C de $1,00 \pm 0,20$ mg/L frente a los del recién nacido a término $1,70 \pm 0,26$ mg/L (187).

Por todo ello, podemos concluir que, dado que la cistatina C del recién nacido es independiente de la de su madre, la cistatina C es un marcador de función renal muy conveniente durante el periodo neonatal.

1.3.2.8. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA CISTATINA C EN EL PERIODO NEONATAL

Las ventajas de la cistatina C como marcador endógeno del filtrado glomerular en el periodo neonatal son varias. Al ser su producción constante, no afectarse por el estímulo inflamatorio, ni necesitar ajustes según la talla, masa muscular, composición corporal o sexo, es especialmente útil en pacientes con alteración de la composición corporal como los prematuros con frecuente distrofia muscular o desnutrición. En su determinación sufre menos modificaciones por otras sustancias como la bilirrubina, frecuentemente elevada durante el periodo neonatal. Al no estar determinada por los niveles maternos, reflejará mejor los cambios fisiológicos que suceden tras el nacimiento. Dado que la cistatina C es más sensible y específica para detectar reducciones del FG frente a la creatinina, en especial ante situaciones de reducción del mismo, es de particular interés durante el periodo neonatal pues es en esta época de la vida, cuando el FG se encuentra fisiológicamente reducido por la inmadurez renal. Como desventajas, que el método de medición no está disponible en todos los laboratorios y que es hasta 10 veces más costoso que la determinación de creatinina. Además, en el periodo neonatal hay una ausencia de niveles de referencia.

1.4 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El bajo peso al nacer debido a prematuridad y/o al crecimiento intrauterino restringido (CIR) está aumentado en todo el mundo. Las tasas de recién nacidos de bajo peso suponen un 10% y las de menores de 1.500 g están en torno al 1,5- 2% de los nacimientos, por lo que constituyen una población de riesgo no despreciable.

El peso bajo al nacer, bien por CIR bien por prematuridad, se ha asociado a menor número de nefronas. Una menor dotación de nefronas produce un mecanismo compensador en las nefronas residuales consistente en hipertrofia glomerular e hiperfiltración compensatoria. La asociación entre una vida fetal y un ambiente perinatal precoz adversos, con la hipertensión y el daño renal en la vida adulta parece estar mediada, al menos en parte, por una alteración de la nefrogénesis. La prevalencia de hipertensión arterial en la edad pediátrica es menor de un 1%. Sin embargo en presencia de historia neonatal de bajo peso al nacer o prematuridad, la tensión arterial debería ser estrictamente monitorizada durante la adolescencia temprana para valorar el riesgo de hipertensión arterial (277).

Aunque el número de glomérulos no se puede aumentar por la actuación clínica, una mayor atención se está prestando a las consecuencias tardías de la práctica clínica y a la posibilidad de mejorarlas. Los neonatos de cuidados intensivos son frecuentemente pequeños y prematuros y reciben fármacos nefrotóxicos (AINES, aminoglucósidos) que pueden afectar la nefrogénesis, por lo que se deben desarrollar protocolos más seguros. La alimentación precoz debe ser modificada para optimizar el crecimiento y evitar la restricción extrauterina del mismo, pues se ha visto que en pacientes prematuros una buena nutrición inicial mejora la dotación de glomérulos durante ese periodo corto, en que aún se pueden formar (90). Más allá del periodo neonatal, el incremento de peso acelerado durante la lactancia y la obesidad deben evitarse en niños que nacieron prematuros o CIR, por lo que educar en estilos de vida apropiados será beneficioso para su futuro.

Dado que buscar intervenciones terapéuticas para aumentar la dotación de nefronas es improbable, al menos en un futuro cercano, la identificación de pacientes de riesgo renal puede permitirnos optimizar el estilo de vida para minimizar los riesgos de enfermedad. La identificación de potenciales indicadores de hiperfiltración precoz, que demuestren una reserva renal dañada y un aclaramiento de solutos reducido, constituirían las herramientas para detectar la reducción en el número de nefronas, o de glomérulos en desuso, siendo por tanto marcadores de riesgo renal. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún método para la detección precoz de reducción de nefronas. Los niveles de cistatina C, por lo general superiores en cuanto a sensibilidad frente a los de creatinina como índice del filtrado glomerular, y particularmente adecuados durante el periodo neonatal, podrían ser introducidos como marcadores del filtrado glomerular y para el seguimiento de estos pacientes de riesgo de reserva renal reducida, discriminando aquellos que precisaran un seguimiento y tratamiento posterior.

En este contexto, se consideró de interés estudiar la evolución desde el nacimiento hasta los dos años de edad de los valores de cistatina C sérica en una población de RNMBP que nacieron en la unidad neonatal del HULP durante los años 2007 y 2008, y comparar el filtrado glomerular estimado mediante creatinina con el calculado por cistatina C.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS:

La creatinina sérica y el cálculo de su aclaramiento son los indicadores actualmente más empleados en el periodo neonatal, igual que en otras edades de la vida, para valorar el filtrado glomerular.

La cistatina C es un buen marcador de filtrado glomerular validado en adultos y en niños. En la población neonatal y en el lactante, dado que su producción es constante, no presenta reabsorción tubular, no depende del peso ni de la talla y no se ve influida los primeros días de vida por los valores maternos, puede tener ventajas con respecto a la creatinina

Nuestra hipótesis es que la evolución de los valores de cistatina C durante el desarrollo, desde el nacimiento hasta los dos años de edad, en una población de niños prematuros de muy bajo peso, mostrarán un descenso progresivo, que representará el aumento de la función de filtrado glomerular, reflejando, por tanto, los cambios madurativos del riñón de forma más fisiológica que la creatinina.

OBJETIVOS:

Objetivos principales:

1. Determinar niveles séricos de creatinina y de cistatina C desde el nacimiento hasta los 2 años de edad en recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1.500 g.
2. Estudiar las variables que modifican o influyen en los valores de creatinina cistatina C.

3. Estimar y comparar la evolución del filtrado glomerular en esta población durante los 2 primeros años de vida, mediante creatinina y mediante cistatina C.

Objetivos secundarios:

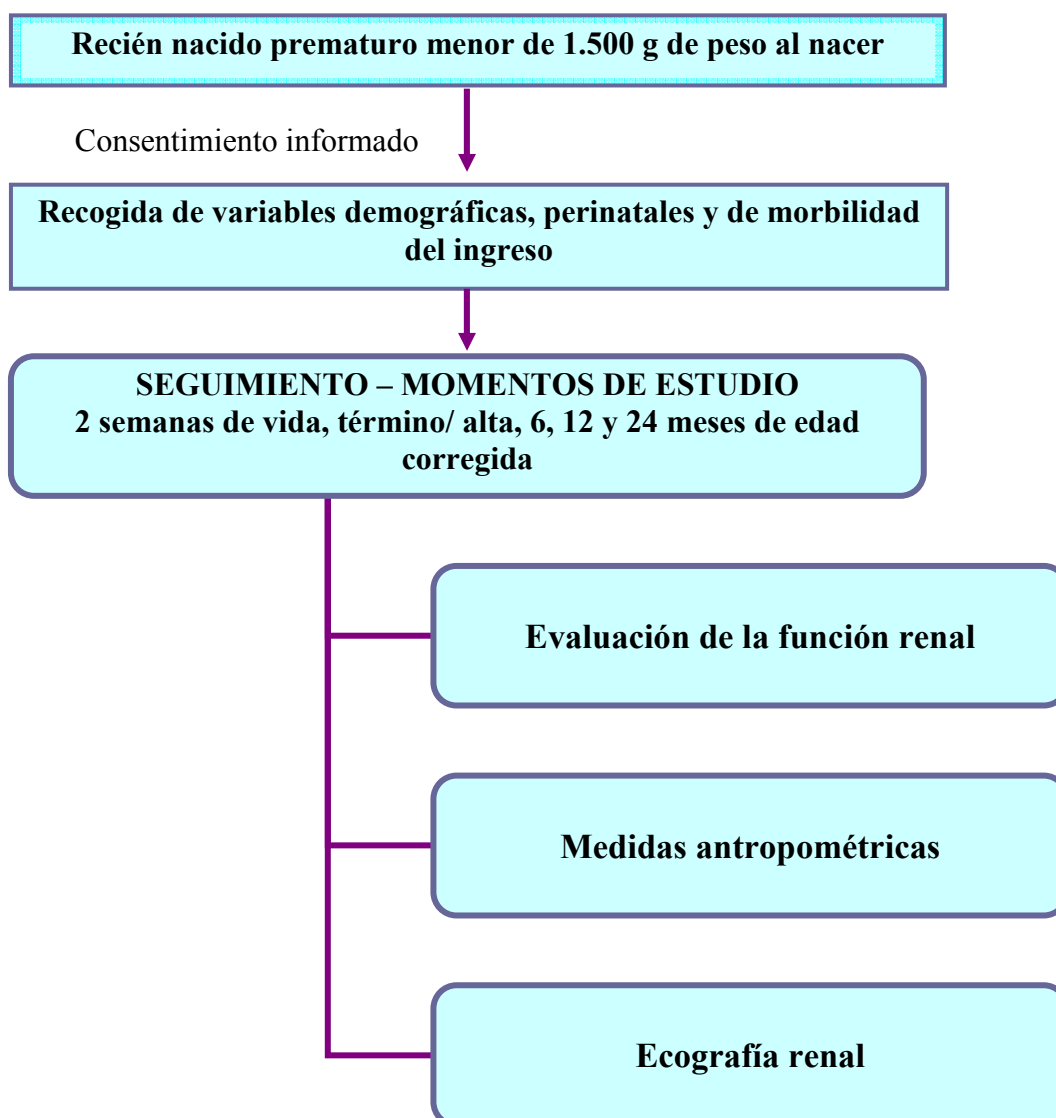
1. Medir el crecimiento renal hasta los 2 años de vida en esta población.
2. Relacionar el tamaño renal con el filtrado glomerular estimado por creatinina y por cistatina C durante los dos primeros años de vida, en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

3. MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un diseño prospectivo, observacional y longitudinal desde el nacimiento hasta los dos años de edad gestacional corregida. La cohorte de sujetos estudiados fueron aquellos prematuros con peso al nacer menor de 1.500 gramos cuyos padres o representantes legales aceptaron participar mediante consentimiento informado. Se realizó de manera puntual y a lo largo del tiempo, una evaluación de la función renal, una valoración antropométrica y una ecografía renal.

Figura 3. Diagrama del diseño del estudio:



3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Lugar de estudio: la población incluida fueron pacientes nacidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Periodo de reclutamiento: mayo 2007 hasta julio 2008.

Periodo de seguimiento: desde 2007 hasta 2010.

Población de estudio: se consideró todo recién nacido prematuro menor de 1.500 gramos que naciera entre mayo de 2007 y julio de 2008 y cuyos padres o tutores aceptaran mediante consentimiento informado participar en el mismo.

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de patología propiamente renal, insuficiencia renal crónica o malformaciones renales, así como aquellos pacientes que tuvieran una evolución crónica y grave que retrasara el alta del hospital y dificultara el seguimiento en consultas.

Al ser un estudio prospectivo, hay que considerar también la población de participantes que son mortandad experimental y que, a pesar de haber sido reclutados, no acudieron a todas las revisiones propuestas o no se pudieron realizar por problemas técnicos todas las determinaciones requeridas.

Momentos del estudio o evaluación Se realizaron las evaluaciones o estudios de forma prospectiva a lo largo del tiempo en los siguientes momentos:

- 1) a las 2 semanas de vida
- 2) a la edad de 37 semanas de edad postmenstrual nombrada como “a término” o bien al alta del servicio de neonatología
- 3) a los 6 meses de edad corregida
- 4) a los 12 meses de edad corregida
- 5) a los 24 meses de edad corregida

3.3 PROCEDIMIENTO

El estudio aquí presentado es simultáneo y complementario al denominado: “Estudio de nefrocalcinosis en prematuros menores de 1.500 g”, cuyas investigadoras principales son = la Dra. Marta Cabrera (Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz) y la Dra. Marta Melgosa (Servicio de Nefrología Infantil del Hospital Universitario La Paz). La parte aquí presentada es uno de los objetivos del proyecto, siendo la muestra y el periodo de estudio similares.

Nos propusimos al mismo tiempo que conocer la incidencia y evolución de la nefrocalcinosis, analizar la situación del FG al nacimiento en una población de RN prematuros con un desarrollo renal incompleto así como la evolución del mismo durante los dos primeros años de vida mediante el análisis de los niveles séricos de creatinina y cistatina C.

Primera fase durante su ingreso:

En el hospital se recogieron datos de la historia prenatales, del parto, de la morbilidad neonatal, de los fármacos administrados y de la nutrición.

Se realizaron dos controles analíticos de la función renal mediante muestras de sangre y orina de micción, a las 2 semanas y al término/alta. Los controles analíticos se realizaron aprovechando otras extracciones que se tuvieran que hacer en los recién nacidos, para evitar aumentar el número de las mismas, siendo la cantidad aproximada de 2 ml para las determinaciones requeridas. Las muestras de orina se recogieron mediante bolsa de orina a primera hora de la mañana.

Durante el ingreso se realizaron como mínimo dos ecografías renales a las 2 semanas y al término o al alta del hospital. Esta secuencia no supone un aumento del número de ecografías realizadas de forma habitual en esta población de prematuros. Se recogieron datos de peso y longitud en los momentos del estudio establecidos.

Segunda fase tras el alta hospitalaria:

Una vez dado de alta el paciente, el seguimiento se realizó en la consulta de nefrología infantil y de neonatología, coincidiendo con los controles habituales a estas edades en la consulta de neonatología para los recién nacidos de muy bajo peso.

En una única visita se llevaron a cabo las determinaciones analíticas, examen físico, somatometría y la ecografía renal. Se ofreció a los padres la posibilidad de conocer los resultados derivados de nuestro estudio de manera telefónica, para evitar un nuevo desplazamiento.

3.4 DATOS DEL ESTUDIO

3.4.1 Variables cualitativas:

1. Antecedentes maternos: edad materna, historia de litiasis, infección o patología renal. Consumo de alcohol o tabaco. Ingesta durante la gestación de AINES, vitamina D y suplementos de calcio.

2. Características del parto: si recibió previo al mismo corticoides prenatales y tipo de parto: cesárea, instrumental o eutócico.

3. Estado perinatal: edad gestacional, sexo, peso y longitud del recién nacido, presencia o no de crecimiento intrauterino retrasado considerando éste como percentil de peso por debajo de p10, según las tablas de Carrascosa del 2008 (278) para recién nacidos mayores de 26 semanas de edad gestacional y las tablas de Alexander (62) para menores de 26 semanas de edad gestacional. Existencia o no de asfixia perinatal definida como test de Apgar a los 5 minutos ≤ 5 y/o acidosis metabólica en muestra de sangre umbilical con $\text{pH} \leq 7,10$.

4. Morbilidad neonatal: se recogieron datos relacionados con la patología que presentó el paciente durante su ingreso así como de los tratamientos recibidos. Se evaluaron datos relacionados con la canalización de arteria o vena umbilical, necesidad de soporte inotrópico y número de fármacos empleados para mantener la

tensión arterial en límites considerados como normales, la presencia o no de conducto arterioso permeable y el tratamiento del mismo tanto médico como quirúrgico.

De los datos relacionados con la patología respiratoria, se consideró si precisó ventilación mecánica, tiempo de oxigenoterapia, diagnóstico final de displasia broncopulmonar y tratamiento con metilxantinas, corticoides postnatales o diuréticos. En cuanto a la infección, se recogió el número de episodios de sepsis, los días y dosis de antibióticos nefrotóxicos, y si se detectaron niveles potencialmente nefrotóxicos de vancomicina.

Se analizó la existencia de oligoanuria, definida como diuresis menor de 1 ml/kg/h durante al menos 12 horas, y si se indicó tratamiento con furosemida.

Con respecto a la nutrición se analizó el tiempo que recibieron nutrición parenteral, tipo de alimentación enteral, leche materna o leche artificial.

También se consideró los días de ingreso en cuidados intensivos y los días de ingreso totales.

3.4.2 Variables cuantitativas: realizadas a las 2 semanas, al término/alta, a los 6, 12 y 24 meses de edad corregida.

1. Valores antropométricos: peso en gramos y longitud en centímetros, calculando el z score para ambos.

2. Evaluación de la función renal: se realizó determinación de creatinina, sodio, potasio, fósforo y osmolaridad tanto en sangre como en orina. Cistatina C en sangre, así como pH en sangre.

Se calcularon los siguientes parámetros de función renal:

a) Excreción fraccional de sodio, reabsorción tubular de fosfato y gradiente transtubular de potasio, mediante las siguientes fórmulas:

$EFNa = 100 \times (\text{Na orina} \times \text{Cr plasma} / \text{Cr orina} \times \text{Na plasma})$

$RTP = 100 \times [1 - (\text{P orina} \times \text{Cr plasma}) / (\text{P plasma} \times \text{Cr orina})]$

$GTTK = (\text{Osmolaridad en plasma} \times \text{Potasio orina}) / (\text{Osmolaridad en orina} \times \text{Potasio en plasma})$

b) Estimación del filtrado glomerular según la fórmula de Schwartz para la creatinina y según la fórmula de Filler para la cistatina C:

Fórmula de Schwartz para la creatinina

$CCr (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2): K \times \text{Talla (cm)} / \text{PCr (mg/dL)}$

K: 0,33 en RNPT hasta el año de edad

K: 0,55 de 1 año a los 2 años de edad corregida

Fórmula de Filler del cálculo del FG para la cistatina C:

$\text{Log (FG) (ml/min}/1,73\text{m}^2) = 1,962 + [1,123 \times \log_{10}(\text{CyC})]$

3.4.3 Pruebas de imagen: la ecografía renal fue realizada por un único radiólogo experto en ecografías neonatales (Dr. Ignacio Pastor) mediante el equipo Toshiba Nemioxg®, con una sonda lineal de 12 Mhz. Se midieron las siguientes variables:

4a) Tamaño renal de ambos riñones mediante corte longitudinal (279).

4b) Aumento de la ecogenicidad cortical, considerado como una imagen de ecogenicidad similar a la hepática.

4c) Presencia de ectasia pielocalicial, cuando estaba dilatada la pelvis en su diámetro transversal.

4d) Presencia o no de nefrocalcinosis y grado según el esquema sugerido por el estudio de Hein et al (280), definiendo la misma según la presencia de refringencia en médula o córtex, reproducible en ambos cortes, transversal y longitudinal.

3.5 MÉTODO DE ANÁLISIS DE LABORATORIO DE LOS MARCADORES DE ESTUDIO

Medición de la creatinina: se determinó en suero por colorimetría cinética (método de Jaffé modificado) en el analizador AU 5400 (Olympus®). La linealidad de la técnica es de 0,2 mg/dL a 25 mg/dL, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 1,2 % y 2 %, respectivamente.

Medición de la cistatina C: se determinó en suero por inmunonefelometría en el analizador BN II (Siemens HealthCare Diagnostics®). La mínima muestra de suero necesaria es de 0,5-0,7 microlitros. La linealidad de la técnica es de 0,25 mg/L a 7,9 mg/L, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 2,5 % y 2 %, respectivamente, para concentraciones de 0,9 mg/L.

3.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Registro de los datos: Se elaboró una base de datos Access y una hoja de recogida de datos para el mismo junto con el servicio de estadística del Hospital Universitario la Paz (Anexo I).

Análisis estadístico: se realizó en colaboración con la Unidad de Investigación del Hospital La Paz.

Se emplearon los paquetes estadísticos SAS 9.1, Enterprise 3.0 y SPSS (versión 9.0; SPSS Inc Chicago, IL, USA). La descripción de los datos se hace mediante media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico para los datos cuantitativos y mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

Para el análisis univariante se utilizaron los test chi-cuadrado para variables cualitativas y para variables cuantitativas los test t-Student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos.

Para el análisis de datos longitudinales se emplearon modelos mixtos de regresión lineal (ANOVA de medidas repetidas) que permite evaluar el efecto del tiempo y modelar datos longitudinales con valores perdidos. Todos los modelos se ajustaron con una estructura de covarianza general, incluyendo el tiempo como efecto de medida repetida y los posibles factores asociados como efectos fijos. Para estudiar las diferencias entre medias estimadas se utilizaron test post-hoc de mínimos cuadrados. Los resultados se acompañan de los intervalos de confianza (IC) al 95%.

Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró como significativa aquellos p-valores $< 0,05$.

3.7.- ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario la Paz, y se obtuvo consentimiento informado por escrito de los progenitores que aceptaron participar (Anexo II).

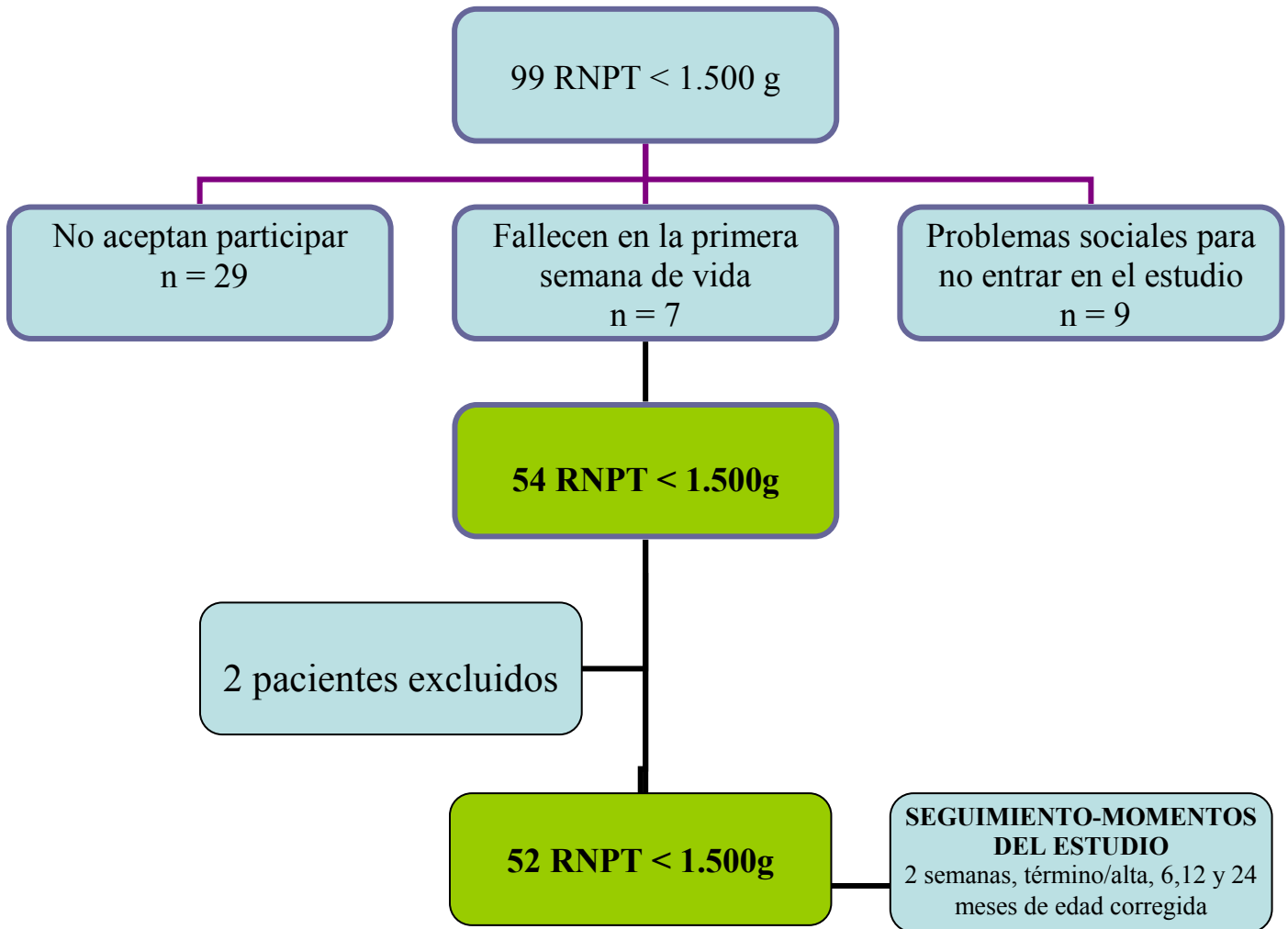
4. RESULTADOS

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Figura 4 resume el reclutamiento y seguimiento de la población de prematuros estudiada. Desde mayo del 2007 hasta julio del 2008 nacieron en el Hospital Universitario La Paz 124 niños prematuros menores de 1.500 g, sin embargo, sólo 99 fueron candidatos para el presente estudio, pues se acordó con el servicio una distribución de la población de pacientes para otros dos proyectos más que se desarrollaron simultáneamente.

Finalmente, la muestra estudiada la comprenden 54 niños prematuros menores de 1.500 g que corresponde al 43% de los menores de 1.500 g que nacieron en ese período, 54% de los candidatos a los que realmente se solicitó consentimiento. Del total de la muestra se excluyó a dos de ellos. El primero debido a que evolucionó a un intestino ultracorto y trasplante hepatointestinal y permaneció ingresado en el hospital de forma prolongada, por lo que no continuar en el estudio nos pareció lo más adecuado tanto por problemas metodológicos como por el hecho de no ser representativo de la población menor de 1.500 g. El segundo paciente excluido evolucionó hacia una insuficiencia renal crónica secundaria a hipovolemia severa por transfusión feto-fetal, por lo que supone un sesgo a la hora de analizar resultados de función renal si se incluye en la muestra final.

Figura 4. Esquema del reclutamiento de la población estudiada



Al ser un estudio prospectivo, una serie de pacientes no acudieron a todas las revisiones propuestas, constituyendo la mortandad muestral, que se resume en los siguientes datos: a los 6 meses no se realiza el estudio en 11 pacientes (20%), a los 12 meses, 15 pacientes (28%) y a los 24 meses, 18 pacientes (34%).

Hay que destacar que hubo dos parejas de trillizos que conforman 6 sujetos y que no hicieron el seguimiento completo por lo complejo de la recogida de muestras.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

Las características de la muestra en cuanto a antecedentes maternos, perinatales y morbilidad neonatal se detallan a continuación.

4.2.1 Antecedentes maternos:

Los datos están expresados como media \pm desviación estándar y rango para las variables cuantitativas y como número “n” de pacientes y porcentaje para la variables cualitativas.

- Edad materna: 32,42 años \pm 6,18 (17-45)
- Raza: caucásica: n = 43, 82,6%; sudamericana: n = 6, 11,5%; africana: n = 2, 3,8%; asiática: n = 1, 1,9%
- Historia materna de litiasis: n = 3, 5,7%
- Historia materna de infección urinaria y/o patología renal: n = 13, 25%
- Consumo de alcohol: ninguna
- Consumo de tabaco n = 2, 3,8%
- Ingesta de AINES n = 4, 7,6%
- Suplementos de calcio durante el embarazo: n = 6, 11, 5 %

4.2.2 Características perinatales:

- Corticoides prenatales: n = 37, 71,2%
- Cesárea: n = 45, 86,5%
- Parto eutócico: n = 7, 13,5%

- Edad gestacional $28,42 \pm 2,4$ semanas (24,14-34,14)
- Sexo: mujeres: n = 22 42,3%, varones: n = 30 57,7%
- Peso al nacer: 1.021 ± 243 g (588-1.487 g)
- Longitud al nacer: $35,3 \pm 2,78$ cm (30-42 cm)
- Parto múltiple: n = 23, 44,2%
- CIR $p < 10$, n = 10, 19,2%
- Asfixia perinatal: n = 5, 9,6%

4. 2.3 Morbilidad neonatal:

- Canalización de arteria umbilical: n = 32, 61,5%
- Canalización de la vena umbilical: n = 25, 48,0%
- Hipertensión arterial: ningún paciente
- Acidosis en la primera semana de vida: n = 6, 11,5%
- Necesidad de apoyo inotrópico en algún momento del ingreso: n = 16, 30,8%; días de apoyo inotrópico: $4,68 \pm 4,09$ (1-14)
- Presencia de ductus arterioso: n = 29, 55,8%
 - Tratamiento con indometacina: n = 6, 20,7%
 - Tratamiento ibuprofeno: n = 17, 58,6%
 - Tratamiento quirúrgico: n = 10, 34,5%
- Morbilidad respiratoria:
 - Ventilación mecánica: n = 42, 80,7%; duración en días: $15,09 \pm 15,7$ (1-54)
 - Oxigenoterapia: n = 49, 94,2%; duración en días: $40,65 \pm 33, 2$ (1-132)
 - Metilxantinas: n = 44, 84,6%; duración en días: $45,93 \pm 20,06$ (9-85)
 - Corticoides postnatales: n = 6, 11,5%; duración en días: 17 ± 10 (2- 32)
 - Diuréticos orales: n = 13, 25,0%; duración en días: $14,69 \pm 8,12$ (6-32)
 - Diagnóstico de displasia broncopulmonar: n = 12, 23,1%
- Sepsis nosocomial: n = 34, 65,4%
 - Un único episodio de sepsis: n = 23, 67,6% del total de muestra
 - Dos episodios de sepsis: n = 6, 17,1 % del total de muestra

- Número medio de sepsis: $1,52 \pm 0,92$ (1-5)
- Vancomicina n = 33, 63,5%; días de tratamiento: $12,06 \pm 7,37$ (4 – 44)
- Amikacina: n = 20, 38,5%; días de tratamiento: $5,5 \pm 2,72$ (2-14)

- Oligoanuria < 1 ml/kg/h más de 12 horas: n = 4, 7,6%
 - Furosemida: n = 2, 3,8%

- Nutrición
 - Nutrición parenteral: n = 50, 96,2%; duración en días: 19 ± 21 (4-146)
 - Lactancia materna exclusiva: n = 9, 17,3%
 - Leche artificial exclusiva: n = 27, 51,9%
 - Lactancia mixta: n = 16, 30,7%

- Días de ingreso en cuidados intensivos neonatales: $33,38 \pm 27,36$ (0-146)
- Días de ingreso totales: $68,15 \pm 30,92$ (26-166)

La población analizada representa a los menores de 1.500 g, sin embargo, dado que el rango de distribución de peso es amplio, con un mínimo de 588 g y máximo de 1.487 g, y que la media de edad gestacional fue de $28,46 \pm 2,4$ semanas con un mínimo de 24,14 y máximo de 34,14 semanas de EG, se analizó si existían diferencias entre la población menor y mayor de 28 semanas de edad gestacional para diferenciar los más inmaduros dentro de la muestra.

La Tabla 12 resume los datos de las variables perinatales y de morbilidad neonatal entre ambos grupos. La población estudiada nos parece representativa de la población de prematuros menores de 1.500 g, con una diferencia entre los menores y mayores de 28 semanas de edad gestacional en cuanto a morbilidad neonatal como era de esperar (Ver Tabla 12)

Tabla 12. Diferencias entre los menores y mayores de 28 semanas de EG en cuanto a la morbilidad neonatal

Variables	< 28 semanas de EG n = 27	≥ 28 semanas de EG n = 25	Nivel de significación
Edad materna	33,62 ± 6,65	31,12 ± 5,45	<i>ns</i>
Corticoides prenatales	23	14	<i>p < 0,05</i>
Cesárea	24	21	<i>ns</i>
Asfixia perinatal	2	3	<i>ns</i>
Peso al nacer g	867,48 ± 131,08	1187,92 ± 226,84,	<i>p < 0,001</i>
Peso < p10	1	9	<i>p < 0,05</i>
Varones	13	17	<i>ns</i>
Apoyo inotrópico	12	4	<i>p < 0,05</i>
Días de apoyo inotrópico	5,58 ± 4,37	2 ± 0,81	<i>p < 0,05</i>
Ventilación mecánica	25	17	<i>p < 0,05</i>
Días de ventilación mecánica	20,68 ± 17,53	6,88 ± 7,55	<i>p < 0,01</i>
Oxigenoterapia	27	22	<i>ns</i>
Días de oxigenoterapia	59,66 ± 30,15	17,31 ± 19,13	<i>p < 0,001</i>
Corticoides	5	1	<i>ns</i>
Metilxantinas	25	19	<i>ns</i>
Días de metilxantinas	55,96 ± 16,05	32,73 ± 17,17	<i>p < 0,001</i>
Diuréticos	12	1	<i>p < 0,01</i>

Tabla 12. Diferencias entre los menores y mayores de 28 semanas de EG en cuanto a la morbilidad neonatal

VARIABLES	< 28 semanas de EG n = 27	≥ 28 semanas de EG n = 25	Nivel de significación
DBP	10	2	<i>p</i> < 0,05
Ductus	22	7	<i>p</i> < 0,001
Ductus quirúrgico	9	1	<i>ns</i>
Ductus Ibuprofeno	15	2	<i>ns</i>
Ductus Indometacina	4	2	<i>ns</i>
Sepsis	23	11	<i>p</i> < 0,01
Nº de sepsis	1,65 ± 1,07	1,27 ± 0,46	<i>ns</i>
Vancomicina	23	10	<i>p</i> < 0,01
Días de vancomicina	13,6 ± 8,12	8,5 ± 3,43	<i>p</i> < 0,05
Amikacina	14	6	<i>p</i> < 0,05
Días de amikacina	5,5 ± 1,82	5,66 ± 4,41	<i>ns</i>
Nutrición parenteral	27	26	<i>ns</i>
Días de nutrición parenteral	25,29 ± 26,89	13,53 ± 8,68	<i>p</i> = 0,05
Leche materna	10	13	<i>ns</i>
Días de lactancia materna	61,3 ± 17,88	44,53 ± 25,51	<i>ns</i>
Leche artificial	21	20	<i>ns</i>
Días de lactancia artificial	69,28 ± 34,08	39,4 ± 22,15	<i>p</i> < 0,01
Días de ingreso en CIN	50,25 ± 26,74	15,16 ± 12,27	<i>p</i> < 0,001
Días de ingreso totales	87,25 ± 27,60	47,52 ± 18,78	<i>p</i> < 0,001

Valores expresados como media ± desviación estándar para las variables cuantitativas, y como “n” o número de casos para las variables cualitativas.

4.2.4 Valores antropométricos: En la Tabla 13 se recogen los datos para los valores antropométricos.

Tabla 13. Valores de peso (g), longitud (cm), expresados como media, desviación estándar y de la puntuación z score, al nacimiento, las 2 semanas, al término/alta, 6 meses, 12 meses y 24 meses.

	Momentos del estudio				
		n	Media	Desviación estándar	z score Media ± DE
Peso (g)	RN	52	1021	243	-0,70 ± 0,64
	2 semanas	51	1152	278	-1,50 ± 0,66
	Término/alta	52	2199	480	-1,90 ± 0,93
	6 meses	40	6978	1147	-1,87 ± 0,99
	12 meses	36	8921	1357	-1,63 ± 1,00
	24 meses	34	11332	1397	-1,42 ± 0,91
Longitud (cm)	RN	52	35,27	2,80	-0,3 5 ± 0,89
	2 semanas	51	37,00	3,30	-1,15 ± 1,04
	Término/alta	52	43,33	2,67	-1,64 ± 1,27
	6 meses	40	64,65	2,83	-2,44 ± 1,02
	12 meses	36	73,17	2,79	-1,79 ± 0,90
	24 meses	34	85,03	3,12	-1,45 ± 0,88

A partir del modelo de estimación, existe un incremento significativo lineal del peso y de la longitud a lo largo de los momentos analizados ($p < 0,001$).

Aunque algunos estudios definen malnutrición como una desviación de -2 puntuaciones z score de peso, nuestra media de z score es menor en todos los momentos, salvo para la longitud a los 6 meses de edad, presentando los z scores una desviación estándar importante.

Para estudiar el estado nutricional de los pacientes a lo largo del tiempo se ajustaron los modelos mixtos a los z scores de peso y talla, mostrando un efecto significativo del tiempo.

Para el z score de peso, nuestros pacientes prematuros presentaron una desviación con respecto a la media desde la primera medida realizada (estimador \pm error estándar: $-0,70 \pm 0,11$), que se mantiene y persiste incluso hasta los 2 años (estimador \pm error estándar: $-1,42 \pm 0,14$) (Fig. 5).

Para el z score de longitud, se observó una desviación con respecto a la media desde la primera medida realizada (estimador \pm error estándar: $-0,35 \pm 0,14$), que se mantiene y persiste incluso hasta los 2 años (estimador \pm error estándar: $-1,45 \pm 0,17$) (Fig. 6). Según los análisis post-hoc, al término/alta se obtiene el z score significativamente más bajo de peso, recuperando lentamente el z score a partir de los 12 meses. Para la longitud se observa una gran desviación del z score mantenida hasta los 6 meses con recuperación lenta posterior.

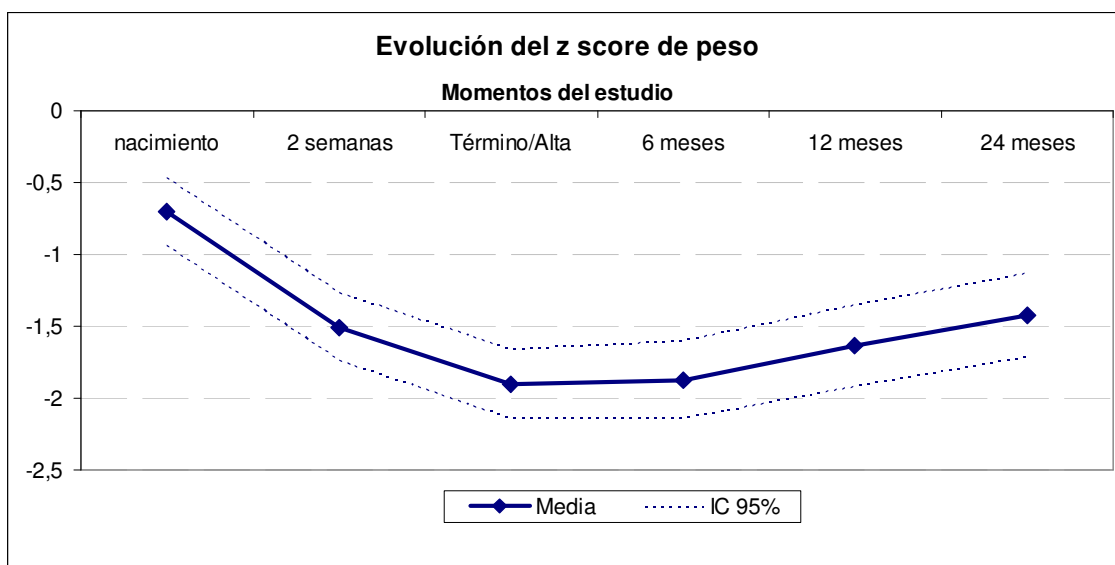


Figura 5. Evolución del z score de peso con respecto a los momentos de estudio. Media e intervalo de confianza el 95%

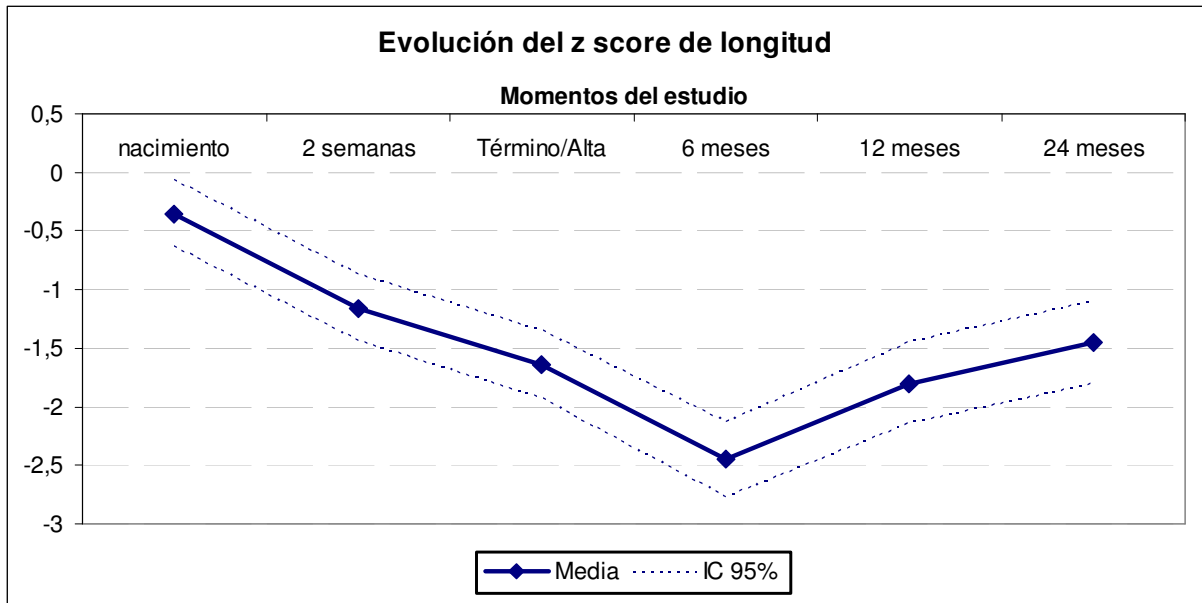


Figura 6. Evolución del z score de longitud con respecto a los momentos de estudio. Media e intervalo de confianza el 95%

4.3 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL:

4.3.1 ESTUDIO DE LA FUNCION TUBULAR:

En la Tabla 14 se recogen los valores absolutos de las variables analizadas y en la Tabla 15 los valores de función tubular calculados: excreción fraccional de sodio, reabsorción tubular de fósforo y gradiente transtubular de potasio.

Tabla 14. Valores de creatinina en orina; sodio, potasio, fósforo, en sangre y orina, a las 2 semanas de vida, al término/alta, 6 meses, 12 meses y 24 meses. Expresados en forma de media y desviación estándar.

	Momentos del estudio	n	Media	Desviación estándar
Creatinina orina (mg/dL)	2 semanas	47	14,21	11,23
	Término/Alta	32	15,73	12,33
	6 meses	33	48,76	35,97
	12 meses	31	46,11	33,20
	24 meses	30	51,39	26,37
Na sangre (mmol/L)	2 semanas	52	134,47	3,66
	Término/Alta	35	135,70	2,46
	6 meses	38	138,13	2,09
	12 meses	35	138,02	2,34
	24 meses	33	138,23	1,79
Na orina (mmol/L)	2 semanas	46	33,58	21,52
	Término/Alta	30	12,26	10,19
	6 meses	33	18,27	21,32
	12 meses	30	43,00	38,39
	24 meses	30	100,94	57,60
K sangre (mmol/L)	2 semanas	52	4,38	0,62
	Término/Alta	35	4,75	0,69
	6 meses	38	4,83	0,37
	12 meses	35	4,80	0,56
	24 meses	33	4,32	0,35
K orina (mmol/L)	2 semanas	46	21,39	22,13
	Término/Alta	30	22,11	16,19
	6 meses	33	87,39	54,40
	12 meses	30	88,04	52,92
	24 meses	30	80,10	41,77

	Momentos del estudio	n	Media	Desviación estándar
P sangre (mg/dL)	2 semanas	48	6,07	1,23
	Término/Alta	42	6,53	0,98
	6 meses	38	5,88	0,45
	12 meses	38	5,48	0,39
	24 meses	33	4,94	0,42
P orina (mg/dL)	2 semanas	44	25,42	24,12
	Término/Alta	29	26,05	26,04
	6 meses	33	80,79	60,69
	12 meses	30	81,18	53,39
	24 meses	30	81,86	55,17

Tabla 15. Valores de fracción de excreción de sodio, índice de reabsorción tubular de fosfato (RTP) y gradiente transtubular de potasio (GTTK) para los diferentes momentos, expresados como media y desviación estándar

	Momentos del estudio	n	Media	Desviación estándar
EFNa	2 semanas	46	1,9%	0,03
	Término/Alta	25	0,27%	0,003
	6 meses	32	0,12%	0,001
	12 meses	30	0,31%	0,002
	24 meses	30	0,54%	0,003
RTP	2 semanas	43	82,6%	0,18
	Término/Alta	29	91,8%	0,09
	6 meses	32	91,2%	0,04
	12 meses	30	89,9%	0,03
	24 meses	30	89,5%	0,03
GTTK	2 semanas	39	6,43	3,68
	Término/Alta	22	9,02	3,75
	6 meses	32	10,92	4,57
	12 meses	30	9,69	2,51
	24 meses	30	7,59	3,47

Ningún paciente mostró acidosis metabólica definida como pH menor de 7,20 en los momentos analizados.

La excreción fraccional de sodio fue especialmente baja en esta población durante el periodo neonatal - para los valores de normalidad establecidos - , debido fundamentalmente a la poca excreción de creatinina en orina durante las 2 semanas y al término/alta. A su vez se mantiene en valores normales durante todos los momentos del estudio.

Los otros dos parámetros de función tubular calculados, la reabsorción tubular de fósforo y el gradiente transtubular de potasio, se encuentran en valores normales. Estos valores son del 85- 95% para RTP y entre 6 y 10 para el GTTK (en niños menores de un año la media del GTTK está en 7,8 con un rango 4,9 -15,5).

4.3.2 MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR:

4.3.2.1 Evaluación de los niveles de creatinina:

En la Tabla 16 se presentan los valores absolutos, en la Figura 7 la representación mediante diagrama de cajas y en la Figura 8 la representación lineal de la evolución de los niveles de creatinina a lo largo del tiempo.

Tabla 16. Valores de creatinina (mg/dL) expresados como media \pm desviación estándar y rango.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Creatinina plasmática (mg/dL)	0.53 \pm 0.21 (0.10-1.07)	0.31 \pm 0.13 (0.1-0.55)	0.30 \pm 0.09 (0.10- 0.51)	0.31 \pm 0.10 (0.15- 0.60)	0.32 \pm 0.06 (0.15-0.51)

Diagrama de cajas de los valores de creatinina (mg/dL)

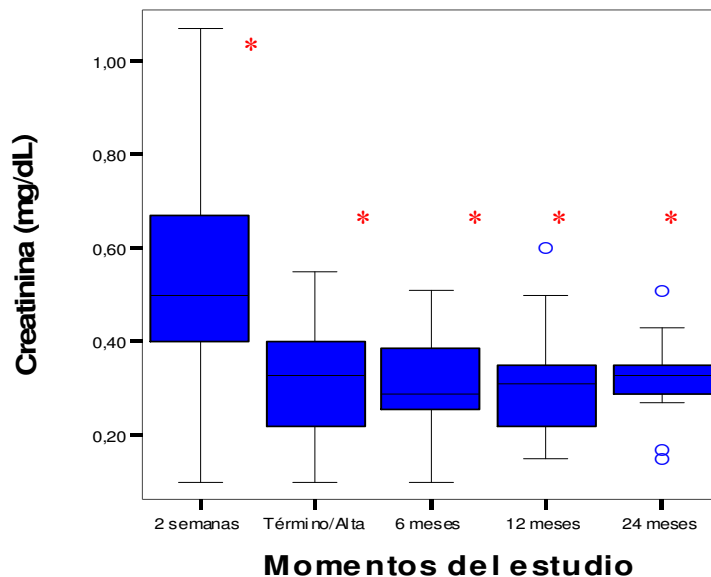


Figura 7. Representación de los niveles de creatinina (mg/dL) en los distintos momentos del estudio. Expresados como mediana, p25, p75 y valores máximo y mínimo.

Al analizar los datos de la Figura 7, se observa que existen diferencias significativas entre el valor de las dos semanas y el resto de los valores analizados ($p < 0,001$).

Como era de esperar, los niveles de creatinina mayores se encuentran a las 2 semanas de vida, siendo a esa edad la desviación estándar más elevada que en el resto de las determinaciones reflejando una mayor variabilidad de sus niveles. Con el paso del tiempo la dispersión de los valores se reduce.

Según los modelos de estimación de medias, los niveles de creatinina a las dos semanas de vida son significativamente más elevados que en el resto de momentos estudiados ($p < 0,001$), no existiendo diferencias significativas entre los valores de creatinina desde el término/alta y las siguientes determinaciones. La evolución de la

creatinina refleja un significativo descenso desde las dos semanas de vida hasta el término, manteniéndose después en valores similares (ver Figura 8).

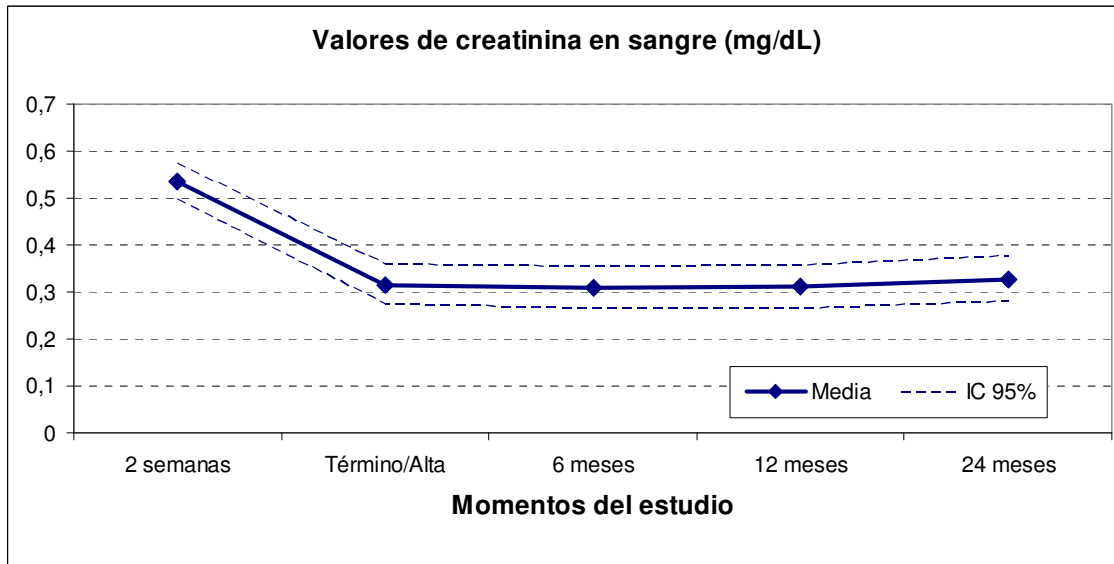


Figura 8. Evolución de la creatinina expresada como media e intervalo de confianza del 95%

Correlación entre la morbilidad neonatal y los valores de creatinina

Para analizar en que medida la situación clínica del paciente durante su ingreso afectaría a las variables de estudio, se correlacionó la creatinina al término/alta con las variables de morbilidad neonatal. No encontramos diferencias significativas entre ambos salvo para los siguientes puntos:

Los pacientes con canalización de la arteria umbilical ($Media \pm DE = 0,27 \pm 0,13$), presentaron unos niveles significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes sin canalización de la arteria umbilical ($Media \pm DE = 0,37 \pm 0,11$; $t(41) = 2,56$, $p < 0,05$).

Los pacientes con acidosis durante la primera semana ($Media \pm DE = 0,19 \pm 0,06$), presentaron unos niveles significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes sin acidosis durante la primera semana ($Media \pm DE = 0,33 \pm 0,12$; $t(41) = 2,59$, $p < 0,05$).

Los pacientes con ductus arterioso ($Media \pm DE = 0,28 \pm 0,13$, $Md = 0,26$) obtuvieron valores significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes sin ductus ($Media \pm DE = 0,35 \pm 0,11$, $Md = 0,4$; $U = 149$, $p < 0,05$).

Los pacientes que presentaron sepsis ($Media \pm DE = 0,28 \pm 0,12$) tuvieron unos niveles significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes que no presentaron sepsis ($Media \pm DE = 0,39 \pm 0,12$; $t(41) = 2,77$, $p < 0,05$).

Los pacientes que recibieron tratamiento con vancomicina ($Media \pm DE = 0,28 \pm 0,12$) presentaron unos niveles significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con vancomicina ($Media \pm DE = 0,38 \pm 0,12$; $t(41) = 2,51$, $p < 0,05$).

Los pacientes que recibieron leche artificial ($Media \pm DE = 0,29 \pm 0,12$) presentaron unos niveles significativamente menores de creatinina en comparación con los pacientes que no recibieron leche artificial ($Media \pm DE = 0,4 \pm 0,1$; $t(41) = 2,36$, $p < 0,05$).

Relación entre la creatinina y las variables antropométricas:

Dado que la creatinina depende de la masa proteica, que observamos que nuestros pacientes están más desnutridos en el momento del término/alta, y que es en este momento cuando los prematuros tienen un descenso más significativo de los valores de creatinina, analizamos la relación que la desnutrición tiene sobre este marcador.

Para analizar el efecto que la desnutrición produciría sobre la creatinina se realizaron análisis de regresión mixta, encontrando un efecto positivo entre ambas variables, de manera que a mayor desnutrición o z score de peso más reducido se asocia una menor cifra de creatinina (estimador = 0,017 y error estándar = 0,010, $p = 0,11$), sin llegar a ser estadísticamente significativo.

4.3.2.2 Evaluación de los niveles de cistatina C:

En la Tabla 17 se presentan los valores absolutos, en la Figura 9 5 la representación mediante diagrama de cajas y en la Figura 10 la representación lineal de la evolución de los niveles de cistatina C a lo largo del tiempo.

Tabla 17. Valores de cistatina C (mg/L) expresados como media \pm desviación estándar y rango.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Cistatina C (mg/L)	1.48 \pm 0.21 (1.04-2.06)	1.30 \pm 0.16 (1.02-1.83)	0.99 \pm 0.15 (0.68-1.42)	0.83 \pm 0.12 (0.60-1.07)	0.75 \pm 0.09 (0.58-0.96)

Diagrama de cajas de los valores de cistatina C (mg/L)

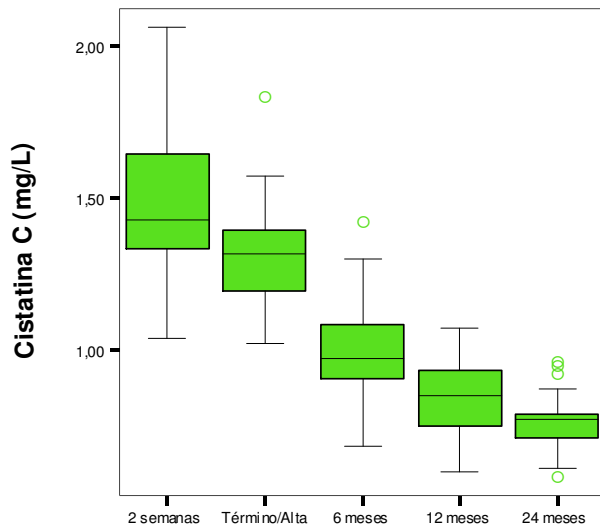


Figura 9. Representación de los niveles de cistatina C (mg/L) para los diferentes momentos del estudio. Expresados como mediana, p25, p75 y valores máximo y mínimo.

Los valores de cistatina C más elevados se encuentran a la edad de 2 semanas, también, como sucede con la creatinina, la desviación estándar en ese momento de vida es mayor que con respecto a los otros momentos analizados. Posteriormente se reducen los niveles de cistatina C en sangre existiendo cada vez una menor dispersión de los valores con el paso del tiempo. Señalar que existen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre todos los valores analizados (Figura 9).

A partir de los modelos de estimación lineal, el descenso de la cistatina C en sangre es progresivo, lineal y significativamente diferente en cada momento analizado $p < 0,001$. Los valores de cistatina C descienden de forma lineal y significativa desde el nacimiento hasta los 2 años de edad (ver Figura 10).

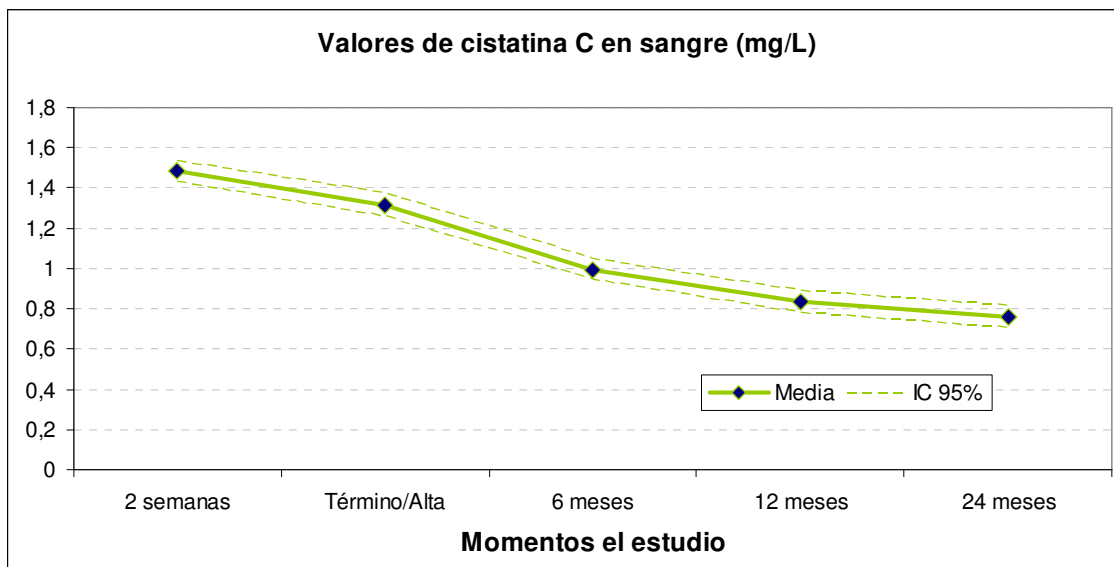


Figura 10. Evolución de la cistatina C (mg/L) expresado como media e intervalo de confianza del 95%.

Correlación entre la morbilidad neonatal y los valores de cistatina C.

Para analizar en que medida la situación clínica del paciente durante su ingreso afectaría a las variables de estudio, se correlacionó la cistatina C al término/alta con las variables de morbilidad neonatal. No encontramos diferencias significativas entre ambos salvo para los siguientes puntos:

Correlación inversa entre cistatina C y días de lactancia artificial ($p < 0,05$).

Los pacientes que recibieron ventilación mecánica ($Media \pm DE = 1,28 \pm 0,13$) presentaron unos niveles significativamente menores de Cistatina C en comparación con los pacientes que no recibieron ventilación mecánica ($Media \pm DE = 1,48 \pm 0,2$; $t(26) = 2,68, p < 0,05$).

Los pacientes que recibieron tratamiento con metilxantinas ($Media \pm DE = 1,28 \pm 0,11$) presentaron unos niveles significativamente menores de Cistatina C en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con metilxantinas ($Media \pm DE = 1,44 \pm 0,26$; $t(26) = 2,25, p < 0,05$).

Los pacientes que recibieron leche materna ($Media \pm DE = 1,39 \pm 0,17$) presentaron unos niveles significativamente mayores de Cistatina C en comparación con los pacientes que no recibieron leche materna ($Media \pm DE = 1,24 \pm 0,11$; $t(26) = -2,69, p < 0,05$).

Relación entre la cistatina C y las variables antropométricas:

Estudiando el efecto que la desnutrición puede producir sobre la cistatina C, encontramos mediante el análisis multivariante, que existe una relación inversa entre el z score de peso y cistatina C, de manera que los pacientes más desnutridos tienen niveles de cistatina C más elevados (estimador = -0,02 p y error estándar = 0,014, $p = 0,06$), sin llegar a ser estadísticamente significativo.

4.3.2.3 Valoración de los marcadores de filtrado glomerular según la inmadurez y el peso del recién nacido

Dado que existen diferencias en cuanto a la morbilidad asociada, según sea el paciente mayor o menor de 28 semanas en nuestra población de prematuros menores de 1.500 g, y que el riñón de los más prematuros madura en condiciones adversas, se analizaron ambos marcadores del filtrado glomerular según la edad gestacional menor o mayor de 28 semanas.

Como también apuntamos en la introducción, el paciente de extremado bajo peso al nacer tiene riesgo de alteración en la función del glomérulo derivado del menor número de nefronas formadas, por lo que evaluamos ambos marcadores en función del peso al nacer (mayor o menor de 1.000 g).

Creatinina según grupo de edad gestacional

En la Tabla 18 se muestran los valores absolutos de la creatinina según el grupo de edad gestacional y si existen diferencias entre ambos. En la Figura 11 la representación lineal de los mismos.

Tabla 18. Valores de creatinina plasmática (mg/dL), según los grupos de edad gestacional < de 28 semanas o ≥ de 28 semanas.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Cr plasmática < 28 sem EG	0,57 ± 0,02 n = 27	0,28 ± 0,02 n = 24	0,31 ± 0,10 n = 19	0,32 ± 0,03 n = 19	0,33 ± 0,03 n = 17
Cr plasmática ≥ 28 sem EG	0,49 ± 0,02 n = 25	0,35 ± 0,03 n = 19	0,29 ± 0,03 n = 20	0,30 ± 0,03 n = 19	0,32 ± 0,03 n = 16
Nivel de significación	<i>p</i> = 0,03	<i>p</i> = 0,11	<i>p</i> = 0,55	<i>p</i> = 0,68	<i>p</i> = 0,90

Valores expresados como media ± error estándar, y “n” para cada resultado

Según los análisis de estimación, el efecto que el tiempo produce en la creatinina plasmática es independiente del grupo de edad gestacional al nacer: en ambos grupos se produce un descenso similar en las primeras dos semanas de vida, manteniéndose después los niveles estables. Aun sin haber efecto de interacción, en el análisis post-hoc encontramos que a las 2 semanas de vida existen diferencias entre ambos grupos, los pacientes de menor EG tienen niveles de creatinina significativamente más altos. Al

término/alta aunque no significativo, los pacientes más inmaduros tienen niveles más bajos de creatinina y a partir de los 6 meses se estabilizan y mantienen constantes.

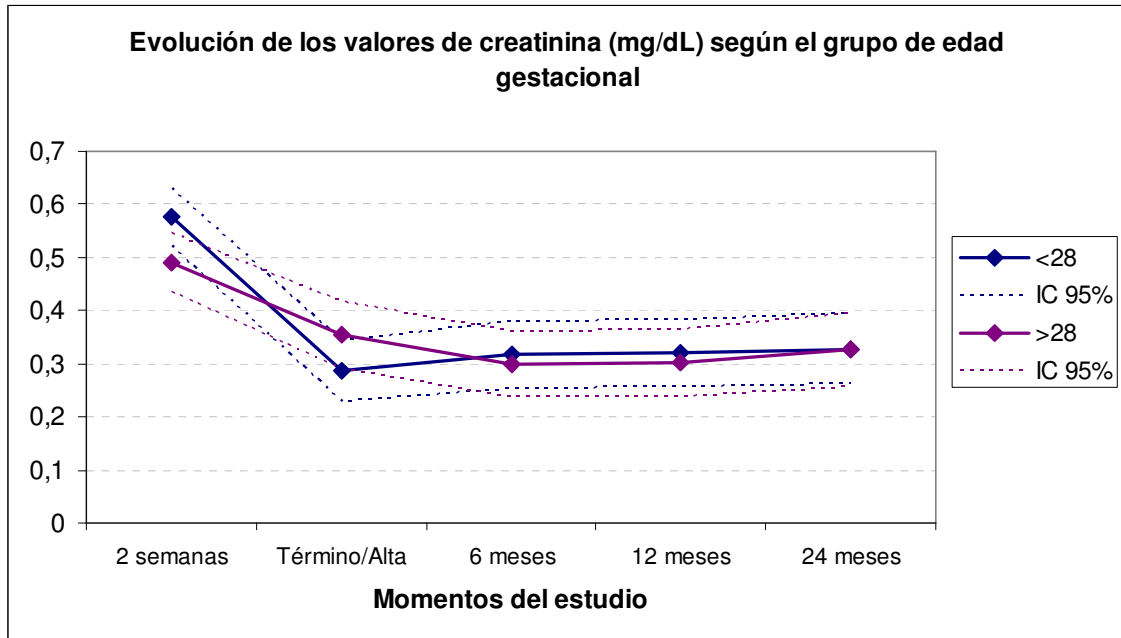


Figura 11. Valores de creatinina (mg/dL) en los diferentes momentos según el grupo de edad gestacional, expresados como media e intervalo de confianza del 95%.

Creatinina según el grupo de peso al nacer

En la Tabla 19 se presentan los valores absolutos de creatinina según el grupo de peso al nacer y si existen diferencias entre ambos. En la Figura 12 se muestra la representación lineal de los mismos.

Tabla 19. Valores de creatinina según los grupos de peso al nacer < 1.000 g o ≥ de 1.000 g

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Creatinina plasmática en < 1.000 g	0,55 ± 0,02 n = 28	0,28 ± 0,02 n = 24	0,30 ± 0,03 n = 20	0,31 ± 0,03 n = 20	0,33 ± 0,03 n = 18
Creatinina plasmática en ≥ 1.000 g	0,51 ± 0,02 n = 24	0,34 ± 0,03 n = 19	0,30 ± 0,03 n = 19	0,30 ± 0,03 n = 18	0,32 ± 0,03 n = 15
Nivel de significación	<i>p</i> = 0,27	<i>p</i> = 0,11	<i>p</i> = 0,97	<i>p</i> = 0,90	<i>p</i> = 0,85

Valores expresados como media ± error estándar, y “n” para cada resultado

Según los análisis de estimación, el efecto que el tiempo produce en la creatinina es independiente del grupo de peso al nacer. Aun sin haber efecto de interacción, en el análisis post-hoc encontramos que al término/alta, los pacientes de más bajo peso al nacer tienen niveles más reducidos de creatinina, y a partir de los 6 meses se estabilizan y mantienen constantes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (*p* = 0,11).

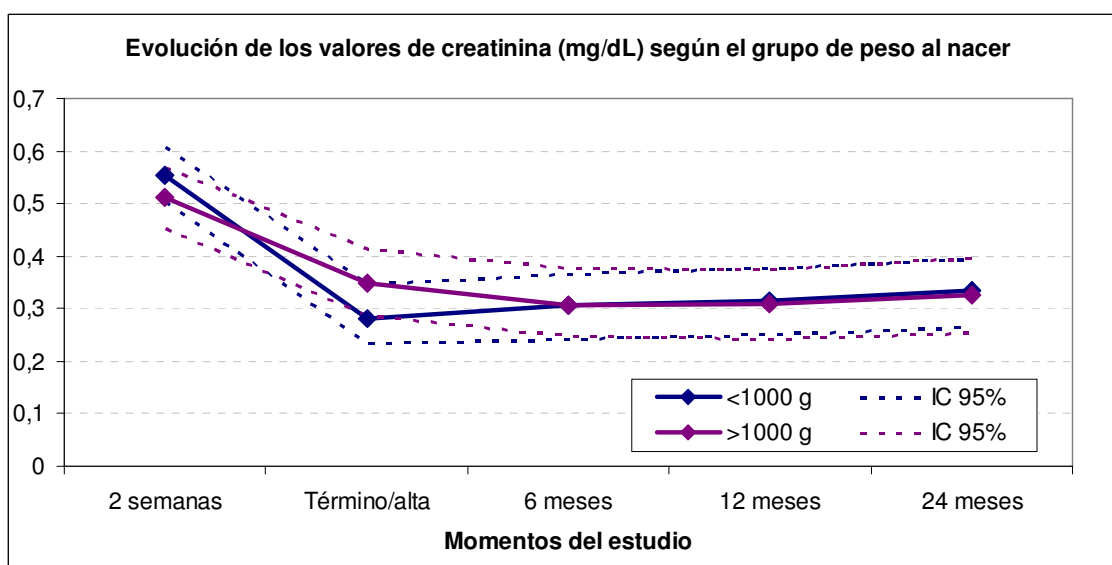


Figura 12. Valores de creatinina en los diferentes momentos según el grupo de peso al nacer, expresados como media e intervalo de confianza del 95%.

Cistatina C según el grupo de edad gestacional

En la Tabla 20 se presentan los valores absolutos de cistatina C según el grupo de edad gestacional, y si existen diferencias entre ambos. En la Figura 13 se muestra la representación lineal de los mismos.

Tabla 20. Valores de cistatina C según los grupos de edad gestacional < de 28 semanas o ≥ de 28 semanas.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Cistatina C < 28 sem EG	1,46 ± 0,03 n = 22	1,31 ± 0,03 n = 18	0,99 ± 0,03 n = 16	0,85 ± 0,03 n = 18	0,77 ± 0,03 n = 17
Cistatina C ≥ 28 sem EG	1,50 ± 0,03 n = 20	1,30 ± 0,04 n = 10	0,98 ± 0,03 n = 19	0,80 ± 0,03 n = 16	0,74 ± 0,04 n = 16
Nivel de significación	<i>p</i> = 0,49	<i>p</i> = 0,92	<i>p</i> = 0,85	<i>p</i> = 0,41	<i>p</i> = 0,57

Valores expresados como media ± error estándar, y “n” para cada resultado

En el análisis multivariable del efecto del tiempo sobre la cistatina C, según los grupos de edad gestacional, se encontró que el efecto del tiempo sobre la cistatina C es independiente del grupo de edad gestacional, es decir en ambos grupos de edad gestacional, se produce un descenso lineal y progresivo de la misma. En el análisis post-hoc, no existen diferencias en cuanto a los valores de cistatina C según la edad gestacional, en los diferentes momentos.

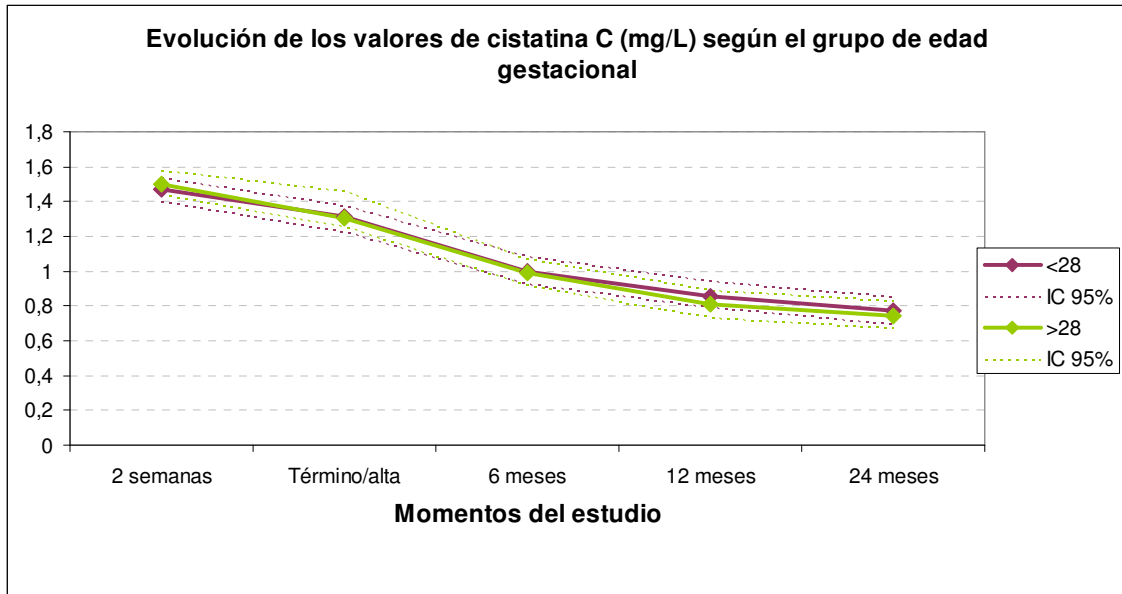


Figura 13. Valores de cistatina C en los diferentes momentos según el grupo de edad gestacional, expresados como media e intervalo de confianza del 95%.

Cistatina C según el grupo de peso al nacer

En la Tabla 21 se presentan los valores absolutos de cistatina C según el grupo de peso al nacer, y si existen diferencias entre ambos. En la Figura 14 se puede observar la representación lineal de los mismos.

Tabla 21. Valores de cistatina C (mg/L) según los grupos de peso al nacer < 1.000 g o ≥ de 1.000 g

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Cistatina C < 1.000 g	1,44 ± 0,03 n = 23	1,30 ± 0,03 n = 19	1,00 ± 0,03 n = 17	0,87 ± 0,03 n = 18	0,78 ± 0,03 n = 18
Cistatina C ≥ 1.000 g	1,53 ± 0,23 n = 19	1,32 ± 0,13 n = 9	0,98 ± 0,15 n = 18	0,79 ± 0,10 n = 16	0,72 ± 0,08 n = 15
Nivel de significación	<i>p</i> = 0,05	<i>p</i> = 0,84	<i>p</i> = 0,65	<i>p</i> = 0,09	<i>p</i> = 0,28

Valores expresados como media ± error estándar, y “n” para cada resultado

En el análisis multivariante del efecto del tiempo sobre la cistatina C según los grupos de peso al nacer, se encontró que el efecto del tiempo sobre la cistatina C es independiente del grupo de peso al nacer, es decir en ambos grupos se produce un descenso lineal y progresivo de la misma.

En el análisis post-hoc a las dos semanas de vida se observa que los pacientes de peso mayor de 1.000 g tienen niveles significativamente más elevados de cistatina C ($p = 0,05$). Mientras, en aquellos que nacieron con un peso menor de 1.000 g encontramos mayores niveles de cistatina C a los 12 meses (estimador \pm error estándar: $0,08 \pm 0,05$, $p = 0,09$) y a los 24 meses (estimador \pm error estándar: $0,05 \pm 0,05$; $p = 0,28$), sin llegar a la significación estadística

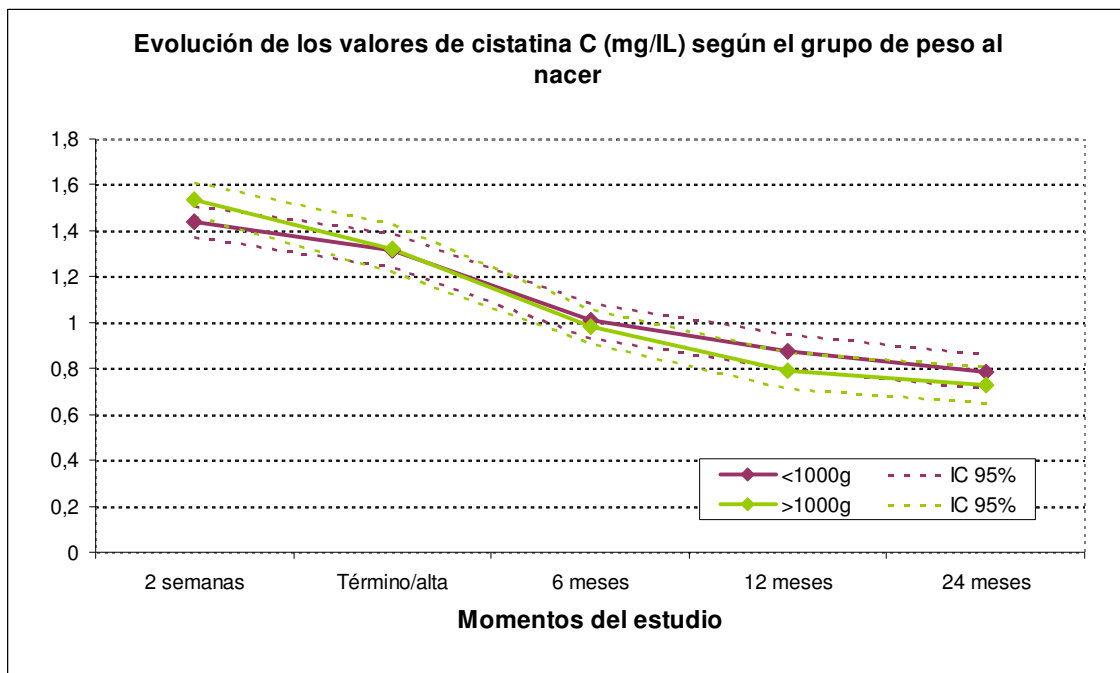


Figura 14. Valores de cistatina C en los diferentes momentos según el grupo de peso al nacer.

Globalmente la creatinina presenta su valor máximo a las 2 semanas de vida y desciende de forma significativa al término/alta, manteniéndose a partir de ese momento estable al menos hasta los 2 años de edad. La cistatina C, con niveles máximos también a las dos semanas de vida, presenta un descenso lineal a lo largo del tiempo. En ambos

casos la desviación estándar a las 2 semanas de vida es más elevada reflejando mayor dispersión de los datos a esa edad.

Al dividir la muestra según el grado de inmadurez o según el peso al nacer encontramos que no existen diferencias en cuanto a la evolución de ambos marcadores a lo largo del tiempo, su descenso es similar independientemente de la inmadurez o del bajo peso al nacer. Sin embargo analizando momento a momento, mediante estudio post-hoc encontramos que:

- 1) Los pacientes más inmaduros, menores de 28 semanas de EG, tienen niveles de creatinina significativamente mayores a las dos semanas de vida.
- 2) A la edad del término/alta, sin llegar a la significación estadística, los más inmaduros y los de peso menor de 1.000 g al nacer, tienen niveles más bajos de creatinina.
- 3) A partir de los 6 meses de edad, no existen diferencias en los valores de creatinina según el grupo de edad gestacional o según el grupo de peso al nacer.
- 4) En cuanto a la cistatina C no existen diferencias en sus valores según el grupo de edad gestacional.
- 5) Sin embargo, la cistatina C resulta significativamente mayor a las 2 semanas en los de más de 1.000 g al nacer
- 6) La cistatina C resulta mayor en aquellos que nacieron con un peso menor de 1.000 g a los 12 y 24 meses de edad corregida, sin llegar a la significación estadística.

4.3.3 EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR:

4.3.3.1. Evolución del filtrado glomerular calculado mediante creatinina

Se representa gráficamente la evolución del filtrado glomerular estimado con la fórmula de Schwartz en los distintos momentos mediante diagrama de cajas en la Figura 15 y según el modelo de estimación del filtrado medio a lo largo del tiempo en la Figura 16.

Diagrama de cajas del FGe mediante creatinina (ml/min/1.73m2)

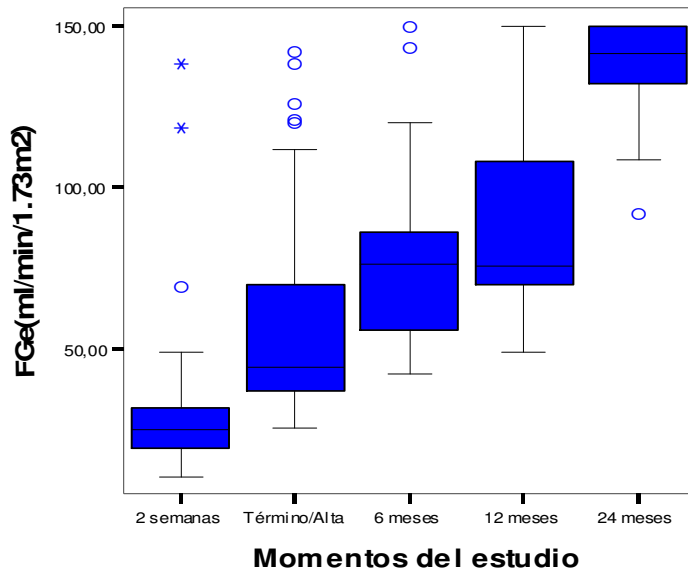


Figura 15. Representación del FGe, en los diferentes momentos del estudio. Expresados como mediana, p25, p75 y valores máximo y mínimo.

Aunque la creatinina en sangre solo mostraba diferencias entre el valor de las 2 semanas y el resto, y se mantenía estable a partir de la edad del término/alta, a partir del modelo de estimación del FG mediante la fórmula de Schwartz a lo largo del tiempo se obtiene un aumento lineal y significativo del FG desde las 2 semanas hasta los 2 años de edad corregida. Se observan diferencias significativas entre todos los momentos de estudio ($p < 0,001$) (Figura 15).

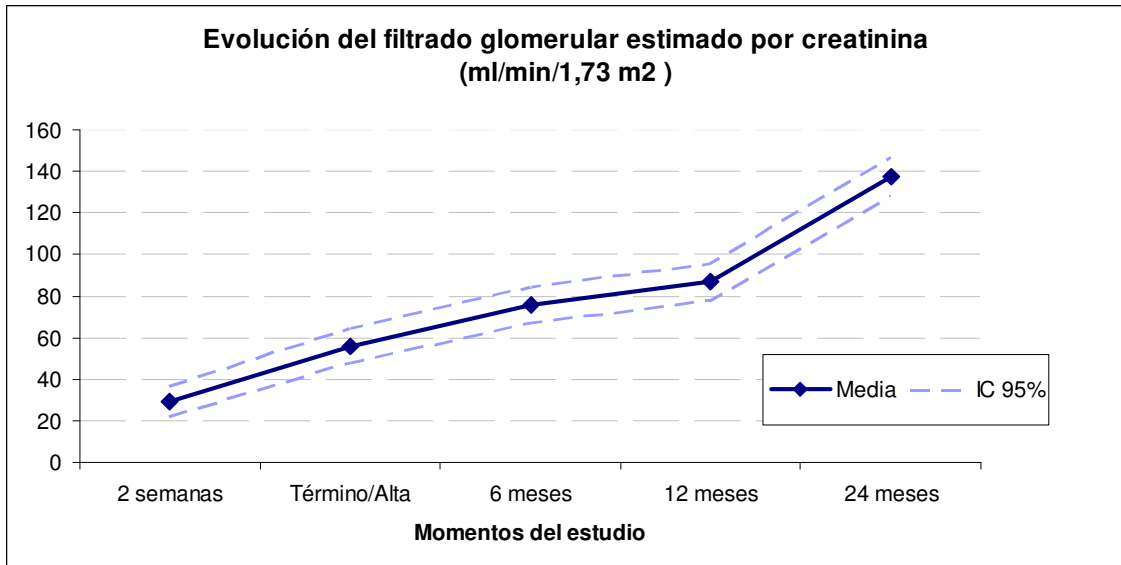


Figura 16. Evolución del filtrado glomerular medio calculado mediante creatinina, expresado como media e intervalo de confianza del 95%

4.3.3.2. Evolución del Filtrado glomerular calculado mediante cistatina C

Se representa gráficamente la evolución del filtrado glomerular calculado mediante la fórmula de Filler en los distintos momentos en forma de diagrama de cajas en la Figura 17 y mediante el modelo de estimación del filtrado medio a lo largo del tiempo en la Figura 18.

Diagrama de cajas del FG mediante cistatina C (ml/min/1.73m2)

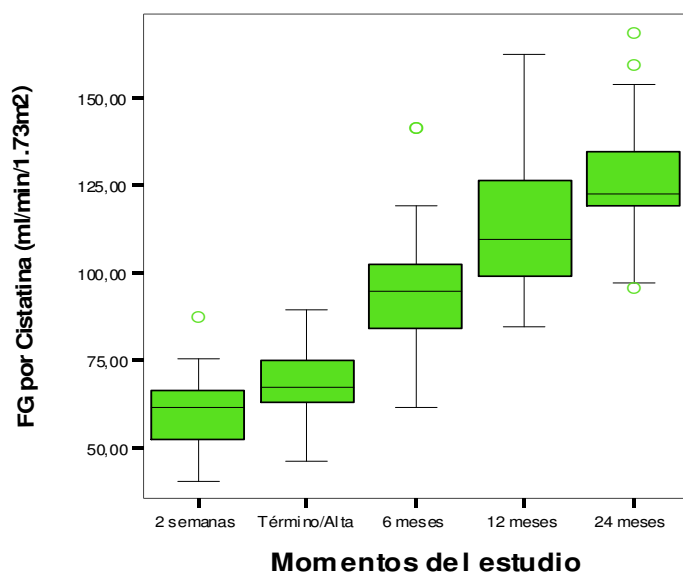


Figura 17. Representación del FG mediante cistatina C. Expresados como mediana, p25, p75 y valores máximo y mínimo.

En la Figura 17 encontramos diferencias significativas $p < 0,001$ entre todos los momentos estudiados.

A partir del modelo de estimación del FG mediante cistatina C a lo largo del tiempo podemos afirmar que se produce un aumento lineal y significativo desde las 2 semanas hasta los 2 años de edad corregida. La fórmula de Filler, no validada en neonatos, solo depende de los niveles en sangre de cistatina C no requiriendo, de esta forma, ajustes en base a la longitud (Figura 18).

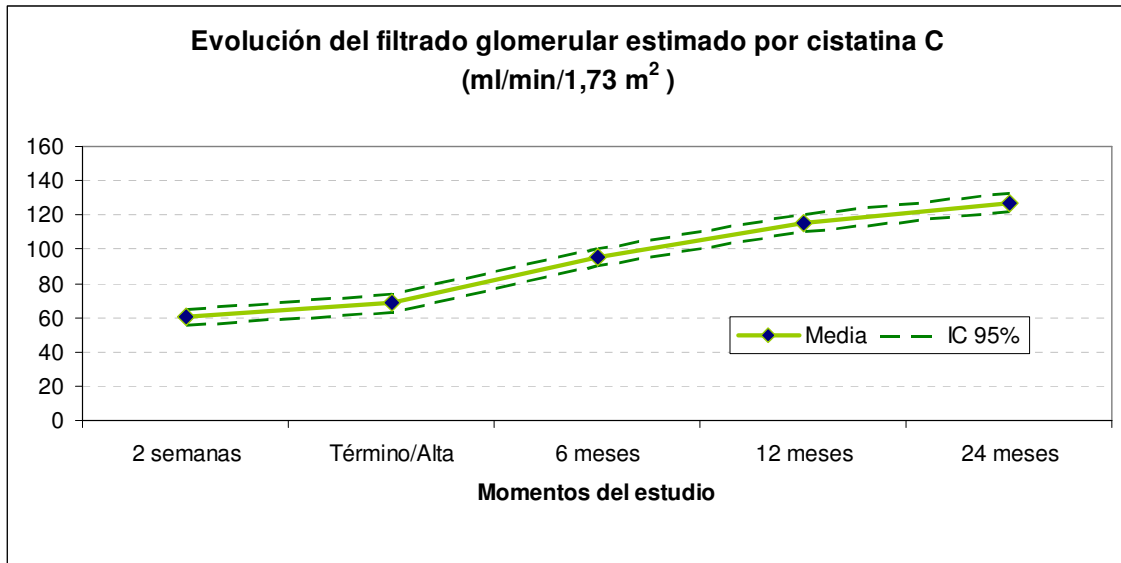


Figura 18. Evolución del filtrado glomerular calculado mediante cistatina C, expresado como media e intervalo de confianza del 95%

4.3.3.3 Diferencias en el filtrado glomerular según los marcadores de estudio mediante las fórmulas de Schwartz y Filler

Se recoge en la Tabla 22 el valor calculado de filtrado glomerular según las variables estudiadas: creatinina y cistatina C, así como si existen diferencias entre ambos marcadores para cada uno de los momentos de estudio. En la Figura 19 se muestra la representación de ambos filtrados.

Tabla 22. Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²) calculado mediante creatinina y mediante cistatina C, así como nivel de significación de diferencias entre ambos.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
FGe creatinina (ml/min/1.73m²)	29.57 ± 3.03 (10,18-138.60)	56.91 ± 3.36 (25,20-141,90)	77.09 ± 3.49 (42,06-150.00)	88.38 ± 3.54 (48.84-150-00)	138.85 ± 3.79 (91.67-150.00)
FG Cistatina C (ml/min/1.73m²)	59.83 ± 3.29 (40.69 - 87.67)	69.01 ± 3.98 (46,48 – 89,61)	95.03 ± 3.59 (61,80-141,28)	115.23 ± 3,64 (84.92- 162.61)	127,15 ± 3,69 (95.92-168.92)
Nivel de significación	p<0.0001	p=0.021	p<0.0004	p<0.0001	p<0.021

Filtrado glomerular en ml/min/1.73m², expresados como media ± desviación estándar, y rango

Existen diferencias entre ambos cálculos del FG según cada momento. El rango de valores para el FG es muy amplio para ambos marcadores, mayor con el FG estimado mediante creatinina.

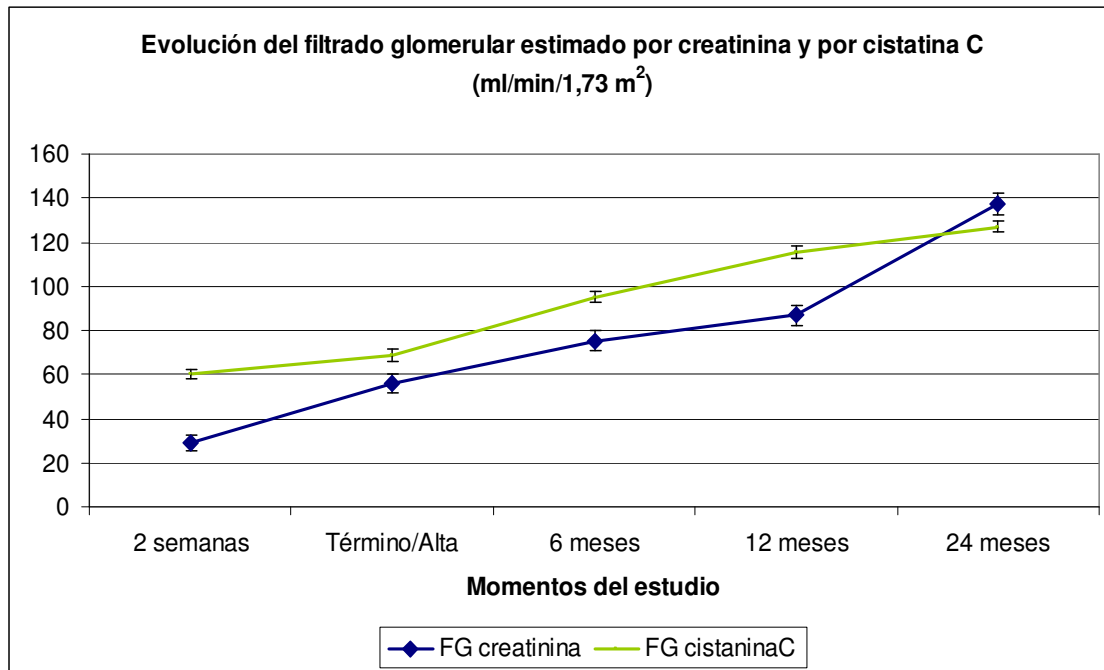


Figura 19. Representación lineal del FG estimado mediante creatinina y cistatina C a lo largo de los momentos estudiados. Se representa para cada momento la media y desviación estándar.

4.3.3.4 Valoración del filtrado glomerular según la inmadurez y el peso del recién nacido

FG estimado mediante creatinina según grupo de edad gestacional y el grupo de peso al nacer

A partir del modelo de estimación del FG mediante creatinina, no se aprecian diferencias en cuanto al incremento del FG según el grupo de la edad gestacional. El aumento lineal y significativo del FG mediante la fórmula de Schwartz no se diferencia según el grado de inmadurez al nacer, y tampoco en el análisis post-hoc momento a momento (ver Figura 20).

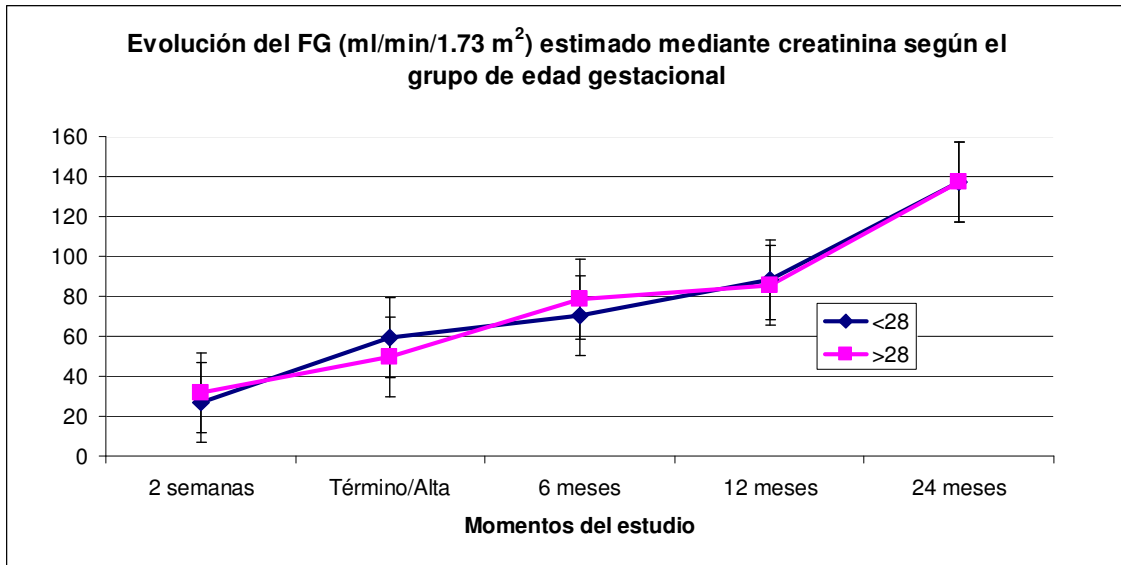


Figura 20. Evolución del FG (ml/min/1.73m²) estimado por creatinina según el grupo de edad gestacional: expresado como media y desviación estándar

A partir del modelo de estimación del FG mediante creatinina, no se aprecian diferencias en cuanto al incremento del FG según el grupo de peso al nacer. El aumento lineal y significativo del FG mediante la fórmula de Schwartz no se diferencia según el menor o mayor peso al nacimiento y tampoco en el análisis post-hoc momento a momento (ver Figura 21).

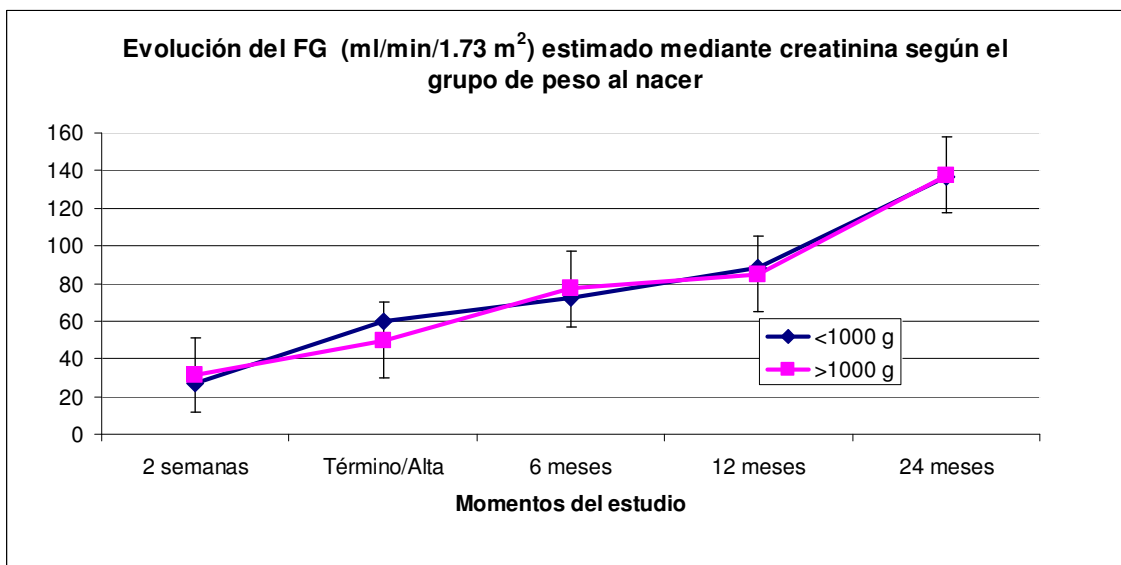


Figura 21. Evolución del FG (ml/min/1.73m²) estimado por creatinina según el grupo de peso al nacer: expresado como media y desviación estándar

FG estimado mediante cistatina C según grupo de edad gestacional y según grupo de peso al nacer

A partir del modelo de estimación del FG mediante cistatina C, no se aprecian diferencias en cuanto al incremento del FG según el grupo de la edad gestacional. El aumento lineal y significativo del FG mediante la fórmula de Filler no se diferencia según el grado de inmadurez al nacer. Y tampoco en el análisis post-hoc momento a momento (ver Figura 22).

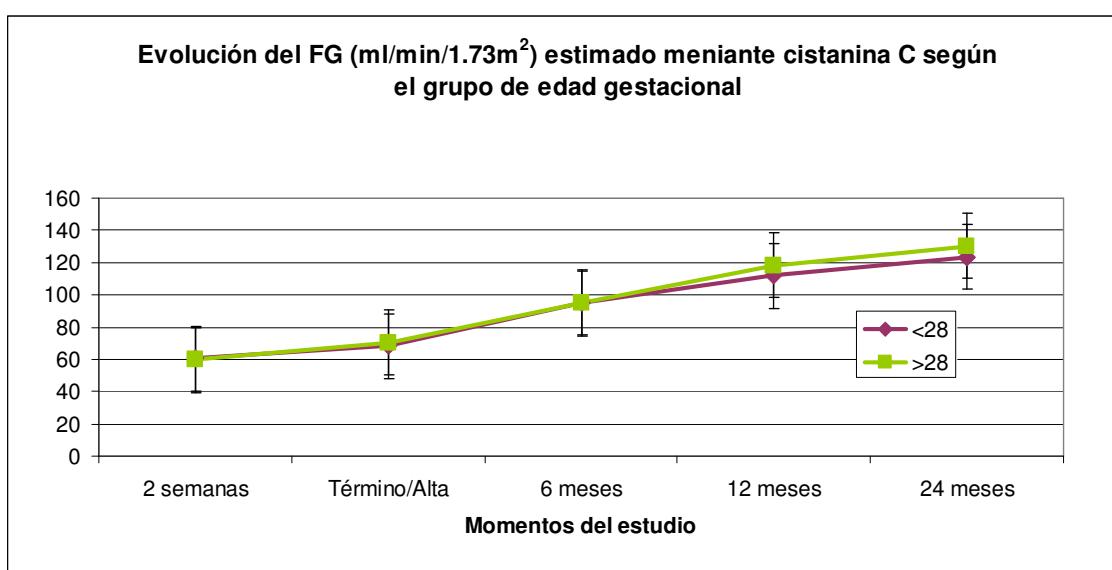


Figura 22. Evolución del FG (ml/min/1.73m²) estimado por cistatina C según el grupo de edad gestacional: expresado como media y desviación estándar

A partir del modelo de estimación del FG mediante cistatina C, no se aprecian diferencias en cuanto al incremento del FG según el grupo de peso al nacer. Sin embargo, en el análisis post-hoc, encontramos que aquellos que nacieron con menos de 1.000 g, tienen menor FG a la edad de 12 y 24 meses. Es decir los niños prematuros de extremado bajo peso al nacer tienen reducido de forma significativa su FG mediante la estimación por cistatina C a la edad de 12 meses (estimador \pm error estándar: $-12,86 \pm 4,89$, $p = 0,009$) y de 24 meses (estimador \pm error estándar: $-10,95 \pm 5,03$ $p = 0,0309$) (ver Figura 23).

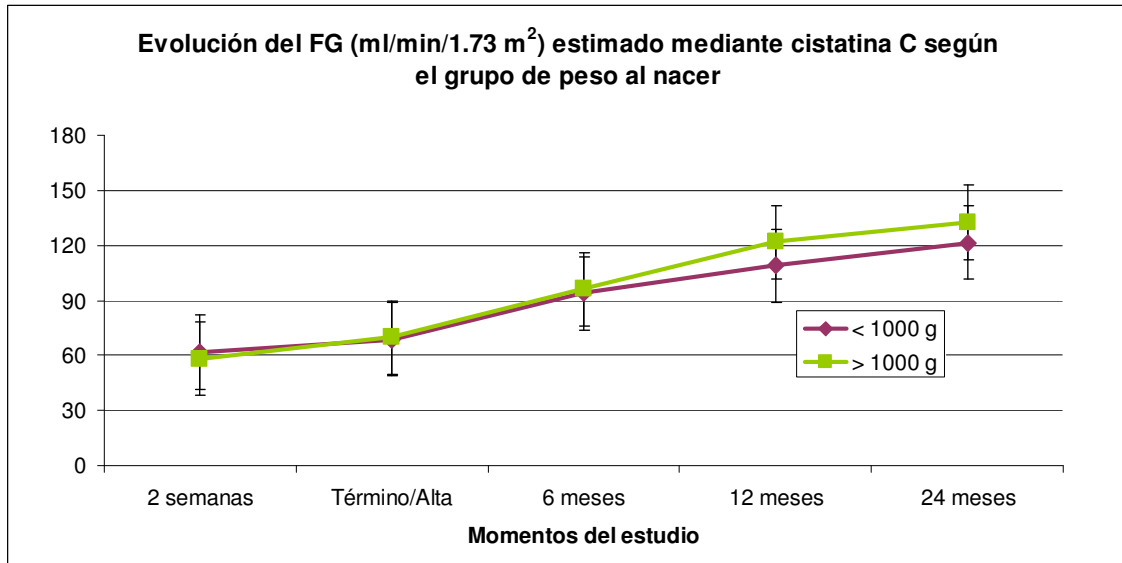


Figura 23. Evolución del FG (ml/min/1.73m²) estimado por cistatina C según el grupo de peso al nacer: expresado como media y desviación estándar

La estimación del FG mediante la creatinina sufre un aumento progresivo con el tiempo, desde una media de $29,03 \pm 22,91$ hasta $137,38 \pm 15,34$ ml/min/1.73m² a los 24 meses de edad corregida. No se observan diferencias en su evolución según el grado de inmadurez o según el peso del nacimiento.

La estimación del filtrado glomerular mediante cistatina C refleja también un aumento progresivo del mismo, desde las 2 semanas con una media de $60,29 \pm 9,5$ hasta $127,96 \pm 17,34$ ml/min/1.73m². No se observan diferencias en su evolución según el grado de inmadurez. En el análisis momento a momento, aquellos de peso extremadamente bajo al nacer, menor de 1.000 g, presentan significativamente menor FG a los 12- 24 meses de edad corregida.

4.4 EVALUACIÓN DERIVADA DE LA IMAGEN RENAL:

4.4.1 VALORES DESCRIPTIVOS DE LA IMAGEN ECOGRÁFICA

Se analizaron la presencia de hiperecogenicidad renal, ectasias pielocaliciales, o de nefrocalcinosis, así como el tamaño de ambos riñones, durante los momentos del estudio

4.4.1.1 Ecogenicidad del parénquima renal:

Se encontró que 16 niños presentaron hiperecogenicidad renal en el estudio de imagen realizado a las 2 semanas de vida, lo que supone una incidencia significativamente mayor ($p < 0,001$) de la misma con respecto al resto de momentos analizados (ver Tabla 23).

Tabla 23. Presencia de hiperecogenicidad renal expresada como “n” y porcentaje del total de la muestra para cada momento del estudio

	Momentos del estudio				
	2 semanas	Término/ alta	6 meses	12 meses	24 meses
Hiperecogenicidad no	32 (66,6%)	44 (95,6%)	37 (100%)	37 (100%)	30 (93,7%)
Hiperecogenicidad si	16 (33,3%)	4 (8,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,2%)
Tamaño muestral	48	46	37	37	32

4.4.1.2 Ectasia pielocalicial:

No se encontró una relación significativa entre la ectasia (presencia o ausencia) y el paso del tiempo ($\chi^2 (4) = 0,57, p > 0,05$) (ver Tabla 24).

Tabla 24. Presencia de o no de ectasia pielocalicial. Expresado como “n” y porcentaje del total de la muestra para cada momento del estudio

	Momentos del estudio				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
Ectasia no	28 (58,3%)	30 (65,2%)	33 (89,1%)	34 (91,8%)	29 (90,6%)
Ectasia si	20 (41,6%)	16 (34,7%)	4 (10,8%)	3 (8,1)	3 (9,3%)
Tamaño muestral	48	46	37	37	32

4.4.1.3 Nefrocalcinosis:

Se encontró una relación significativa entre la nefrocalcinosis (presencia o ausencia) y el momento de medida ($\chi^2 (4) = 25,91, p < 0,001$): el porcentaje de pacientes con nefrocalcinosis en comparación con los que no la presentaban, fue significativamente mayor a los 6 y 12 meses (ver Tabla 25).

Tabla 25. Presencia o no de nefrocalcinosis y grado de la misma según la clasificación de Henz para cada momento del estudio.

	Momentos del estudio				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
NFC no	41 (87,2%)	33 (71,7%)	20 (55,5%)	17 (45,9%)	28 (87,5%)
NFC si	n =6 (12,7%) Grado 1: 5 Grado 3: 1	n =13 (28,%) Grado 1:10 Grado 2: 3	n =16 (44,4%) Grado 1: 16	n = 20 (54%) Grado 1: 20	n=4 (12,5%) Grado 1:4
Tamaño muestral	47	46	36	37	32

4.4.2 EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL RIÑÓN HASTA LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA

En la Tabla 26 se reflejan los valores absolutos del eje longitudinal de ambos riñones, así como el cálculo del valor medio de ambos riñones. En la Figura 24 se puede observar el aumento lineal del tamaño de ambos riñones con respecto al tiempo. Y en la Figura 25 se muestra la representación del modelo de estimación del tamaño renal medio a lo largo del tiempo según el sexo.

Tabla 26. Tamaño renal derecho (RD) e izquierdo (RI), medido mediante el eje longitudinal, así como tamaño medio de ambos riñones. Valores expresados: media \pm desviación estándar. En la columna de la derecha los valores del z score con respecto a una población de recién nacidos a término, y niños a los 12 y 24 meses de vida.

	Momento	n		
			Media \pm DE	Z score
RD: Tamaño (cm)	2 semanas	36	3.52 \pm 0,52	
	Término/Alta	30	4.22 \pm 0,62	-1,47
	6 meses	28	5.11 \pm 0,53	
	12 meses	29	5.47 \pm 0,45	-2,16
	24 meses	29	6.15 \pm 0,81	-2,26
RI: Tamaño (cm)	2 semanas	36	3.52 \pm 0,57	
	Término/Alta	30	4.07 \pm 0,46	-1,52
	6 meses	28	5.32 \pm 0,57	
	12 meses	29	5.43 \pm 0,47	-2,24
	24 meses	29	6.42 \pm 0,70	-1,11
Tamaño medio renal (cm)	2 semanas	36	3.52 \pm 0,49	
	Término/Alta	30	4.14 \pm 0,47	
	6 meses	28	5.22 \pm 0,47	
	12 meses	29	5.45 \pm 0,40	
	24 meses	29	6.28 \pm 0,54	

El z score para los valores demuestra la desviación del tamaño de los riñones de esta población de prematuros con respecto a la población de niños sanos, siendo los riñones de nuestros pacientes prematuros más pequeños.

A partir del modelo de estimación del tamaño renal medio a lo largo del tiempo podemos decir que el crecimiento renal es de tipo lineal, con aumento ya significativo, desde las 2 semanas de edad postnatal (ver Figura 24).

Analizando la relación que las variables antropométricas tienen con el tamaño renal medio, encontramos una correlación positiva entre peso y tamaño renal medio ($p = 0,004$) y entre longitud y tamaño renal medio ($p = 0,01$).

No encontramos diferencias entre ambos riñones, ni diferencias según el sexo (ver Figura 25) o antecedente de crecimiento intrauterino retrasado.

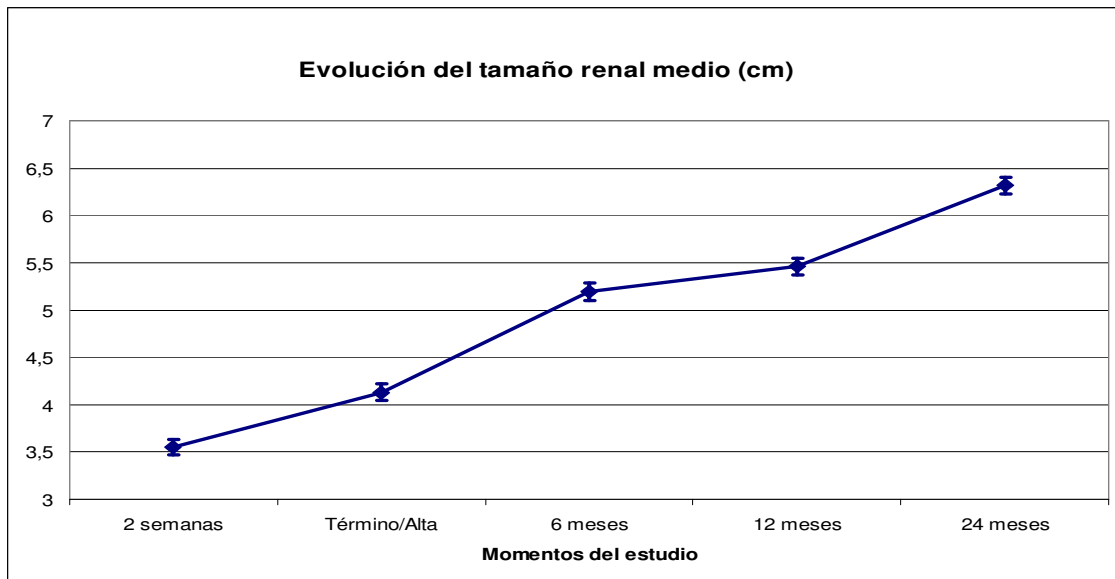


Figura 24. Tamaño renal medio de ambos riñones medidos mediante el eje longitudinal en cm, expresado como media y desviación estándar.

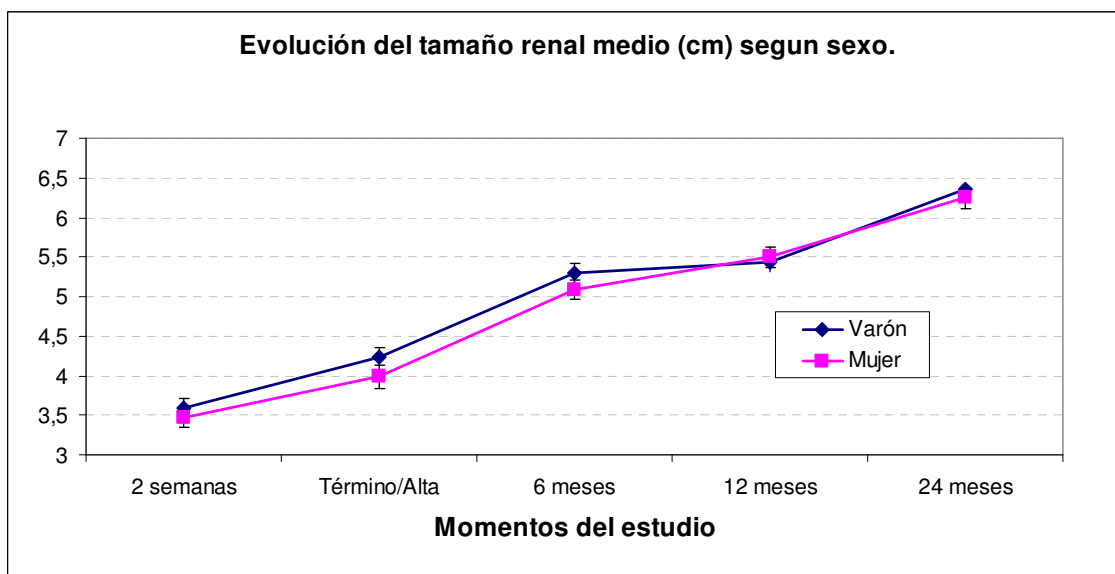


Figura 25. Tamaño renal medio de ambos riñones medidos mediante el eje longitudinal en cm, expresado como media y desviación estándar según sexo

4.4.3 VALORACIÓN DEL TAMAÑO RENAL SEGÚN LA INMADUREZ Y EL PESO DEL RECIÉN NACIDO

Dado que existen diferencias en cuanto a la morbilidad asociada, según sea el paciente mayor o menor de 28 semanas en nuestra población de prematuros menores de 1.500 g, y que el riñón de los más prematuros madura en condiciones adversas, se procedió a analizar cómo influye la inmadurez en crecimiento renal.

Como se señalaba en la introducción, el paciente de extremado bajo peso al nacer tiene riesgo de alteración en la función del glomérulo como consecuencia del menor número de nefronas formadas y, puesto que esta reducción se ha asociado a menor tamaño renal, estudiamos la relación entre tamaño renal y peso al nacer.

Tamaño renal medio según el grupo de edad gestacional

Según el modelo de estimación de medias, existe una evolución del tamaño renal diferente en el tiempo según el grupo de edad gestacional ($p = 0,04$). Encontramos diferencias significativas entre el tamaño renal medio a las 2 semanas de vida (estimador \pm error estándar: $- 0,59 \pm 0,16$, $p = 0,0006$) y al término /alta (estimador \pm error estándar: $- 0,31 \pm 0,18$, $p = 0,09$), siendo el tamaño más reducido en aquellos pacientes más inmaduros. Posteriormente no se encuentran diferencias significativas casi igualándose el tamaño renal medio entre ambos grupos a la edad de 6 meses (Figura 26).

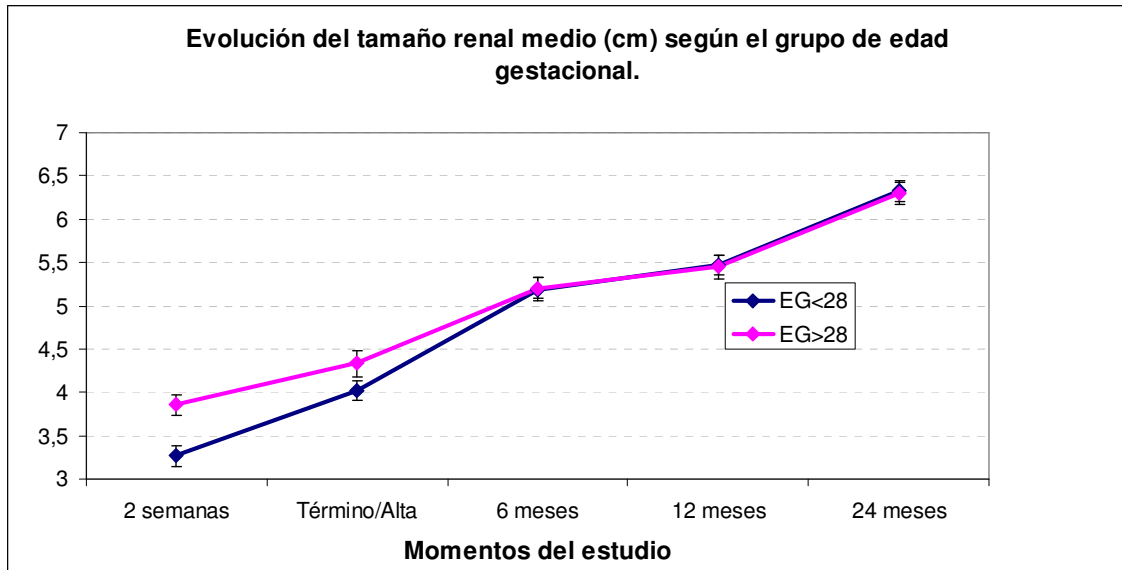


Figura 26. Tamaño renal según edad gestacional mayor o menor de 28 semanas, expresado como media \pm desviación estándar.

Tamaño renal medio según el grupo de peso al nacer:

Según el modelo de estimación de medias, existe una evolución del tamaño renal diferente en el tiempo según el grupo de peso al nacer ($p = 0,02$). Analizando momento a momento, según el estudio post-hoc, encontramos diferencias significativas entre el tamaño renal medio a las 2 semanas de vida (estimador \pm error estándar: $- 0,55 \pm 0,16$, $p = 0,0012$) y al término/alta (estimador \pm error estándar: $- 0,39 \pm 0,17$, $p = 0,02$), siendo el tamaño más reducido en aquellos menores de 1.000 g. Posteriormente no se encuentran diferencias significativas, casi igualándose el tamaño renal medio entre ambos grupos a la edad de 12 meses (Figura 27).

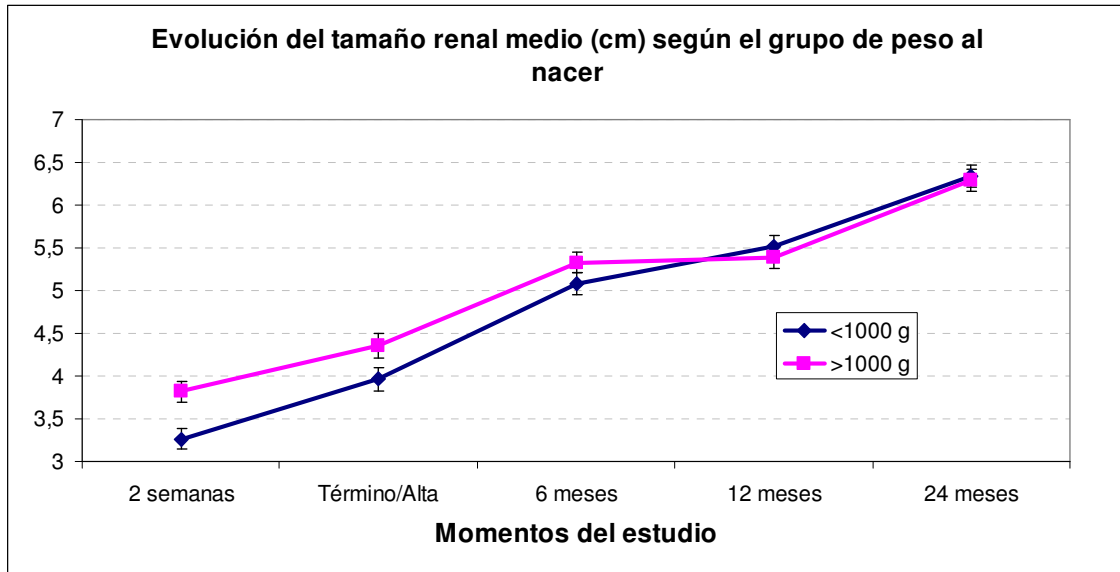


Figura 27. Tamaño renal medio según peso al nacer mayor o menor de 1.000 g, expresado media \pm desviación estándar

Los pacientes más inmaduros incrementan su tamaño renal hasta alcanzar a los menos inmaduros hacia la edad del término/alta, mientras que en los de menor peso al nacer, este incremento sucede más tardíamente, hacia los 6 meses de vida. Parece que en cuanto al crecimiento renal, el menor peso al nacer tiene más implicaciones que la propia inmadurez.

4.4.4 CORRELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO RENAL, CREATININA Y CISTATINA C

Según el análisis de modelos mixtos, el efecto que el tamaño renal medio ejerce sobre la creatinina es de 0,009 (-0,04 - 0,058 de IC al 95%) con una $p = 0,714$, es decir prácticamente nulo.

El efecto que el tamaño renal medio ejerce sobre la cistatina C es de -0,042 (-0,098 - 0,01 de IC al 95%) con una $p = 0,132$, a pesar de no ser significativo, sugiere una cierta relación entre el tamaño renal y la cistatina C (a menor tamaño renal mayor nivel de cistatina C)

4.4.5 CORRELACIÓN ENTRE TAMAÑO RENAL Y EL FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO POR CREATININA Y ESTIMADO POR CISTATINA C

En el análisis de modelos mixtos de estimación de medias, no se observa una correlación entre tamaño renal y FG estimado mediante creatinina.

Sin embargo, en el análisis de modelos mixtos de estimación de medias, encontramos una correlación positiva significativa ($p = 0,02$) entre tamaño renal y FG estimado mediante cistatina C (estimador = 6,78, IC al 95%: 0,93-12,63), de forma que a mayor tamaño renal mayor FG estimado por cistatina C.

5. DISCUSIÓN

Una función renal adecuada es muy importante para el normal desarrollo del individuo. La prematuridad, junto a una adaptación anticipada al medio extrauterino, conlleva el cese y alteración en la nefrogénesis normal. Por este motivo, los prematuros son más susceptibles de padecer insuficiencia renal, alteraciones transitorias del filtrado glomerular (FG) y tubular en el contexto de enfermedades o de administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Las modificaciones en el desarrollo renal, y las posibles repercusiones a medio y largo plazo de estas alteraciones, hacen necesario profundizar en el estudio de la función renal en la población de RNMBP que suponen un 1,5 a 2% de los nacimientos, con una supervivencia cada vez mayor de los recién nacidos más inmaduros. El seguimiento prolongado de la función renal de estos pacientes, tanto para detectar precozmente la enfermedad como para implementar medidas preventivas, es aconsejado por múltiples estudios.

Los métodos de uso habitual de evaluación del FG en adultos y niños mayores son difícilmente realizables en recién nacidos y lactantes pequeños, el aclaramiento de inulina no es práctico para el uso clínico, el aclaramiento de creatinina no es fácil ni fiable y no se realiza de forma rutinaria, y las ecuaciones que estiman el filtrado glomerular a partir del nivel de creatinina sérica presentan limitaciones ya señaladas. La cistatina C es un marcador endógeno del filtrado glomerular aceptado en adultos. Sin embargo, la cistatina C, aunque estudiada en neonatos, no está validada en grandes prematuros.

El estudio aquí presentado y discutido evalúa desde el nacimiento hasta los dos años de edad, los valores tanto de creatinina como de cistatina C en una población de RNMBP que nacieron en la unidad neonatal del Hospital Universitario La Paz durante los años 2007 y 2008, y compara el filtrado glomerular estimado mediante creatinina con el calculado por cistatina C.

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Nos pareció adecuado un diseño longitudinal, prospectivo y observacional del mismo, pues no solo queríamos analizar el filtrado glomerular durante el tiempo que permanecen ingresados estos pacientes prematuros, sino conocer la evolución hasta los 2 años edad en que parece que se completa la madurez del riñón, todo ello en una misma población de sujetos tomando diferentes muestras a lo largo del tiempo y no muestras aisladas, como han realizado otros trabajos. Además en este estudio se evaluaron como factores del FG, no solo los marcadores creatinina y cistatina C, sino también, el tamaño renal mediante estudio ecográfico.

Una de las dificultades de este tipo de estudios reside en la limitación de la muestra de sangre en pacientes tan pequeños ya sometidos, por su situación clínica, a múltiples controles analíticos con la anemia que ello supone. Por este motivo, intentamos que fuera el mínimo de muestra posible, 2 ml para las diferentes peticiones, aprovechando otras extracciones para evitar nuevos pinchazos o manipulación de las vías debidas al presente estudio.

Una vez que el paciente era dado de alta se concertó que, al mismo tiempo que el paciente acudía a la consulta de neonatología, se le realizara la extracción de sangre, muestra de orina, y ecografía renal. Esta fase del estudio fue la más ardua, pues requiere especial atención a los pacientes para favorecer que acudan a las siguientes revisiones. La recogida de orina mediante bolsa en el niño ambulante es complicada, lenta y dificultosa, haciendo aún más complejo la consecución del mismo. Esta fue la parte que más problemas causó a los pacientes y a sus familiares, pues no se realizaban la analítica hasta que no tuvieran la muestra de orina. Posiblemente por ello, un porcentaje de pacientes no acudió a todas las revisiones. Cabe destacar que hubo 2 parejas de trillizos que comprenden 6 pacientes en total que no realizaron el seguimiento previsto.

5.2 LA POBLACIÓN

La muestra estudiada nos parece representativa de la población de prematuros menores de 1.500 g, con las diferencias esperadas en morbilidad entre los menores y mayores de 28 semanas de edad gestacional, reflejada en la Tabla 12 del apartado de resultados.

5.3 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Encontramos, a través del modelo de estimación de medias, un aumento significativo del peso, y longitud progresivo con el tiempo. Analizando los z scores y la desviación de nuestros valores con respecto a la población, hallamos una desviación importante tanto de peso como de longitud, máxima hacia la edad del término/alta en cuanto al z score de peso y a los 6 meses del z score de longitud, con recuperación lenta posterior como reflejan los gráficos de la evolución del z score, pero manteniéndose reducidos con respecto a la población de niños término a los 2 años de edad. Estos resultados, reflejan, por tanto, las dificultades que plantea la nutrición de estos RNMBP.

5.4 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL:

5.4.1 ESTUDIO DE LA FUNCION TUBULAR

A pesar de que no fue el motivo ni el objetivo del trabajo, la mayor parte de los estudios realizados en prematuros encuentran que la maduración del glomérulo precede a la del túbulo (37, 45). Nosotros hallamos niveles muy reducidos de creatinina en orina, fundamentalmente durante la etapa neonatal, lo que justifica una EFNa tan baja en ese periodo y que se mantuvo en valores normales durante todos los momentos del estudio. La reabsorción tubular de fosfato (RTP), y el gradiente transtubular de potasio (GTTK), también en rangos normales, y la ausencia de acidosis metabólica, nos indican una adecuada función tubular desde la primera determinación de nuestro análisis. En función de estos datos, podemos afirmar que a partir de las dos semanas de vida la función tubular parece estar suficientemente conservada.

Acordes con estos resultados, en el estudio realizado en ratas prematuras por Chevalier et al (281) comprueban que existe una retención precoz de sodio e índices de excreción bajos del 2,5% a partir de la semana de vida. En la misma línea, Shaffer et al (282) encuentran que el prematuro es capaz de mantener la homeostasis del sodio a partir de las 2-3 semanas de vida, a pesar de aportes reducidos del mismo de 1-2 meq/kg/día.

5.4.2 MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR

5.4.2.1 Evaluación de los niveles de creatinina

Aunque ya se han comentado la imprecisión derivada del uso de creatinina como marcador del FG, mayor aún durante el período neonatal y en prematuros es, sin embargo, el método más extendido.

A las dos semanas de vida:

Si comparamos los valores de creatinina de nuestro estudio con otros trabajos publicados, evidenciamos que la mayoría de las referencias bibliográficas sobre prematuros se limitan a analizar el filtrado glomerular durante el periodo neonatal hasta los 30 días de vida, principalmente en las 2 primeras semanas de vida. En la mayor parte de los estudios los clasifican según la edad gestacional, mientras que otros estudios, como el nuestro, según el peso menor de 1.500 g. En todos ellos, encuentran que los niveles de creatinina en la primera semana de vida se correlacionan inversamente con la edad gestacional: a menor edad gestacional mayores niveles de creatinina (36, 42, 46, 181, 183, 184)

En nuestro análisis quisimos ver lo que sucedía pasadas las primeras dos semanas de vida, pues previamente los estudios son consistentes con el hecho de que existe un aumento de la creatinina en sangre, sobre todo en los pacientes más inmaduros, como consecuencia de reabsorción a nivel del túbulo inmaduro. Además, en esas dos primeras semanas existen cambios más intensos, tanto hemodinámicos como

de reducción del espacio intravascular, así como de elevación de la bilirrubina, que producirían mayor variabilidad en la cifra de creatinina. Por ello, se decidió comenzar la valoración del FG a partir de las dos semanas de vida.

En nuestra población de pacientes prematuros, menores de 34 semanas de edad gestacional, encontramos diferencias significativas en los niveles de creatinina ($p = 0,03$) según el grupo de edad gestacional - mayor o menor de 28 semanas - con niveles más elevados de creatinina en aquellos pacientes más inmaduros, al igual que otros autores (36, 37, 42, 45, 46, 181, 182, 283).

En la Tabla 27 se representan los estudios a los 15-16 días de vida de los niveles de creatinina mediante el método de Jaffé empleado por nosotros, en función de la edad gestacional y nuestros resultados. Nuestros valores son relativamente menores que los previamente publicados, salvo para los encontrados en el estudio de Bueva et al (42). Existe una diferencia en cuanto a la fecha en la que se realizaron los estudios, por lo que un mejor cuidado perinatal, mayor uso de esteroides prenatales, o menor ventilación mecánica pudiera explicar niveles más bajos de creatinina en nuestra muestra de niños prematuros con respecto a los otros trabajos.

En el estudio de Bueva et al (42), que también analizan los niveles de creatinina a las dos semanas de vida en menores de 1.500 g, encuentran una media y desviación estándar para los valores de creatinina a los 15 días de vida de $0,55 \pm 0,04$ mg/dL, valores muy similares a los nuestros, también en menores de 1.500 g: $0,56 \pm 0,26$ mg/dL. Sin embargo, Nuestra desviación estándar es mayor, probablemente porque nosotros incluimos pacientes menores de 1.000 g, lo que pudiera explicar esa mayor dispersión de nuestros datos al incluir pacientes aún más inmaduros.

Tabla 27. Estudios que muestran valores de creatinina (mg/dL) mediante método Jaffé, según la edad gestacional a las 2 semanas de vida y nuestros resultados.

Estudio, año (N° de referencia)	15-16 días	
	Bueva, 1994 (42) **	< 34 EG < 1500 g
Van den Anker, 1995 (43) *	< 28 EG	0,81 ± 0,26
	28- 32 EG	0,78 ± 0,36
	32-37 EG	0,62 ± 0,4
Gallini, 2000 (46) **	< 27 EG	1,01
	27-28 EG	0,79
	29-30 EG	0,67
	31-32 EG	0,56
Cuzzolin, 2006 (182)*	22-25 EG	0,96 ± 0,35
	26-28 EG	0,82 ± 0,26
	29-32 EG	0,73 ± 0,38
	33-36 EG	0,71 ± 0,38
Thayyil, 2008 (183)***	22-24 EG	1,24 (0,78-1,95)
	25-26 EG	0,95 (0,58-1,30)
	27-28 EG	0,83 (0,64-1,06)
Estudio actual < 1.500 g 2007 *	< 28 EG	0,57 ± 0,24
	≥ 28 EG	0,49 ± 0,17

- Valores expresados como media ± desviación estándar.** Los datos del estudio se muestran en forma de gráficos sin dar los valores absolutos, por lo que no se puede determinar la desviación estándar.*** Valores expresados como media y percentiles 10 y 90 entre paréntesis.

En cuanto a la evolución de los niveles de creatinina a lo largo del tiempo, los niveles que se encuentran a las dos semanas más elevados con respecto a los otros momentos del estudio concuerdan con lo esperado de un riñón más inmaduro en esta primera determinación. Estos datos pueden explicarse por un FG más reducido, como corresponde a un riñón más inmaduro, por una creatinina más elevada, secundaria a la reabsorción de la misma que acontece en la primera semana de vida, así como por la dificultad para eliminar la creatinina materna. La pérdida de peso que sufren estos prematuros hacia los 10 días de vida, entre el 10-15%, puede contribuir a los mayores niveles de creatinina en sangre a las dos semanas de vida.

Puesto que los resultados sobre función tubular que hallamos demuestran que, al menos a partir de esas 2 semanas de vida, el túbulo renal es capaz de reabsorber bien sodio. Además, puesto que la RTP y GTTK son normales, no parece probable que exista reabsorción tubular de creatinina, al menos a partir de las dos semanas analizadas.

Al término/alta:

En la muestra obtenida los niveles de creatinina descienden de forma significativa al alcanzar las 37 semanas de edad postmenstrual o al alta. Dado que no hay estudios en prematuros que sigan la evolución del filtrado glomerular hasta el momento del término, en nuestra muestra una media de 60 días de edad postnatal, los resultados se comparan con los publicados para recién nacidos a término con método de Jaffé (ver Tabla 28)

Tabla 28. Estudios de valores de creatinina (mg/dL) en recién nacidos a término mediante método Jaffé y nuestros resultados

Estudio, año (N° de referencia)	Bueva, 1992 (42) *	Van den Anker, 1995 (43)*	Pottel, 2008 (154) **	Boer, 2010 (180) **	Estudio actual < 1.500 g 2007 ***
1-2 días en RN termino	0,74 ± 0,03	0,75 ± 0,2	0,72 (0,53-0,93)	0,62 (0,41-0,91)	0.32 ± 0.15 (0.1-0.83)

* Media ± desviación estándar; ** Media y (p2,5- p 97,5), *** nuestros datos corresponden a RNPT a la edad del término, o al alta de neonatología, 60 días de vida. Expresados como media ± desviación estándar (rango)

Salvando los inconvenientes de comparar cifras de creatinina del prematuro a los 60 días de vida con las del recién nacido a término al nacimiento, encontramos que los niveles de creatinina en el paciente prematuro son paradójicamente menores que en el niño a término, siendo por tanto el FG de estos prematuros mayor que en RNT.

Existen varias posibles explicaciones a nuestros resultados, una es, que los niveles de creatinina del nacimiento del recién nacido a término dependen de los de la madre, no reflejando realmente el FG del paciente. Otra es, que dado que los pacientes menores de 28 semanas y menores de 1000 g. de nuestro estudio asocian mayor morbilidad, y que el z score de peso en toda la muestra de pacientes prematuros tiene su valor más bajo al término/alta, explicamos esa reducción de la creatinina, -a que estos pacientes que estuvieron más graves- llegan más desnutridos al alta. Nuestra sospecha es que estos niños, con más morbilidad llegan más desnutridos al alta a expensas de la masa magra, por lo que presentan niveles de creatinina significativamente menores. Ello explicaría que la creatinina en ellos sea sensiblemente más reducida con respecto al recién nacido a término, no reflejando, por tanto, la creatinina en estos niños el filtrado glomerular real.

Otra de las posibilidades de que la creatinina sea más reducida en nuestra muestra de pacientes prematuros a la edad del término (media de 60 días) tal vez se deba al incremento fisiológico del FG (36, 37, 283, 284) que acontece y que aún no se ha producido en el recién nacido a término en las primeras horas de vida.

Además, y dado que el prematuro tiene finalmente menor dotación de nefronas, y que evolutivamente se produce una hiperfiltración adaptativa de las existentes, el FG de estos pacientes no es tan reducido como se pensaba.

Los niveles de creatinina al término/alta, iguales que los niveles a los 6, 12 y 24 meses, indicando FG similares, no parece fisiológicamente plausible, pues aunque, por un lado mejore el FG, también aumenta la masa muscular, no reflejando la maduración fisiológica del FG.

A los 6, 12 y 24 meses de edad corregida, no existen estudios de evolución de los niveles de creatinina en población de prematuros.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en los niveles de creatinina, existiendo desde el valor del término/alta una meseta con niveles de creatinina similares. El hecho de que la creatinina no se modifique desde los 6 meses a los 24 meses llama la atención, ya que el niño comienza a utilizar más sus músculos, aumentando la masa muscular sobre todo con el gateo y la deambulación, por lo que sería de esperar un aumento de los valores de creatinina. Valores similares, bajos y mantenidos de creatinina hasta los 2 y 3 años de edad los encontramos en otros estudios realizados en pacientes no prematuros (41, 177).

Dado que no existen estudios de seguimiento de la creatinina en población de prematuros analizaré lo que sucede en niños a término; en el estudio realizado por Boer et al (180) con niveles de creatinina mediante método enzimático en menores de 1 año de edad, se evidencia un descenso progresivo desde el nacimiento de 0,62 mg/dL, hasta 0,22 mg/dL a los dos meses de edad,. Posteriormente se produce una meseta que va de los 2 meses a los 7 meses de vida, como resultado de dos cambios fisiológicos: por un lado, la maduración renal y aumento del filtrado de creatinina y, por otro, incremento de los niveles de creatinina como consecuencia del aumento de la masa muscular. A partir de los 7 meses y hasta el año de edad los niveles de creatinina aumentan de forma gradual por el aumento en la masa muscular, con un riñón ya maduro y un FG estable. Igual sucede con el estudio de Pottel et al (178), con incremento progresivo de la cifra de creatinina al menos desde el año de edad. En el estudio de Schwartz, existe un ascenso progresivo de la misma desde el año de edad hasta los 20 años (29). En la serie realizada por Arguelles et al (285) en niños y adolescentes en población española, encuentran aumento progresivo de los valores de creatinina desde los 3 años de edad hasta los 14 años tanto en varones como en mujeres.

Lo que observamos en nuestra población de prematuros de muy bajo peso al nacer - niveles estables y bajos de creatinina desde el término/alta hasta los 2 años - puede explicarse debido a un aumento progresivo del filtrado glomerular, junto con un

aumento de la masa muscular. Esta fase de meseta en la población de prematuros, más prolongada que en el paciente a término, se debe a una progresiva mejoría del FG, al menos hasta los 2 años de edad, como consecuencia de haber nacido prematuros.

En cuanto al efecto que la desnutrición puede producir sobre los niveles de creatinina, aunque no existe correlación entre la creatinina y el peso, al analizar el z score de peso observamos mediante análisis multivariante que existe un cierto grado de correlación, aunque no significativo, entre el z score de peso y el valor de creatinina ($p = 0,11$), de manera que, cuanto más desnutrido está el paciente, se obtienen menores los niveles de creatinina en sangre. Estos datos, apoyaría nuestra hipótesis de que los niveles más reducidos de creatinina, sobre todo al término/alta, están más en relación con el grado de desnutrición.

5.4.2.2 Evaluación de los niveles de cistatina C

No existen estudios de evolución de la cistatina C como el realizado por nosotros en prematuros de muy bajo peso al nacer. Para hacerse una idea de la importancia de encontrar marcadores más sensibles en detectar reducción del FG, en la última revisión de la fórmula de Schwartz et al (15) para estimación del FG en niños con insuficiencia renal crónica se incluye en su ecuación la cistatina C. Por lo tanto, su uso en prematuros con reducido filtrado glomerular parece oportuno.

En cuanto a su determinación en laboratorio, ya está automatizada y recientemente disponible el material para calibrar la cistatina C, certificado por el grupo de Grubb et al (286), por lo que parece posible su mayor uso clínico.

A las dos semanas de vida:

Comparamos nuestros resultados con los estudios de valores de referencia en recién nacidos prematuros, aunque estos se limitan a los primeros días de vida. En la **Tabla 29** se resume los estudios y el nuestro mediante el método PENIA.

Tabla 29. Estudios de valores de referencia para cistatina C (mg/L) en niños prematuros mediante PENIA y nuestros resultados					
Estudio, año (N° de referencia)	Edad Gestacional	Edad postnatal	n	Valores de referencia mg/L	Estadístico
Finney, 2000 (41)	24-28 EG	1 día de vida	16	1,48 (0,65-3,37)	Media (rango)
	29-36		14	1,65 (0,62-4,42)	
Bahar, 2003 (235)	< 37 EG	Cordón umbilical	14	1,40 ± 0,18	Media ± DE
		3 días	14	1,49 ± 0,35	
Bariciak, 2011 (268)	24-28 EG	1 día	23	1,63 (1,17-2,24)	Media (p3-p97)
		3 días	19	1,19 (0,93-1,61)	
	28-32 EG	1 día	33	1,79 (1,05-2,41)	
		3 días	33	1,60 (1,07-2,17)	
	32-36	1 día	29	1,89 (0,58-2,93)	
		3 días	37	1,64 (1,17-2,19)	
Estudio actual < 1.500 g 2007	< 28 EG	2 semanas	22	1,46 ± 0,19	Media ± DE
	≥ 28 EG	2 semanas	20	1,50 ± 0,24	

Los niveles de nuestro estudio son más bajos que los hallados en el primer día de vida, así como al tercer día según el último estudio de Bariciak et al (268), como correspondería a una mejoría del FG en esas dos primeras semanas de vida. No obstante, son muy similares a los encontrados por Finney et al (228) y Bahar et al (235), a pesar de que en ellos la determinación es al nacimiento.

Los niveles de cistatina C en sangre a las dos semanas también, como sucede con la creatinina, son los más elevados y tienen mayor desviación estándar que en los otros momentos analizados, pero en menor grado que con la creatinina. Por lo tanto, los niveles de cistatina C sufren menor dispersión que los de creatinina. Puesto que la cistatina C no parece depender ni del espacio intravascular (4), ni se relaciona con la malnutrición o la masa muscular (221, 267), así como tampoco depende de los valores maternos (130, 186), los niveles más elevados de la misma, junto con una mayor desviación estándar con respecto a otros momentos estudiados, se deban probablemente a FG más reducido e inmaduro, pero también más variable, secundario a la variable morbilidad y gravedad de esta población en este periodo más crítico.

Confirmamos con nuestro estudio la independencia de la cistatina C con respecto a la edad gestacional, como otros estudios ya han demostrado (234, 235, 257, 271, 287). El hecho de que encontremos valores de cistatina C mayores en los niños de más de 1.000 g al nacer pudiera estar en relación con que la cistatina C es una proteína intracelular de las células nucleadas, y no se conoce el efecto que la celularidad puede tener en su valor. Estos resultados coinciden con los resultados reportados por Bariciak et al (268), en los que los pacientes más maduros tienen valores más elevados de cistatina C.

Al término/alta:

Partiendo de la base de que no existen valores de referencia para la cistatina C en recién nacidos prematuros para comparar los valores de cistatina C al término/alta de nuestra población, me referiré a la bibliografía en RNT en el momento del nacimiento. En la **Tabla 30** se resumen los estudios mediante PENIA en recién nacidos a término.

Tabla 30. Estudio de niveles de cistatina C (mg/L), en recién nacidos a término en los primeros días de vida y nuestros resultados

Estudio, año (N° de referencia)	Rango de edad	n	Niveles de referencia	Estadístico
Randers, 1999 (262)	0-1 m	12	1,63 ± 0,26	Media ± DE
Finney, 2000 (41)	0-3 meses	50	1,37 (0,81-2,32)	Media (rango)
Bahar, 2003 (235)	Cordón umbilical	98	1,36 ± 0,35	Media ± DE
	3 días	84	1,35 ± 0,33	
Treiber, 2006 (234)	Cordón umbilical	75	1,97 ± 0,36	Media ± DE
	3 días	75	1,93 ± 0,33	
Bariciak, 2011 (268)	1 día	24	1,84 (1,32-2,63)	Media (p3-p97)
	3 días	21	1,58 (1,16-1,95)	
Novo, 2011 (269)	1 día	21	1,70 ± 0,26	Media ± DE
	3 días	21	1,51 ± 0,20	
	7 día	21	1,54 ± 0 10	
	28 días	21	1 51 ± 0 10	
Estudio actual < 1.500 g 2007	Al término/alta	29	1.34 ± 0.21 (1.02-2.03)	Media ± DE (rango)

Encontramos niveles más bajos que los estudios analizados, pero, sin embargo, similares a los de Bahar et al (235) en cordón umbilical, y Finney et al (41) de pacientes a término, al comparar con nuestros resultados al término/alta, asumiendo la limitación que supone comparar pacientes prematuros a la edad del término con niños sanos a término. Curiosamente, el estudio de Treiber et al (234), que muestra valores mucho más elevados de cistatina C en niños a término, es uno de los pocos estudios que no encuentra que la cistatina C sea más sensible frente a creatinina como marcador del FG.

Puesto que en el momento del término/alta no hallamos diferencias en cuanto a inmadurez al nacer, o peso menor de 1.000 g, no podemos explicar estos valores más reducidos por la desnutrición o por la morbilidad en los más inmaduros, sobre todo partiendo de la base de que, además, la cistatina C no depende del grado de desnutrición o deshidratación del paciente, como se reseñó previamente.

Una posible explicación para el hecho de que no existen diferencias entre la cistatina C al alta en pacientes prematuros con respecto a la cistatina C en término al nacer, puede ser, como muchos autores refieren, a que la prematuridad es un potente estímulo que acelera la madurez renal, produciéndose mecanismos compensadores de aumento del FG mediante hiperfiltración de las nefronas existentes, supuestamente más reducidas en número, por nacer prematuro (36, 37, 49, 283, 284).

La evolución desde el término/alta hasta los 2 años de edad:

Encontramos un descenso progresivo y significativo de los niveles de cistatina C al menos hasta los 2 años de edad, similar a los resultados de Harmoinen et al (257) y Kaneko et al (270). Dado que el prematuro tiene un filtrado glomerular inmaduro que va mejorando y aumentando progresivamente desde el nacimiento, la curva de progresión o descenso de la cistatina C parece reflejar mejor esa maduración fisiológica y eliminación renal de la misma, indicando, por lo tanto, un aumento progresivo y gradual del FG hasta los 2 años de edad.

Estos datos confirman el aumento progresivo del FG como consecuencia de aumento del flujo renal secundario a un aumento del gasto cardíaco y reducción de resistencias vasculares renales, que se duplica a las dos semanas de vida y que aumenta de forma progresiva hasta que se estabiliza hacia los 2 años de edad (288).

En la **Tabla 31** se resumen los estudios en la edad pediátrica mediante PENIA, excepto el estudio más reciente mediante PETIA, con la limitación de que no se tratan de pacientes prematuros.

Tabla 31. Estudios de niveles de cistatina C durante la edad pediátrica en niños no prematuros y nuestros resultados.					
Estudio, año (N° de referencia)	Método	Rango de edad	n	Niveles de referencia (mg/L)	Estadístico
Randers, 1999 (262)	PENIA	1-12 m	29	0,95 ± 0,22	Media ± DE
		12m- 14 a	96	0,72 ± 0,12	
Finney, 2000 (41)	PENIA	0-1 a	79	1,20 (0,59- 1,97)	Media (rango)
		1-17 a	182	0,80 (0,50- 1,27)	
Galteau, 2001 (260)	PENIA	4-19 a	246	0,58-0,92	Intervalo de referencia
Fischbach, 2002 (263)	PENIA	1-17 m	51	0,94 ± 0,24	Media ± DE
		18m-18 a	47	0,65 ± 0,19	
Bokenkamp, 2007 (266)	PENIA	2-21 a	106	0,82 ± 0,116	Media ± DE
Estudio actual < 1.500 g 2007	PENIA	6 meses	36	1,02 ± 0,22	Media ± DE
		12 meses	34	0,83 ± 0,12	
		24 meses	33	0,75 ± 0,09	

Encontramos valores bastante similares dentro de los rangos de normalidad establecidos para la cistatina C, a pesar de ser pacientes que nacieron inmaduros. Parece que, al menos según la cistatina C, existe una mejoría progresiva del FG a lo largo del tiempo hasta los dos años de edad corregida. No observamos diferencias con respecto a la edad gestacional, aunque no existen seguimientos a tan largo plazo de la misma. Lo que no podemos comprobar es si este FG comparable con el del niño sano, es debido a que cuentan con el mismo número de nefronas o a que, con una menor dotación de las mismas, se produce hiperfiltración de las mismas, con el riesgo que ello puede suponer en el futuro.

El hecho de que nuestros pacientes más pequeños al nacer menores de 1.000 g tengan niveles de cistatina C mayores a los 12 -24 meses de edad corregida, aun sin llegar a la significación estadística, nos puede estar indicando que en estos pacientes el FG sea menor. Los estudios retrospectivos llevados a cabo en adultos encuentran una correlación entre bajo peso al nacer y reducción del FG ya en la vida adulta, con riesgo asociado de HTA (98, 99, 101, 102, 111, 112, 117). En el artículo de Franco et al (133) hay referencia a FG medido por cistatina C y estimado por creatinina a los 8-13 años de vida en niños a término de peso adecuado y CIR con interesantes resultados, pues encuentran niveles más altos de cistatina C y menores FG en aquellos que fueron CIR, no así con la creatinina.

En cuanto a la influencia que el peso pudiera ejercer sobre los niveles de cistatina C, aunque no existe correlación entre ellos, analizando el z score de peso, observamos de forma casi significativa una correlación inversa entre z score y la cistatina C ($p = 0,06$) pero en sentido inverso a lo que sucedía con la creatinina. Los pacientes más desnutridos con z scores de peso más negativos tienen niveles más altos de cistatina C, pudiendo apuntar a que los pacientes más desnutridos con menor tamaño renal tienen menor FGy, por tanto, mayores niveles de cistatina C.

Estos datos se apoyan en el resultado, aunque no significativo, de una correlación inversa entre cistatina C de nuestros pacientes prematuros y su tamaño renal. Es decir, aquellos niños con riñones más pequeños tenían niveles de cistatina C

más elevados. Considerando que el tamaño renal se ha postulado como un marcador indirecto del FG, todos los datos indican que, en comparación con la creatinina, la cistatina C es más sensible como marcador del FG, especialmente en los RNMBP.

5.4.3 EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

5.3.3.1. Evolución del Filtrado glomerular calculado mediante creatinina y mediante cistatina C

La dificultad de la recolección de orina minutada, la imprecisión de la creatinina en niveles bajos en el periodo neonatal junto con la imposibilidad de realizar métodos isotópicos en esta población, son los mayores obstáculos que impiden una correcta estimación de FG en neonatos y niños pequeños (19, 37).

Los hallazgos sobre FG mediante los dos marcadores analizados muestran un aumento progresivo desde las dos semanas hasta los 2 años con diferencias en cuanto a los valores del mismo según el marcador utilizado.

Aunque la progresión de los valores de creatinina plasmática no presenta un descenso progresivo, podemos decir que la fórmula de Schwartz mejora las imperfecciones que el valor absoluto de la creatinina posee, pues al estimar el FG mediante la fórmula hallamos un incremento progresivo del FG como fisiológicamente era de esperar al madurar la función del filtrado glomerular con la edad. También el FG estimado mediante cistatina C, como era de suponer, pues en su ecuación solo depende de los valores absolutos del marcador, muestra un aumento progresivo y lineal con el tiempo.

Los estudios de referencia de FG suelen realizarse en niños mayores de 3 años, pues previamente el FG está cambiando debido a su maduración fisiológica. En individuos sanos se encuentra un FG a los 2,7 -11,6 años de $127,1 \pm 13,5$ ml/min/1.73m²

En el estudio realizado por Piepsz et al (289) con ^{51}Cr -EDTA en niños menores de 2 años sin patología renal, tras presentar episodio de infección urinaria y realizado de forma tardía para evitar el sesgo que la hiperfiltración durante la ITU pudiera producir, encuentran un incremento progresivo del FG desde el mes y medio de vida hasta los 2 años de edad, desde un primer valor del FG de $52,0 \pm 9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ hasta $104,4 \pm 19,9 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Es decir, encuentran incremento principalmente hasta el año de edad. En la Tabla 32 se recogen nuestros resultados de FG junto con el estudio de Piepsz.

Tabla 32. Resumen de nuestros resultados de FG junto con el estudio isotópico de Piepsz.

	MOMENTOS DEL ESTUDIO				
	2 semanas	Término/alta	6 meses	12 meses	24 meses
FG creatinina *	29.57 ± 3.03 (10,18-138.60)	56.91 ± 3.36 (25,20-141,90)	77.09 ± 3.49 (42,06-150.00)	88.38 ± 3.54 (48.84-150.00)	138.85 ± 3.79 (91.67-150.00)
FG Cistatina C *	59.83 ± 3.29 (40.69 - 87.67)	69.01 ± 3.98 (46,48 – 89,61)	95.03 ± 3.59 (61,80-141,28)	115.23 ± 3,64 (84.92- 162.61)	127,15 ± 3,69 (95.92-168.92)
* FG ⁵¹Cr-EDTA Piepsz et al (289) 2006 **	Sujetos sanos, no prematuros Trás ITU	≤ 1,5 meses	3,6-7,9 meses	12-18 meses	18-24 meses
		52,0 ± 9	71,7 ± 13,9	91,5 ± 17,8	94,5 ± 18,1

Valores expresados como media ± error estándar y rango (ml/min/1.73m²)

** Valores expresados como media ± desviación estándar (ml/min/1.73m²)

Con respecto a este estudio de aclaramiento de $^{51}\text{Cr-EDTA}$, el FG parece más acorde con el FG evaluado mediante creatinina y menor que el estimado mediante cistatina C de nuestros pacientes. Hay que señalar que la fórmula de Filler extrapolada a partir de pacientes con diferentes grados de afectación del FG, con edades comprendidas entre el año y los 18 años de edad, no está validada en neonatos y menos aún en prematuros, por lo que podría explicar la discordancia de los datos. Como se comentó anteriormente, dado que el FG aumenta de forma progresiva con la edad, se proponen valores de normalidad de cistatina C dependientes de la misma, al menos hasta los 2 años de edad. De esta manera, las fórmulas derivadas de la cistatina C deberían tener alguna constante o corrección según la edad.

5.3.3.2. Comparación de las curvas de FG mediante creatinina y Cistatina C:

A las 2 semanas de vida el filtrado glomerular es significativamente más elevado al ser estimado mediante cistatina C que mediante creatinina. El nivel de significación es potente. Aquí es posible que la cistatina C, no influenciada por los valores maternos, juegue un papel importante a la hora de explicar estas diferencias. Otro factor posible e interesante es que la cistatina C no se ve alterada en niños por la deshidratación o reducción del espacio intravascular (4), situación que puede acontecer en los prematuros en la primera semana de vida y que sí puede alterar los niveles de BUN y de creatinina.

Puesto que en el riñón del prematuro existe reabsorción de creatinina por una inmadurez del túbulo en la primera semana de vida y, a pesar de que al analizar la función tubular de nuestros pacientes se encontró suficientemente madura a las dos semanas de vida, el cálculo del FG mediante creatinina podría infraestimar el mismo. Por tanto, la diferencia entre FG estimado por creatinina y por cistatina C sería más acusada durante las dos primeras semanas con respecto al resto de los momentos.

Es interesante señalar la mayor dispersión del FG mediante la creatinina, como refleja un rango amplio entre los valores, comparada con la cistatina C, debido fundamentalmente a la mayor dispersión de los valores séricos de creatinina con respecto a los de cistatina C, probablemente por no depender únicamente del FG.

Al término/alta, a los 6 y 12 meses existen diferencias entre ambas estimaciones de FG, siendo más elevado el FG mediante cistatina C que con creatinina, aunque en menor medida que en el resto de momentos. También existe menor dispersión de los valores cuando se mide mediante cistatina C. Ambas estimaciones de FG aumentan de forma progresiva como consecuencia de la maduración renal.

Según Huang et al (284) una posible explicación para estas diferencias es que el FG mediante creatinina está infraestimado en situación de hiperfiltración. Postula dos posibilidades, por un lado que aunque la creatinina y la cistatina C son moléculas de bajo peso molecular, la carga eléctrica de ambas es diferente pudiendo ser esta una de las causas para un comportamiento distinto en situación de hiperfiltración de la nefrona. Otra posible causa es que, cuando la fracción de filtración está aumentada, existe una reducción en el flujo de la arteriola eferente, por lo que se reduce la creatinina disponible para secreción a nivel tubular, aumentando sus niveles en sangre, e infraestimando el FG en situación de hiperfiltración. Dado que la cistatina C no se ve afectada por la secreción tubular, no se afecta por esta situación de hiperfiltración (284).

A los 24 meses de edad existen también diferencias significativas, pero a la inversa de los otros momentos estudiados: el FG estimado por la fórmula de Schwartz es mayor que mediante la fórmula de Filler. Esto puede ser debido a que cuando la creatinina es muy baja, como sucede en algunos de nuestros pacientes, el FG se ajusta como máximo a $150 \text{ ml/min/1,73m}^2$ con la fórmula de Schwartz.

El aumento del FG que se produce a los 24 meses es gradual con respecto a cistatina C, siendo más marcado o brusco desde los 12 meses con respecto a creatinina, incluso se invierte la relación existente previamente y se hace mayor el FG mediante creatinina. Es posible que en esta edad donde el FG debería estar ya más estabilizado, una menor masa muscular en el paciente que nació prematuro justifique una sobreestimación del FG mediante creatinina.

Analizando la influencia que la inmadurez o el bajo peso pueda ejercer sobre el cálculo del FG, encontramos un aumento progresivo del FG calculado mediante creatinina independiente de la edad gestacional o del peso. En cuanto al FG mediante cistatina C, podemos decir que la inmadurez no influye en su progresivo aumento, el riñón es capaz de compensarla probablemente haciendo que la nefronas existentes trabajen más. Sin embargo, en cuanto al peso, podemos afirmar que a la edad de 12 – 24 meses aquellos que nacieron más pequeños de peso tienen menor FG de forma significativa, apuntando a la cistatina C como marcador más sensible para detectar reducciones pequeñas del mismo en el subgrupo de más bajo peso al nacer.

Parece que el reducido peso al nacer ejerce una influencia más negativa frente a la mejoría del FG o a la evolución del mismo, que la propia inmadurez, solo detectado mediante cistatina C. Si a ello le añadimos que el tamaño renal no se correlaciona con el FG estimado mediante creatinina y si con el FG estimado mediante cistatina C, podríamos afirmar que la cistatina C es un marcador más sensible para detectar reducciones del FG. Postulándose por tanto, como marcador que discrimine qué pacientes prematuros tendrán mayor riesgo renal en un futuro.

5.5 EVALUACIÓN DERIVADA DE LA IMAGEN RENAL

5.5.1 HALLAZGOS DE LA IMAGEN RENAL.

Los hallazgos de mayor hiperecogenicidad en la primera determinación a las dos semanas concuerdan con los datos de la literatura. En el estudio de Han et al (279) encuentran mayor ecogenicidad durante la etapa de recién nacido en una población de niños a término, con un descenso progresivo con el tiempo hasta los 6 meses de edad. La mayor ecogenicidad cortical de los recién nacidos se explica por dos razones: a) el glomérulo ocupa proporcionalmente mayor volumen cortical durante los 2 primeros meses de vida (18%) con respecto al adulto (8,6%); b) el volumen proporcional de los componentes celulares del glomérulo está más hipertrofiado en neonatos (290).

La ectasia piélica no parece ser un hallazgo más predominante en prematuros, sin tener una distribución concreta con respecto al paso del tiempo en nuestro estudio.

La nefrocalcinosis, descrita como una complicación frecuente en los prematuros, se fue detectando en este grupo de RNMBP pasado el período neonatal, siendo su mayor incidencia entre los 6 y 12 meses de edad, si bien, se trataba en la mayoría de los casos de grados 1 y 2, formas leves, no existiendo grados 3 y 4, considerados, por algunos autores, realmente como nefrocalcinosis (291-293).

5.5.2 CRECIMIENTO DEL RIÑÓN HASTA LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA

Como ya se comentó en la introducción, dado que el mayor porcentaje de formación de nefronas se produce en el tercer trimestre de la gestación (294), cualquier factor adverso que afecte a los riñones en ese periodo puede resultar en una alteración del tamaño renal final. El crecimiento intrauterino influye y es determinante del crecimiento renal final. Los riñones de los niños menores de 31 semanas de edad gestacional crecen más cuando este crecimiento sucede intraútero, por lo que el tamaño más reducido de los riñones de los prematuros se debe a un periodo de crecimiento extrauterino adverso (92).

Nuestros resultados sobre el tamaño renal demuestran un aumento progresivo del mismo con el tiempo. El crecimiento renal de nuestros prematuros es menor que el de los recién nacidos a término, como se ve con el análisis de los z scores, confirmando los hallazgos de otros estudios (54, 57, 93, 295). No encontramos diferencias según el riñón medido al igual que otros autores (54, 92, 94), ni con respecto al sexo como Huang et al (54), y confirmamos los datos de van Venrooij et al (94) de que existe una correlación positiva entre peso, talla longitudinal y tamaño renal.

Valoración del crecimiento renal si no hubieran nacido prematuros: Se realizó comparando los resultados obtenidos en nuestro trabajo en cuanto a longitud renal con el estudio de Konje et al (296), de tamaño renal intrauterino de fetos sanos. En su análisis, los fetos de edad gestacional de 30 semanas se correspondería a las dos semanas de vida

de nuestra muestra, pues tuvieron al nacer una edad gestacional media de 28 semanas; la edad de 38 semanas de edad gestacional fetal se correspondería con nuestros valores al término/alta. En la Tabla 33, se resumen ambos estudios.

Tabla 33. Comparación del tamaño renal (cm) fetal y nuestros datos.		
Momento del estudio	Konje, 1997 (296)	Estudio actual < 1.500 g, 2007
30 semanas de EG feto 2 semanas de vida	3,13 ± 2,15	3,55 ± 0,52
38 semanas de EG feto Término /alta	3,87 ± 2,45	4,13 ± 0,48

Valores expresados como media ± desviación estándar

Encontramos tamaño renal medio mayor en nuestros prematuros que durante la vida fetal. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el nacimiento es un potente estímulo, produciendo mayor tamaño renal que sugiere hiperfiltración y mayor volumen glomerular en nuestros pacientes prematuros con respecto a si hubieran permanecido intraútero.

Valoración del crecimiento postnatal durante su ingreso: Se compararon nuestros datos con el estudio de van Venrooij et al (94), también en menores de 1500 g a la semana de vida, y a los 56 días de vida. Los datos representados en la Tabla 34 son bastante concordantes entre ambos estudios. Sin embargo, aunque en el estudio de van Venrooij no encuentran diferencias en cuanto al crecimiento renal según el grupo de peso, nosotros vimos que el crecimiento renal de los pacientes menores de 1.000 g es significativamente menor que los mayores de 1.000 g tanto a las dos semanas de edad postnatal como a la edad del término/alta, solo igualándose a partir de los 6 meses de edad corregida.

Nuestros resultados estarían más en concordancia con la teoría de que los más pequeños de peso, no solo tienen riesgo de menor tamaño renal por ser prematuros, sino que, al partir de un peso más reducido tienen mayor riesgo de menor tamaño renal, apoyando la asociación que existe entre el peso al nacer y tamaño renal. El hecho de que a los 6 meses se iguale en ambos el tamaño renal en nuestra muestra, dado que la nefrogénesis extraútero como mucho finaliza a los 40 días de edad postnatal (48), sugiere hipertrofia de los glomérulos existentes como mecanismo adaptativo al tener menor dotación de nefronas.

En contra de estos resultados, en el estudio de Kent et al (297), no encuentran diferencias en el volumen renal medido mediante RMN entre pacientes nacidos prematuros a la edad del término y recién nacidos término en la primera semana de vida. Estos resultados indicarían que el volumen renal pudiera no ser un buen indicador del número de nefronas.

Tabla 34. Comparación del tamaño renal en prematuros menores de 1.500 g					
	van Venrooij, 2010 (94)			Estudio actual < 1500 g* 2007	
Momento del estudio		RNPT < 1.000 g	RNPT > 1.000 g	RNPT < 1.000 g	RNPT > 1.000 g
1 semana de vida	RI	3,24 ± 0,07	3,63 ± 0,05	3,27 ± 0,51	3,82 ± 0,52
	RD	3,26 ± 0,06	3,25 ± 0,02	3,29 ± 0,33	3,81 ± 0,59
56 días de vida	RI	4,22 ± 0,08	4,35 ± 0,1	3,92 ± 0,41	4,26 ± 0,47
	RD	4,09 ± 0,06	4,35 ± 0,11	4,00 ± 0,37	4,50 ± 0,79
	No existen diferencias según peso al nacer.			Si existen diferencias según peso al nacer.	

*En nuestro estudio comparamos la segunda semana de vida; y al término/alta que corresponde de media a los 60 días de vida.

Valoración de crecimiento renal después del periodo neonatal: Se compararon nuestros resultados con el estudio en sujetos sanos de Geelhoed et al (84) y de Vujic et al (295). Se observa que los niños sanos tienen mayor tamaño renal, incluso hasta los 2 años de edad (Tabla 35 y 36), confirmando la afectación en el tamaño renal que tiene el nacer prematuro (54, 57, 93).

En el estudio de Geelhoed et al (84) encuentran diferencias significativas entre el tamaño renal según el sexo a los 6 meses y no a los 24 meses, mientras que en nuestros datos de pacientes prematuros no se observan estas diferencias.

Drougia et al (57) analizan el tamaño renal durante los dos primeros años en pacientes CIR y prematuros mayores de 28 semanas de EG comparándolo con recién nacidos sanos y llegan a la misma conclusión que nosotros: en los pacientes prematuros el crecimiento es menor. En su muestra de prematuros con CIR también hallan menor tamaño renal comparado con los término, sugiriendo que en ellos existen dos razones para el menor desarrollo renal, por una lado menor número de nefronas por compromiso del peso y, por otro lado, nefrogénesis alterada por nacer prematuros

Tabla 35. Comparación del tamaño renal de sujetos sanos a los 6 y 24 meses de edad y nuestra población de prematuros menores de 1.500 g				
	Geelhoed, 2009 (84)*			Estudio actual < 1.500 g, 2007 **
Momento del estudio	Varones		mujeres	
6 meses	RI	6,00 (4,96-7,07)	5,87 (4,94-6,80)	5.31 ± 0,58 (4,10-6,50)
	RD	5,89 (4,97-6,91)	5,74 (4,93-6,84)	5.08 ± 0,52 (3,80-6,00)
24 meses	RI	6,68 (5,61-8,03)	6,59 (5,38-7,81)	6.46 ± 0,67 (5,50- 8,60)
	RD	6,52 (5,48-7,66)	6,43 (5,32- 7,65)	6.16 ± 0,82 (3,50-7,60)

Tabla 36. Comparación del tamaño renal de sujetos sanos hasta los 12 meses de edad y nuestra población de prematuros menores de 1.500 g

Vujic, 2007 (295)***			Estudio actual < 1.500 g, 2007 ***	
Momento del estudio	Varones	Mujeres	Momento del estudio	
0-3 meses	4,88 ± 0,56	4,75 ± 0,62	Término/Alta	4.13 ± 0,48
3-6 meses	5,69 ± 0,40	5,70 ± 0,39	6 meses	5.19 ± 0,46
6-9 meses	5,90 ± 0,41	5,73 ± 0,40		
9-12 meses	5,93 ± 0,50	6,17 ± 0,50	12 meses	5.45 ± 0,40

* Valores expresados como media y rango

** Valores expresados como media ± desviación estándar y rango

*** Valores expresados como media ± desviación estándar

5.5.3 TAMAÑO RENAL SEGÚN LA INMADUREZ O EL PESO AL NACER

En nuestro estudio encontramos diferencias según los más inmaduros o de extremado bajo peso al nacer en su evolución del crecimiento. En ambos grupos existe un aumento progresivo del tamaño renal con la edad, mantenido hasta los 2 años de edad. Según nuestros resultados, parece que tanto la inmadurez como el bajo peso al nacer influyen de forma significativa en la evolución del crecimiento renal. Los pacientes más inmaduros incrementan su tamaño renal hasta alcanzar a los menos inmaduros hacia la edad del término/alta, mientras que en los de menor peso al nacer este incremento sucede más tardíamente, hacia los 6 meses de vida. En relación al crecimiento renal, podríamos afirmar, como Schmitd et al (93), que, el peso al nacer tiene más implicaciones que la propia inmadurez, en probable relación con la dotación de nefronas.

5.5.4 RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO RENAL Y LOS MARCADORES DEL FILTRADO GLOMERULAR

En este trabajo encontramos una correlación prácticamente nula entre la creatinina y tamaño renal y, aunque no significativo, si hallamos una relación más potente de que, a menor tamaño renal, mayor cistatina C en sangre.

Puesto que el tamaño renal se postula como un marcador de filtrado glomerular a considerar en la evaluación del mismo, parece que la cistatina C puede dar mayor información sobre el FG que la creatinina durante el período neonatal.

5.5.5 RELACIÓN ENTRE TAMAÑO RENAL Y EL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN EL MARCADOR ESTUDIADO

Si el tamaño renal es un marcador indirecto del filtrado glomerular, el hecho de no encontrar correlación entre tamaño renal y FG estimado mediante creatinina, nos reafirma en nuestra hipótesis de que la creatinina es un marcador más grosero del filtrado glomerular.

Sin embargo, si existe una correlación significativa entre tamaño renal y FG estimado por cistatina C ($p = 0,02$), de manera que, a mayor tamaño renal, mayor FG estimado por cistatina C. Podemos finalmente concluir que la cistatina C parece mejor marcador del filtrado glomerular en prematuros.

Puesto que a los 12 y 24 meses de edad corregida el FG estimado por cistatina C, está significativamente más reducido en aquellos pacientes que nacieron más pequeños, a pesar de que su tamaño renal se iguala a la edad de los 6 meses, podemos afirmar que es un marcador más sensible para detectar pequeñas reducciones en el FG. Es decir, la cistatina C es posible que detecte menor filtrado glomerular en un riñón que está hiperfiltrando, por lo que sería un marcador precoz del daño renal y podría ser una herramienta de cribado renal en pacientes que nacieron prematuros.

En resumen, consideramos que este estudio aporta dos aspectos relevantes sobre el filtrado glomerular del prematuro menor de 1.500 g. Por una lado, el análisis prospectivo de la evolución del FG en un grupo de prematuros de muy bajo peso desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, que es cuando fisiológicamente se considera que se ha desarrollado completamente. Y por otro lado, el estudio de la maduración del FG mediante el marcador cistatina C con menos interferencias en el periodo neonatal que la creatinina, hasta la fecha, el marcador utilizado.

Como era de esperar los niveles de creatinina a las dos semanas son los más elevados, con mayor dispersión de los valores. Esto es debido a varios factores: a) reflejan interferencias relacionadas con el método durante el periodo neonatal junto con influencias derivadas de los niveles maternos; b) interferencias que la reabsorción de creatinina en túbulo inmaduro pudiera producir en la primera semana de vida; c) reflejan el momento en que existe un FG más reducido. Los niveles de creatinina al término/alta paradójicamente más reducidos en los pacientes con mayor morbilidad, puede deberse más a su estado de desnutrición proteica que a su verdadero FG. Por último, el hecho de que desde la edad del término/alta hasta los dos años no se produzca modificación de los niveles de creatinina, tampoco parece reflejar bien la evolución madurativa del FG que está aconteciendo en estos pacientes.

Los valores de cistatina C, a las dos 2 semanas de vida son los más elevados, con mayor desviación estándar con respecto a los demás momentos, por corresponder a un periodo de menor FG y mayor inmadurez fisiológica del mismo. Sus valores son progresiva y significativamente descendentes como parece corresponder a la maduración fisiológica, aunque más retrasada, del FG del prematuro. No encontramos diferencias según el grupo de edad gestacional como el resto de los autores. El hecho de que los menores de 1.000 g, tengan niveles más altos de cistatina C a los 12-24 meses, aun sin significación estadística, junto con la relación inversa que existe entre desnutrición y niveles de cistatina C, así como entre tamaño renal y cistatina C, indica que es un mejor marcador del FG frente a pequeñas reducciones del mismo, sucediendo en los pacientes más pequeños con menor tamaño renal y, por tanto, con mayor riesgo de afectación glomerular.

La correlación que existe entre FG estimado mediante cistatina C y el tamaño renal como marcador indirecto del FG sugiere que es un marcador más sensible del FG, no existiendo correlación con el FG estimado mediante creatinina.

Dado que en los resultados de esta tesis se ha observado que la cistatina C refleja mejor la maduración fisiológica del FG y que, además parece relacionarse con el tamaño renal como marcador indirecto del mismo, puede considerarse más sensible y útil para valorar alteración del FG, pudiendo, por tanto, ser una herramienta de cribado para detectar pacientes con riesgo renal en un futuro en población de menores de 1.500 g al nacer.

5.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo presenta una serie de limitaciones que se exponen a continuación.

Como la población de prematuros menores de 1.500 g era susceptible de varios estudios, se acordó con el servicio una distribución de la población de pacientes para otros dos proyectos más que se desarrollaron simultáneamente, asumiendo los errores que de este reparto puedan acontecer. La adscripción a cada uno de los estudios fue por orden de nacimiento sin que existieran otros criterios de selección.

A pesar de que no todos los padres o tutores dieron su consentimiento para poder incluir a sus hijos en la muestra del estudio, no encontramos diferencias en cuanto a la edad gestacional, y peso al nacer entre los pacientes que aceptaron participar y los que no.

Dado que no es un estudio con intervención, y sí observacional, el número de casos fue establecido por un rango aproximado de un año de reclutamiento de pacientes. Comparando el tamaño de nuestra muestra con algunos de los estudios expuestos, observamos tamaños muestrales similares, salvo algunos estudios que abarcan poblaciones más amplias en rango de edad.

Como cualquier estudio prospectivo existe una mortandad muestral, expuesta en los resultados, derivada de un número de pacientes que no acudieron a todas las revisiones propuestas. Este sesgo se evita o corrige a la hora de realizar el análisis estadístico mediante el análisis de regresión de medias, que tiene en cuenta la progresión del tiempo y la posibilidad de pérdida de muestra.

Otros posible sesgo derivado del diseño del estudio es que analizamos momentos puntuales del filtrado glomerular, no dinámicos, con las variaciones que se puedan producir.

Por otro lado, no hemos comparado nuestros marcadores con un método *gold estandar*, ya sea bien mediante inulina o bien a través de un método isotópico, pues no nos parece adecuado someter a pacientes sin patología renal a pruebas tan complejas y no exentas de riesgo.

En cuanto al estudio de imagen renal, los errores derivados del observador se intentaron paliar mediante una persona experta en radiología neonatal. A pesar de que asumimos que era suficiente la medida de la longitud del riñón para analizar el crecimiento renal, debido a que es como se analiza en la unidad en la actualidad, hubiera sido interesante analizar también el volumen renal como marcador indirecto del número de nefronas.

5.7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio se centra en el filtrado glomerular con la idea de encontrar nuevos marcadores, sin embargo, hay que tener en cuenta que los descensos en el coeficiente de ultrafiltración debidos a patología renal conllevan un mecanismo compensatorio de aumento de gradiente de presión hidrostática transcapilar que resulta en un FG estable, a pesar de una situación subclínica de riesgo de futuro daño renal cardiovascular o metabólico, para el que sería deseable identificar marcadores más precoces y sensibles (11).

En ese sentido, se han postulado los marcadores urinarios debido a que presentan una mayor sensibilidad y especificidad para demostrar afectación renal o fallo renal agudo. La detección de estos biomarcadores en orina presupone un daño estructural de las células del epitelio tubular que acontece antes o durante el fallo renal agudo, especialmente en la necrosis tubular aguda. En ciertas ocasiones, la detección del biomarcador urinario precede al aumento plasmático de creatinina o urea, que evidenciaría clínicamente el daño renal. El marcador urinario ideal debería ser lo suficientemente sensible para detectar la afectación precozmente, debería poder reflejar el lugar del daño renal, así como los cambios a lo largo del tiempo según el grado de lesión, además de ser reproducible, fácil de medir y barato. Entre ellos el NGAL (Gelatina de los neutrófilos asociada a la lipocalina humana), que activa la formación de nefronas en el riñón embrionario, junto con IL- 8, KIM-1 (molécula del daño renal) y la proteína ligadora de adenosina deaminasa (ADBP), son futuros marcadores renales en neonatos, útiles en el insulto precoz y determinación de la duración del daño renal en la insuficiencia renal aguda (298-300). Dos estudios, realizados en neonatos y niños, analizan la alanina-aminotransferasa y el N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG), como marcadores no invasivos de las dosis e intervalo del tratamiento con aminoglucósidos (301). El índice urinario de NAG también se ha identificado como marcador de daño tubular, en los pacientes que tuvieron asfixia perinatal (302).

Como ya comentamos, la cistatina C en orina, aunque prácticamente indetectable, se está empezando a estudiar como marcador de daño tubular precoz. Los problemas de su uso derivan de su inestabilidad en orina, así como de disponer de los métodos de laboratorio necesarios para su determinación.

Por otro lado, el manejo de los pacientes prematuros se podría mejorar si conociéramos más sobre sus procesos madurativos y metabólicos. Se conoce poco aún sobre el estado metabólico del recién nacido a término y del pretérmino, pudiendo ser evaluado a través de los estudios de metabolómica en orina. Una importante aplicación de estos análisis de sustancias derivadas del metabolismo en orina sería la monitorización de los procesos madurativos del prematuro a lo largo del tiempo, la identificación de biomarcadores de pronóstico precoz, así como la aplicación y

monitorización de las respuestas al tratamiento. Los avances en metabolómica, junto con la proteómica, mejoraran el diagnóstico, los tratamientos farmacológicos, así como los conocimientos en cuanto al pronóstico y, además, supondrán una herramienta nueva a valorar en neonatología (303).

Otra futura línea de investigación serían avances relativos al estudio de la imagen renal, pudiendo discriminar mejor el volumen glomerular mediante estudios en tres dimensiones del riñón, con la posibilidad de establecer porcentajes de glomérulos (304).

Por último, las técnicas de monitorización de la saturación regional renal (NIRS) podrían considerarse nuevas herramientas de diagnóstico funcional que conlleven actuaciones clínicas para mejorar el flujo renal y evitar la insuficiencia renal (305).

Con todo ello, queremos destacar este campo de estudio amplio y en continua avance, que nos ayuda a conocer mejor los procesos fisiopatológicos de nuestros pacientes prematuros para poder mejorar su calidad de vida futura.

6. CONCLUSIONES

Como conclusiones más relevantes del estudio se señalan las siguientes:

1. En los recién nacidos de muy bajo peso los elevados niveles de creatinina y la mayor dispersión de sus valores a las dos semanas de vida, indican que, no solo la reducción del FG, sino también su comorbilidad inicial, contribuyen a estos resultados.
2. Los niveles más bajos de creatinina a la edad del término/alta en los pacientes más inmaduros que asocian mayor morbilidad, así como en los menores de 1.000 g, junto con un z score de peso más reducido a esa edad, puede significar que llegan con más desnutrición proteica y menor masa muscular al término/alta, no reflejando verdaderamente el FG.
3. Los niveles de creatinina descienden de forma significativa al término/alta y se mantienen iguales hasta los 2 años de edad. Esa fase de meseta de la creatinina sugiere que existe, por un lado, una maduración y aumento del FG y, por otro lado, un aumento leve de la creatinina secundario al aumento de la masa muscular, no reflejando, por si solos, la maduración fisiológica del FG.
4. La cistatina C en el paciente prematuro disminuye de manera progresiva desde las 2 semanas de vida hasta los 2 años, reflejando de manera más fisiológica que la creatinina, la maduración del filtrado glomerular. Además, los valores de la cistatina C son independientes del sexo o la edad gestacional. La cistatina C es más elevada a la edad de 12 y 24 meses en los prematuros con menor peso al nacer.
5. El FG, estimado tanto por creatinina como por cistatina C, muestra un aumento progresivo desde las 2 semanas de vida hasta los 2 años de edad corregida.

Existen diferencias significativas en cuanto al FG según sea estimado mediante creatinina o mediante cistatina C en todos los momentos analizados.

6. El FG estimado por creatinina no difiere entre los más inmaduros o los de menor peso al nacer. El FG estimado mediante cistatina C no muestra diferencias en cuanto al grado de inmadurez de los prematuros. No obstante, está más reducido a la edad de 12 y 24 meses de forma significativa en los que pesaron al nacer menos de 1.000 g.
7. Existe un incremento lineal del tamaño renal significativo con el tiempo. No existen diferencias en el tamaño renal según el riñón medido o en función del sexo.
8. El tamaño renal de la población de prematuros menores de 1.500 g es mayor que lo esperado en la vida fetal y menor con respecto al del recién nacido sano.
9. La velocidad de crecimiento del riñón es más lenta en los más inmaduros (menores de 28 semanas de EG), y más lenta aún en los de peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g), igualándose a la edad del término/alta en los primeros y a los 6 meses de edad corregida en los segundos.
10. No existe una correlación entre tamaño renal y niveles de creatinina. No obstante, aunque no llega a ser significativo, existe una correlación moderada entre tamaño renal y cistatina C: menor tamaño renal mayor nivel de cistatina C.
11. Existe una correlación significativa entre FG estimado mediante cistatina C y tamaño renal, de forma que, a mayor tamaño renal mayor filtrado estimado por cistatina C. Esta correlación no se encuentra con el FG estimado por la creatinina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr.* 2002 Apr;14(2):175-82. PubMed PMID: 11981287. eng.
2. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002 May;48(5):699-707. PubMed PMID: 11978596. eng.
3. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990 Jun;268(2):287-94. PubMed PMID: 2363674. Pubmed Central PMCID: PMC1131430. eng.
4. Takuwa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Pediatr Int.* 2002 Feb;44(1):28-31. PubMed PMID: 11982867. eng.
5. Sariola H, Timpl R, von der Mark K, Mayne R, Fitch JM, Linsenmayer TF, et al. Dual origin of glomerular basement membrane. *Dev Biol.* 1984 Jan;101(1):86-96. PubMed PMID: 6420214. eng.
6. Potter E, JM C. *Kidneys, ureters, urinary bladder and urethra.* Chicago: Yearbook Medical; 1975.
7. Anver ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology.* Sixth Edition Springer; 2009.
8. Aperia A, Herin P. Development of glomerular perfusion rate and nephron filtration rate in rats 17-60 days old. *Am J Physiol.* 1975 May;228(5):1319-25. PubMed PMID: 1130535. eng.
9. Woolf AS, Hillman KA. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU Int.* 2007 Jan;99(1):17-21. PubMed PMID: 16956352. eng.
10. Woolf AS. Perspectives on human perinatal renal tract disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Jun;13(3):196-201. PubMed PMID: 17993294. eng.

11. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function = new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992 Oct;38(10):1933-53. PubMed PMID: 1394976. eng.
12. Swan SK. The search continues--an ideal marker of GFR. *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):913-4. PubMed PMID: 9191538. eng.
13. Cole BR, Giangiacoimo J, Ingelfinger JR, Robson AM. Measurement of renal function without urine collection. A critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. *N Engl J Med*. 1972 Nov;287(22):1109-14. PubMed PMID: 5082190. eng.
14. al-Uzri A, Holliday MA, Gambertoglio JG, Schambelan M, Kogan BA, Don BR. An accurate practical method for estimating GFR in clinical studies using a constant subcutaneous infusion. *Kidney Int*. 1992 Jun;41(6):1701-6. PubMed PMID: 1501425. eng.
15. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629-37. PubMed PMID: 19158356. Pubmed Central PMCID: PMC2653687. eng.
16. Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 1. Glomerular filtration rate. *Arch Dis Child*. 1992 Oct;67(10 Spec No):1140-5. PubMed PMID: 1444546. Pubmed Central PMCID: PMC1590468. eng.
17. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998 May;101(5):875-81. PubMed PMID: 9565418. eng.
18. Jung K, Schulze BD, Sydow K, Pergande M, Precht K, Schreiber G. Diagnostic value of low-molecular mass proteins in serum for the detection of reduced glomerular filtration rate. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987 Aug;25(8):499-503. PubMed PMID: 3320263. eng.
19. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571-90. PubMed PMID: 3588043. eng.
20. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life:

noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr.* 1986 Oct;109(4):698-707. PubMed PMID: 3761090. eng.

21. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):981-5. PubMed PMID: 12920638. eng.

22. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem.* 2003 Jul;49(7):1223-5. PubMed PMID: 12816933. eng.

23. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005 Aug;51(8):1420-31. PubMed PMID: 15961546. eng.

24. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation = a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3763-70. PubMed PMID: 16236805. eng.

25. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 1):1206-7. PubMed PMID: 10926911. eng.

26. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. *J Clin Invest.* 1949 Sep;28(5 Pt. 2):1144-62. PubMed PMID: 18139292. eng.

27. Delgado MM, Rohatgi R, Khan S, Holzman IR, Satlin LM. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical-molecular correlates. *Pediatr Nephrol.* 2003 Aug;18(8):759-67. PubMed PMID: 12811646. eng.

28. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):e1186-92. PubMed PMID: 20368313. eng.

29. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976 Aug;58(2):259-63. PubMed PMID: 951142. eng.
30. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics*. 1999 Apr;103(4):e49. PubMed PMID: 10103341. eng.
31. Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard JP. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Pediatr Res*. 1998 Nov;44(5):639-41. PubMed PMID: 9803443. eng.
32. Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 2. Urea and creatinine excretion. *Arch Dis Child*. 1992 Oct;67(10 Spec No):1146-53. PubMed PMID: 1444547. Pubmed Central PMCID: PMC1590444. eng.
33. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2002 Nov;17(11):903-7. PubMed PMID: 12432431. eng.
34. Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, Erwin P, Simon SD, Wilson N. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jul;19(7):780-4. PubMed PMID: 15071771. eng.
35. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation = a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan;24(1):67-76. PubMed PMID: 18846389. eng.
36. van der Heijden AJ, Grose WF, Ambagtsheer JJ, Provoost AP, Wolff ED, Sauer PJ. Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational and postnatal age. *Eur J Pediatr*. 1988 Oct;148(1):24-8. PubMed PMID: 3197730. eng.
37. Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr*. 1978 May;92(5):705-12. PubMed PMID: 641617. eng.
38. Padovani EM, Pistolesi C, Fanos V, Messori A, Martini N. Pharmacokinetics of amikacin in neonates. *Dev Pharmacol Ther*. 1993;20(3-4):167-73. PubMed PMID: 7828449. eng.
39. Montini G, Cosmo L, Amici G, Mussap M, Zacchello G. Plasma cystatin C values and inulin clearances in premature neonates. *Pediatr Nephrol*. 2001 May;16(5):463-5. PubMed PMID: 11405123. eng.

40. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 1999 Aug;13(6):501-5. PubMed PMID: 10452278. eng.
41. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000 Jan;82(1):71-5. PubMed PMID: 10630919. Pubmed Central PMCID: PMC1718178. eng.
42. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994 Nov;36(5):572-7. PubMed PMID: 7877873. eng.
43. van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, Sauer PJ, van der Heijden BJ, Hop WC, et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics.* 1995 Dec;96(6):1156-8. PubMed PMID: 7491242. eng.
44. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int.* 2009 Aug;76(4):445-52. PubMed PMID: 19516242. eng.
45. Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Paediatr Scand.* 1981 Mar;70(2):183-7. PubMed PMID: 7015783. eng.
46. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000 Nov;15(1-2):119-24. PubMed PMID: 11095027. eng.
47. Schreuder MF, Wilhelm AJ, Bökenkamp A, Timmermans SM, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JA. Impact of gestational age and birth weight on amikacin clearance on day 1 of life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1774-8. PubMed PMID: 19713296. Pubmed Central PMCID: PMC2774953. eng.
48. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 2004 Jan-Feb;7(1):17-25. PubMed PMID: 15255031. eng.
49. Nakamura KT, Matherne GP, McWeeny OJ, Smith BA, Robillard JE. Renal hemodynamics and functional changes during the transition from fetal to newborn life in sheep. *Pediatr Res.* 1987 Mar;21(3):229-34. PubMed PMID: 3562121. eng.

50. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):404-19. PubMed PMID: 15673288. eng.
51. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Apr;99(4):296-301. PubMed PMID: 1581274. eng.
52. Hinchliffe SA, Howard CV, Lynch MR, Sargent PH, Judd BA, van Velzen D. Renal developmental arrest in sudden infant death syndrome. *Pediatr Pathol.* 1993 1993 May-Jun;13(3):333-43. PubMed PMID: 8516228. eng.
53. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Dec;297(6):F1668-77. PubMed PMID: 19759270. Pubmed Central PMCID: PMC2801336. eng.
54. Huang HP, Tsai IJ, Lai YC, Cheng CH, Tsau YK. Early postnatal renal growth in premature infants. *Nephrology (Carlton).* 2007 Dec;12(6):572-5. PubMed PMID: 17995583. eng.
55. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009 Aug;54(2):248-61. PubMed PMID: 19339091. eng.
56. Merlet-Bénichou C. Influence of fetal environment on kidney development. *Int J Dev Biol.* 1999;43(5):453-6. PubMed PMID: 10535323. eng.
57. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jan;24(1):142-8. PubMed PMID: 18678558. eng.
58. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3422-7. PubMed PMID: 16935896. eng.
59. Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, et al. Kidney development in the first year of life in small-for-

- gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol*. 2005 Oct;35(10):991-4. PubMed PMID: 15973514. eng.
60. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003 Jun;63(6):2113-22. PubMed PMID: 12753298. eng.
61. Wlodek ME, Mibus A, Tan A, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1688-96. PubMed PMID: 17442788. eng.
62. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension*. 2003 Mar;41(3):457-62. PubMed PMID: 12623943. eng.
63. Harrison M, Langley-Evans SC. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy. *Br J Nutr*. 2009 Apr;101(7):1020-30. PubMed PMID: 18778527. Pubmed Central PMCID: PMC2665257. eng.
64. Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat*. 2009 Jul;215(1):36-51. PubMed PMID: 19175805. Pubmed Central PMCID: PMC2714637. eng.
65. Welham SJ, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression. *Physiol Genomics*. 2005 Jun;22(1):48-56. PubMed PMID: 15827236. eng.
66. Bhat PV, Manolescu DC. Role of vitamin A in determining nephron mass and possible relationship to hypertension. *J Nutr*. 2008 Aug;138(8):1407-10. PubMed PMID: 18641182. eng.
67. Lelièvre-Pégorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int*. 1998 Nov;54(5):1455-62. PubMed PMID: 9844121. eng.
68. Makrakis J, Zimanyi MA, Black MJ. Retinoic acid enhances nephron endowment in rats exposed to maternal protein restriction. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1861-7. PubMed PMID: 17849154. eng.

69. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, Muthayya S, Dwarkanath P, Iyengar A, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2007 Feb;22(2):209-14. PubMed PMID: 17093988. eng.
70. Woods LL, Rasch R. Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am J Physiol.* 1998 Nov;275(5 Pt 2):R1593-9. PubMed PMID: 9791078. eng.
71. Tufro-McReddie A, Romano LM, Harris JM, Ferder L, Gomez RA. Angiotensin II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol.* 1995 Jul;269(1 Pt 2):F110-5. PubMed PMID: 7631824. eng.
72. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med.* 1994 May;96(5):451-6. PubMed PMID: 8192177. eng.
73. Celsi G, Kistner A, Aizman R, Eklöf AC, Ceccatelli S, de Santiago A, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res.* 1998 Sep;44(3):317-22. PubMed PMID: 9727707. eng.
74. Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.* 2001 May;59(5):1663-9. PubMed PMID: 11318936. eng.
75. Kent AL, Douglas-Denton R, Shadbolt B, Dahlstrom JE, Maxwell LE, Koina ME, et al. Indomethacin, ibuprofen and gentamicin administered during late stages of glomerulogenesis do not reduce glomerular number at 14 days of age in the neonatal rat. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jun;24(6):1143-9. PubMed PMID: 19238454. Epub 2009/02/25. eng.
76. Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM, Daniel L, Tsimaratos M, Oliver C, et al. Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 Dec;293(6):F1944-9. PubMed PMID: 17898037. eng.
77. Boubred F, Daniel L, Buffat C, Feuerstein JM, Tsimaratos M, Oliver C, et al. Early postnatal overfeeding induces early chronic renal dysfunction in adult male rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Oct;297(4):F943-51. PubMed PMID: 19656908. eng.

78. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, Loos RJ, Fagard R, de Leeuw PW, et al. Birth weight and creatinine clearance in young adult twins: influence of genetic, prenatal, and maternal factors. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Aug;16(8):2471-6. PubMed PMID: 15944342. eng.
79. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992 Feb;232(2):194-201. PubMed PMID: 1546799. eng.
80. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):770-3. PubMed PMID: 10916101. eng.
81. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003 Jan;348(2):101-8. PubMed PMID: 12519920. eng.
82. Weaver LT. Rapid growth in infancy: balancing the interests of the child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Oct;43(4):428-32. PubMed PMID: 17033515. eng.
83. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(4):671-8. PubMed PMID: 16395270. eng.
84. Geelhoed JJ, Verburg BO, Nauta J, Lequin M, Hofman A, Moll HA, et al. Tracking and determinants of kidney size from fetal life until the age of 2 years: the Generation R Study. *Am J Kidney Dis*. 2009 Feb;53(2):248-58. PubMed PMID: 18848377. eng.
85. Abdi R, Slakey D, Kittur D, Burdick J, Racusen L. Baseline glomerular size as a predictor of function in human renal transplantation. *Transplantation*. 1998 Aug;66(3):329-33. PubMed PMID: 9721801. eng.
86. Abdi R, Dong VM, Rubel JR, Kittur D, Marshall F, Racusen LC. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):42-4. PubMed PMID: 12796640. eng.
87. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;21(6):898-910. PubMed PMID: 20150537. eng.

88. Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, Douglas-Denton R, Bertram JF. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):104-10. PubMed PMID: 16723986. eng.
89. Lemley KV. A basis for accelerated progression of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Kidney Int Suppl.* 2003 Feb(83):S38-42. PubMed PMID: 12864873. eng.
90. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Jan;20(1):7-15. PubMed PMID: 21099687. eng.
91. McNamara BJ, Diouf B, Hughson MD, Douglas-Denton RN, Hoy WE, Bertram JF. Renal pathology, glomerular number and volume in a West African urban community. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Aug;23(8):2576-85. PubMed PMID: 18308771. Pubmed Central PMCID: PMC2727292. eng.
92. Konje JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond).* 1996 Aug;91(2):169-75. PubMed PMID: 8795440. eng.
93. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children = distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):731-40. PubMed PMID: 16014050. eng.
94. van Venrooij NA, Junewick JJ, Gelfand SL, Davis AT, Crumb TL, Bunchman TE. Sonographic assessment of renal size and growth in premature infants. *Pediatr Radiol.* 2010 Sep;40(9):1505-8. PubMed PMID: 20217065. eng.
95. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol.* 2008 Aug;23(8):1309-15. PubMed PMID: 18491148. eng.
96. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986 May;1(8489):1077-81. PubMed PMID: 2871345. eng.
97. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest.* 1995 Jul;25(7):457-63. PubMed PMID: 7556362. eng.

98. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996 Dec;94(12):3246-50. PubMed PMID: 8989136. eng.
99. Hales CN, Ozanne SE. For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia*. 2003 Jul;46(7):1013-9. PubMed PMID: 12827239. eng.
100. Harvey N, Cooper C. The developmental origins of osteoporotic fracture. *J Br Menopause Soc*. 2004 Mar;10(1):14-5, 29. PubMed PMID: 15107206. eng.
101. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int*. 1999 Sep;56(3):1072-7. PubMed PMID: 10469376. eng.
102. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000 May;160(10):1472-6. PubMed PMID: 10826460. eng.
103. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jan;53(1):25-31. PubMed PMID: 8540774. eng.
104. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993 Dec;307(6918):1519-24. PubMed PMID: 8274920. Pubmed Central PMCID: PMC1679586. eng.
105. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Feb;58(2):114-5. PubMed PMID: 14729887. Pubmed Central PMCID: PMC1732687. eng.
106. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 1977 Jun;31(2):91-5. PubMed PMID: 884401. Pubmed Central PMCID: PMC479002. eng.
107. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):678-83. PubMed PMID: 11511582. eng.
108. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005 Apr;85(2):571-633. PubMed PMID: 15788706. eng.

109. Forsén TJ, Eriksson JG, Osmond C, Barker DJ. The infant growth of boys who later develop coronary heart disease. *Ann Med.* 2004;36(5):389-92. PubMed PMID: 15478313. eng.
110. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999 Feb;318(7181):427-31. PubMed PMID: 9974455. Pubmed Central PMCID: PMC27731. eng.
111. Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Jan;296(1):F1-9. PubMed PMID: 18653482. eng.
112. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988 Oct;1(4 Pt 1):335-47. PubMed PMID: 3063284. eng.
113. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatr Res.* 1991 Nov;30(5):450-6. PubMed PMID: 1754301. eng.
114. Langlely-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions. *Comp Biochem Physiol A Physiol.* 1996 Aug;114(4):327-33. PubMed PMID: 8759281. eng.
115. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* 2001 Jan;59(1):238-45. PubMed PMID: 11135076. eng.
116. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001 Apr;49(4):460-7. PubMed PMID: 11264427. eng.
117. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis.* 2001 May;37(5):915-20. PubMed PMID: 11325672. eng.
118. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney - a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit.* 2001 Oct;6(5):263-7. PubMed PMID: 12055422. eng.

119. Bhatena DB, Julian BA, McMorrow RG, Baehler RW. Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans. *Am J Kidney Dis.* 1985 May;5(5):226-32. PubMed PMID: 4003392. eng.
120. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van de Waal HA, Van Wijk JA. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health.* 2008 Jun;44(6):363-8. PubMed PMID: 18476930. eng.
121. Kett MM, Bertram JF. Nephron endowment and blood pressure: what do we really know? *Curr Hypertens Rep.* 2004 Apr;6(2):133-9. PubMed PMID: 15010018. eng.
122. Flanigan WJ, Burns RO, Takacs FJ, Merrill JP. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins, and allograft recipients. *Am J Surg.* 1968 Nov;116(5):788-94. PubMed PMID: 4879512. eng.
123. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int.* 1995 Sep;48(3):814-9. PubMed PMID: 7474669. eng.
124. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009 Jan;360(5):459-69. PubMed PMID: 19179315. eng.
125. Rogers NM, Lawton PD, Jose MD. Indigenous Australians and living kidney donation. *N Engl J Med.* 2009 Oct;361(15):1513-6. PubMed PMID: 19812415. eng.
126. Moritz KM, Wintour EM, Dodic M. Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension.* 2002 Jun;39(6):1071-6. PubMed PMID: 12052844. eng.
127. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension after neonatal uninephrectomy in rats precedes glomerular damage. *Hypertension.* 2001 Sep;38(3):337-42. PubMed PMID: 11566901. eng.
128. Singh RR, Denton KM, Bertram JF, Jefferies AJ, Head GA, Lombardo P, et al. Development of cardiovascular disease due to renal insufficiency in male sheep following fetal unilateral nephrectomy. *J Hypertens.* 2009 Feb;27(2):386-96. PubMed PMID: 19155792. eng.

129. Nyengaard JR. Number and dimensions of rat glomerular capillaries in normal development and after nephrectomy. *Kidney Int.* 1993 May;43(5):1049-57. PubMed PMID: 8510382. eng.
130. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, Franchi B, Talamini G, Guidi G, et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr.* 2010 Aug;99(8):1192-8. PubMed PMID: 20337778. eng.
131. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2005 May;20(5):579-84. PubMed PMID: 15782301. eng.
132. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzień A, Jagła M, Zasada M, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jul;26(7):1095-103. PubMed PMID: 21461881. Pubmed Central PMCID: PMC3098355. eng.
133. Franco MC, Nishida SK, Sesso R. GFR estimated from cystatin C versus creatinine in children born small for gestational age. *Am J Kidney Dis.* 2008 Jun;51(6):925-32. PubMed PMID: 18455848. eng.
134. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, Dekker FW, Nauta J, de Rijke YB, et al. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. *Am J Kidney Dis.* 2007 Oct;50(4):542-51. PubMed PMID: 17900453. eng.
135. Jones SE, Bilous RW, Flyvbjerg A, Marshall SM. Intra-uterine environment influences glomerular number and the acute renal adaptation to experimental diabetes. *Diabetologia.* 2001 Jun;44(6):721-8. PubMed PMID: 11440365. eng.
136. Jones SE, White KE, Flyvbjerg A, Marshall SM. The effect of intrauterine environment and low glomerular number on the histological changes in diabetic glomerulosclerosis. *Diabetologia.* 2006 Jan;49(1):191-9. PubMed PMID: 16365725. eng.
137. Plank C, Ostreicher I, Hartner A, Marek I, Struwe FG, Amann K, et al. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(11):1974-82. PubMed PMID: 17051140. eng.

138. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Birth weight and renal disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1998 Oct;148(7):650-6. PubMed PMID: 9778171. eng.
139. Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Boelskifte S, Brenner BM, Parving HH. Short stature and diabetic nephropathy. *BMJ*. 1995 Feb;310(6975):296-7. PubMed PMID: 7866171. Pubmed Central PMCID: PMC2548694. eng.
140. Sandeman DD, Shore AC, Tooke JE. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med*. 1992 Sep;327(11):760-4. PubMed PMID: 1501652. eng.
141. Duncan RC, Bass PS, Garrett PJ, Dathan JR. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(7):875. PubMed PMID: 7970135. eng.
142. Garrett PJ, Bass PS, Sandeman DD. Barker, Brenner, and babies--early environment and renal disease in adulthood. *J Pathol*. 1994 Aug;173(4):299-300. PubMed PMID: 7965388. eng.
143. Na YW, Yang HJ, Choi JH, Yoo KH, Hong YS, Lee JW, et al. Effect of intrauterine growth retardation on the progression of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 2002 2002 Sep-Dec;22(5-6):463-7. PubMed PMID: 12381944. eng.
144. Zidar N, Cavić MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron*. 1998;79(1):28-32. PubMed PMID: 9609458. eng.
145. Zidar N, Cör A, Premru Srsen T, Stajer D. Is there an association between glomerular density and birth weight in healthy humans. *Nephron*. 1998 Sep;80(1):97-8. PubMed PMID: 9730719. eng.
146. Zidar N, Avgustin Cavić M, Kenda RB, Ferluga D. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1320-3. PubMed PMID: 9767550. eng.
147. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JA. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1615-20. PubMed PMID: 18065792. eng.

148. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):151-7. PubMed PMID: 18057216. Pubmed Central PMCID: PMC2391041. eng.
149. Hoy WE, Wang Z, VanBuynder P, Baker PR, Mathews JD. The natural history of renal disease in Australian Aborigines. Part 1. Changes in albuminuria and glomerular filtration rate over time. *Kidney Int*. 2001 Jul;60(1):243-8. PubMed PMID: 11422757. eng.
150. Hoy WE, Mathews JD, McCredie DA, Pugsley DJ, Hayhurst BG, Rees M, et al. The multidimensional nature of renal disease: rates and associations of albuminuria in an Australian Aboriginal community. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1296-304. PubMed PMID: 9767547. eng.
151. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, Gale CR. Associations of microalbuminuria with intra-uterine growth retardation. *Nephron*. 2001 Nov;89(3):309-14. PubMed PMID: 11598395. eng.
152. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):189-94. PubMed PMID: 15548563. eng.
153. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*. 1983 Mar;37(3):478-94. PubMed PMID: 6829490. eng.
154. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta*. 2008 Oct;396(1-2):49-55. PubMed PMID: 18621041. eng.
155. Herin P, Zetterström R. Studies in renal response to various protein intakes in preterm infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987 May;76(3):447-52. PubMed PMID: 3604662. eng.
156. Liebig, J. Kreatin und Kreatinin, bestandthelie des harns der menschen. *J Prakt Chem*. 1847;40:4.
157. Horbaczewski, J. Neue Synthese des Kreatins. *Weiner Med Jahrbucher*. 1885;31.

158. Jaffé, M. Ueber den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem.* 1886;10:9.
159. Folin, O. On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissues. *J Biol Chem.* 1914;17:6.
160. Osberg IM, Hammond KB. A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffé method for serum creatinine. *Clin Chem.* 1978 Jul;24(7):1196-7. PubMed PMID: 657504. eng.
161. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol.* 1985 Nov;84(5):659-64. PubMed PMID: 4061391. eng.
162. Apple F, Bandt C, Prosch A, Erlandson G, Holmstrom V, Scholen J, et al. Creatinine clearance: enzymatic vs Jaffé determinations of creatinine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1986 Feb;32(2):388-90. PubMed PMID: 3943207. eng.
163. Smith CH, Landt M, Steelman M, Ladenson JH. The Kodak Ektachem 400 Analyzer evaluated for automated enzymic determination of plasma creatinine. *Clin Chem.* 1983 Jul;29(7):1422-5. PubMed PMID: 6861349. eng.
164. Toffaletti J, Blosser N, Hall T, Smith S, Tompkins D. An automated dry-slide enzymatic method evaluated for measurement of creatinine in serum. *Clin Chem.* 1983 Apr;29(4):684-7. PubMed PMID: 6831698. eng.
165. Lindbäck B, Bergman A. A new commercial method for the enzymatic determination of creatinine in serum and urine evaluated: comparison with a kinetic Jaffé method and isotope dilution-mass spectrometry. *Clin Chem.* 1989 May;35(5):835-7. PubMed PMID: 2541950. eng.
166. Schwartz GJ, Kwong T, Erway B, Warady B, Sokoll L, Hellerstein S, et al. Validation of creatinine assays utilizing HPLC and IDMS traceable standards in sera of children. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jan;24(1):113-9. PubMed PMID: 18769945. Pubmed Central PMCID: PMC2788619. eng.
167. Bennett LN, Jandreski MA, Myers TF, Kahn SE, Hurley RM. A comparison of two common clinical methods with high-pressure liquid chromatography for the measurement of creatinine concentrations in neonates. *Pediatr Nephrol.* 1991 Jul;5(4):379-82. PubMed PMID: 1911107. eng.

168. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):5-18. PubMed PMID: 16332993. eng.
169. Kubasik NP, Lisuzzo CW, Same DG, Sine HE, D'Souza JP. Multilayered film analysis: evaluation of ammonia and creatinine slides. *Clin Biochem*. 1984 Feb;17(1):15-8. PubMed PMID: 6705184. eng.
170. Rosano TG, Brown HH. Analytical and biological variability of serum creatinine and creatinine clearance: implications for clinical interpretation. *Clin Chem*. 1982 Nov;28(11):2330-1. PubMed PMID: 7127791. eng.
171. Brøchner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. *Dan Med Bull*. 1978 Oct;25(5):181-202. PubMed PMID: 100271. eng.
172. Wibell L, Björzell-Ostling E. Endogenous creatinine clearance in apparently healthy individuals as determined by 24 hour ambulatory urine collection. *Ups J Med Sci*. 1973;78(1):43-7. PubMed PMID: 4702329. eng.
173. Brøchner-Mortensen J, Rödbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 1976 Jan;36(1):35-43. PubMed PMID: 1257694. eng.
174. Feld LG, Langford DJ, Schwartz GJ. The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the measurement of plasma creatinine. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984 Mar;23(3):154-6. PubMed PMID: 6697621. eng.
175. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991 May;37(5):695-700. PubMed PMID: 2032322. eng.
176. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest*. 1935 Jul;14(4):403-10. PubMed PMID: 16694314. Pubmed Central PMCID: PMC424695. eng.
177. Springate JE, Fildes RD, Feld LG. Assessment of renal function in newborn infants. *Pediatr Rev*. 1987 Aug;9(2):51-6. PubMed PMID: 3332362. eng.
178. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):927-34. PubMed PMID: 20012996. eng.

179. Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child*. 1982 Feb;57(2):123-6. PubMed PMID: 7065707. Pubmed Central PMCID: PMC1627513. eng.
180. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2107-13. PubMed PMID: 20505955. Pubmed Central PMCID: PMC2923720. eng.
181. Auron A, Mhanna MJ. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. *J Perinatol*. 2006 Dec;26(12):755-60. PubMed PMID: 17036033. eng.
182. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jul;21(7):931-8. PubMed PMID: 16773403. eng.
183. Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A. A gestation- and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2008 Mar;28(3):226-9. PubMed PMID: 18288122. eng.
184. Iacobelli S, Bonsante F, Ferdinus C, Labenne M, Gouyon JB. Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age <32 weeks. *J Perinatol*. 2009 Mar;29(3):232-6. PubMed PMID: 19078973. eng.
185. Manzke H, Spreter von Kreudenstein P, Dörner K, Kruse K. Quantitative measurements of the urinary excretion of creatinine, uric acid, hypoxanthine and xanthine, uracil, cyclic AMP, and cyclic GMP in healthy newborn infants. *Eur J Pediatr*. 1980 Mar;133(2):157-61. PubMed PMID: 6244960. eng.
186. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol*. 1999;16(6):287-95. PubMed PMID: 10586982. eng.
187. Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(2):217-20. PubMed PMID: 21484036. Pubmed Central PMCID: 3061410. Epub 2011/04/13. eng.
188. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1961 May;107:170-2. PubMed PMID: 13693957. eng.

189. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Apr;120(2):631-6. PubMed PMID: 6203523. eng.
190. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41(5-6):467-550. PubMed PMID: 15603510. eng.
191. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S20-7. PubMed PMID: 1284235. eng.
192. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein = amino acid sequence and presence in the adenohipophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 May;79(9):3024-7. PubMed PMID: 6283552. Pubmed Central PMCID: PMC346341. eng.
193. Saitoh E, Sabatini LM, Eddy RL, Shows TB, Azen EA, Isemura S, et al. The human cystatin C gene (CST3) is a member of the cystatin gene family which is localized on chromosome 20. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Aug;162(3):1324-31. PubMed PMID: 2764935. eng.
194. Olafsson I. The human cystatin C gene promoter: functional analysis and identification of heterogeneous mRNA. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995 Nov;55(7):597-607. PubMed PMID: 8633184. eng.
195. Thakkar H, Lowe PA, Price CP, Newman DJ. Measurement of the kinetics of protein uptake by proximal tubular cells using an optical biosensor. *Kidney Int.* 1998 Oct;54(4):1197-205. PubMed PMID: 9767535. eng.
196. Thielemans N, Lauwerys R, Bernard A. Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. *Nephron.* 1994;66(4):453-8. PubMed PMID: 8015651. eng.
197. Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology.* 1995 Jun;26(6):559-64. PubMed PMID: 7665147. eng.
198. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999 Apr;37(4):389-95. PubMed PMID: 10369108. eng.

199. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem.* 1986 Aug;261(24):11282-9. PubMed PMID: 3488317. eng.
200. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002 Mar;39(Pt 2):89-104. PubMed PMID: 11928770. eng.
201. Bökenkamp A, Ozden N, Dieterich C, Schumann G, Ehrich JH, Brodehl J. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol.* 1999 Dec;52(6):371-6. PubMed PMID: 10604645. eng.
202. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):28-32. PubMed PMID: 15667607. eng.
203. Sambasivan AS, Lepage N, Filler G. Cystatin C inpatient variability in children with chronic kidney disease is less than serum creatinine. *Clin Chem.* 2005 Nov;51(11):2215-6. PubMed PMID: 16244312. eng.
204. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta.* 2000 Jan;291(1):89-95. PubMed PMID: 10612720. eng.
205. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985 Apr;45(2):97-101. PubMed PMID: 3923607. eng.
206. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503. PubMed PMID: 3911736. eng.
207. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001 Jul;61(4):333-5. PubMed PMID: 11465348. eng.
208. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem.* 1999 Oct;45(10):1866-8. PubMed PMID: 10508138. eng.

209. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001 Nov;47(11):2055-9. PubMed PMID: 11673383. eng.
210. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta*. 2002 Jun;320(1-2):133-4. PubMed PMID: 11983211. eng.
211. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*. 2000 Oct;300(1-2):83-95. PubMed PMID: 10958865. eng.
212. Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1123-6. PubMed PMID: 12089191. eng.
213. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):235-8. PubMed PMID: 16240157. eng.
214. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem*. 2003 Apr;49(4):680-1. PubMed PMID: 12651831. eng.
215. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1944-7. PubMed PMID: 12675875. eng.
216. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*. 2003 Dec;338(1-2):87-90. PubMed PMID: 14637271. eng.
217. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003 Sep;49(9):1558-9. PubMed PMID: 12928251. eng.
218. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998 Dec;44(12):2556-7. PubMed PMID: 9836733. eng.
219. Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of

- melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 1997 Oct;3(10):1815-22. PubMed PMID: 9815568. eng.
220. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1998 Jul;44(7):1535-9. PubMed PMID: 9665434. eng.
221. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999 Dec;59(8):587-92. PubMed PMID: 10691049. eng.
222. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999 Feb;59(1):1-8. PubMed PMID: 10206092. eng.
223. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979 Nov;39(7):619-26. PubMed PMID: 119302. eng.
224. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta.* 2002 Sep;323(1-2):121-8. PubMed PMID: 12135813. eng.
225. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detecting decreased GFR. *Pediatr Nephrol.* 2004 May;19(5):521-5. PubMed PMID: 15015062. eng.
226. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem.* 2004 Mar;41(Pt 2):111-8. PubMed PMID: 15025800. eng.
227. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994 Oct;40(10):1921-6. PubMed PMID: 7923773. eng.
228. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997 Jun;43(6 Pt 1):1016-22. PubMed PMID: 9191555. eng.

229. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*. 1998 Nov;36(11):859-65. PubMed PMID: 9877092. eng.
230. Priem F, Althaus H, Jung K, Sinha P. Beta-trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2001 Dec;47(12):2181. PubMed PMID: 11719491. eng.
231. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function = a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):221-6. PubMed PMID: 12148093. eng.
232. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995 Jan;47(1):312-8. PubMed PMID: 7731163. eng.
233. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med*. 1998 Jun;36(6):393-7. PubMed PMID: 9711428. eng.
234. Treiber M, Pecovnik-Balon B, Gorenjak M. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118 Suppl 2:66-70. PubMed PMID: 16817048. eng.
235. Bahar A, Yilmaz Y, Unver S, Gocmen I, Karademir F. Reference values of umbilical cord and third-day cystatin C levels for determining glomerular filtration rates in newborns. *J Int Med Res*. 2003 May-Jun;31(3):231-5. PubMed PMID: 12870377. eng.
236. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Suppl*. 1994 Nov;47:S20-1. PubMed PMID: 7869665. eng.
237. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron*. 2002 Sep;92(1):224-6. PubMed PMID: 12187109. eng.
238. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta*. 2000 Jul;297(1-2):55-66. PubMed PMID: 10841908. eng.

239. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007 Mar;40(5-6):383-91. PubMed PMID: 17316593. eng.
240. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol.* 2009 May;24(5):929-41. PubMed PMID: 18839216. eng.
241. Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Nabeta Y, et al. Reference serum cystatin C levels in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Oct;14(5):453-6. PubMed PMID: 20607579. eng.
242. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 1999 Aug;13(6):506-9. PubMed PMID: 10452279. eng.
243. Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child.* 2000 Jun;82(6):499-502. PubMed PMID: 10833189. Pubmed Central PMCID: PMC1718364. eng.
244. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem.* 2002 May;48(5):729-36. PubMed PMID: 11978599. eng.
245. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2312-5. PubMed PMID: 12771788. eng.
246. Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseyde JF, Monnens LA, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem.* 2003 Jan;40(Pt 1):60-4. PubMed PMID: 12542911. eng.
247. Martini S, Prévot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1052-7. PubMed PMID: 14599069. eng.

248. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol.* 1998 Apr;49(4):221-5. PubMed PMID: 9582551. eng.
249. Corrao AM, Lisi G, Di Pasqua G, Guizzardi M, Marino N, Ballone E, et al. Serum cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular filtration rate in children with urinary tract malformations. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):303-9. PubMed PMID: 16406933. eng.
250. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 Mar;11(3):344-9. PubMed PMID: 15719405. eng.
251. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem.* 1998 Jun;44(6 Pt 1):1334-8. PubMed PMID: 9625061. eng.
252. Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkai Y, et al. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children : relationship to body length. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Dec;13(6):585-8. PubMed PMID: 19629624. eng.
253. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006 Aug;48(2):221-30. PubMed PMID: 16860187. eng.
254. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006 Sep;21(9):1299-306. PubMed PMID: 16794818. eng.
255. Andersen TB, Jødal L, Boegsted M, Erlandsen EJ, Morsing A, Frøkiær J, et al. GFR prediction from cystatin C and creatinine in children : effect of including body cell mass. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan;59(1):50-7. PubMed PMID: 22037490. eng.
256. Sharma AP, Yasin A, Garg AX, Filler G. Diagnostic accuracy of cystatin C-based eGFR equations at different GFR levels in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1599-608. PubMed PMID: 21700821. eng.

257. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000 Nov;15(1-2):105-8. PubMed PMID: 11095024. eng.
258. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998 Feb;12(2):125-9. PubMed PMID: 9543370. eng.
259. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1077-8. PubMed PMID: 9191564. eng.
260. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Sep;39(9):850-7. PubMed PMID: 11601685. eng.
261. Bökenkamp A, Dieterich C, Schumann G. Pediatric reference values for cystatin C revisited. *Pediatr Nephrol*. 1999 May;13(4):367-8. PubMed PMID: 10454794. eng.
262. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem*. 1999 Oct;45(10):1856-8. PubMed PMID: 10508134. eng.
263. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol*. 2002 Feb;17(2):104-6. PubMed PMID: 11875672. eng.
264. Ishiguro H, Ohkubo I, Mizokami M, Titani K, Sasaki M. The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma*. 1989 Jun;8(3):303-13. PubMed PMID: 2744786. eng.
265. Plebani M, Mussap M, Bertelli L, Moggi G, Ruzzante N, Fanos V, et al. [Determination of blood cystatin C in pregnant women during labor and in their newborns]. *Pediatr Med Chir*. 1997 Sep-Oct;19(5):325-9. PubMed PMID: 9493223. ita.
266. Bökenkamp A, Franke I, Schlieber M, Düker G, Schmitt J, Buderus S, et al. Beta-trace protein--a marker of kidney function in children : "Original research communication-clinical investigation". *Clin Biochem*. 2007 Sep;40(13-14):969-75. PubMed PMID: 17588556. eng.

267. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol.* 2007 Oct;22(10):1757-61. PubMed PMID: 17668246. eng.
268. Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler G. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin Biochem.* 2011 Sep;44(13):1156-9. PubMed PMID: 21771588. eng.
269. Novo AC, Sadeck LoS, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(2):217-20. PubMed PMID: 21484036. Pubmed Central PMCID: PMC3061410. eng.
270. Kaneko K. Serum cystatin C as a possible marker to detect renal maturation. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):561-2. PubMed PMID: 19475426. eng.
271. Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):2081-3. PubMed PMID: 18536938. eng.
272. Mussap M, Fanos V, Pizzini C, Marcolongo A, Chiaffoni G, Plebani M. Predictive value of amniotic fluid cystatin C levels for the early identification of fetuses with obstructive uropathies. *BJOG.* 2002 Jul;109(7):778-83. PubMed PMID: 12135214. eng.
273. Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, Mittwalli A, Tarif N, Hammad D, et al. Serum cystatin C in pregnant women : reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):175-9. PubMed PMID: 16433158. eng.
274. Muller F, Dreux S, Audibert F, Chabaud JJ, Rousseau T, D'Hervé D, et al. Fetal serum ss2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn.* 2004 May;24(5):327-32. PubMed PMID: 15164404. eng.
275. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Mühlhaus K, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Aug;185(2):468-75. PubMed PMID: 11518911. eng.

276. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Kontara L, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, et al. Serum cystatin C in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Reprod Sci.* 2007 Jan;14(1):37-42. PubMed PMID: 17636214. eng.
277. Adolescents NHBPEPWGoHBPICa. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PubMed PMID: 15286277. eng.
278. A. Carrascosa Lezcano AFL, D, Yeste Fernandez, J. Garcia- Dihinx Villanova, A. Romo Montejo, A, Copil Copil, J Almar Mendoza SSA, M Gussinye Canadell, L Baguer Mor. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):544.
279. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 Sep;145(3):611-6. PubMed PMID: 3895872. Epub 1985/09/01. eng.
280. Hein G, Richter D, Manz F, Weitzel D, Kalhoff H. Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):616-20. PubMed PMID: 15054644. eng.
281. Chevalier RL. The moth and the aspen tree: sodium in early postnatal development. *Kidney Int.* 2001 May;59(5):1617-25. PubMed PMID: 11318932. eng.
282. Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1989 Aug;115(2):285-90. PubMed PMID: 2526866. eng.
283. van den Anker JN. Renal function in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1997 Jul;156(7):583-4. PubMed PMID: 9243249. eng.
284. Huang SH, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Feb;6(2):274-80. PubMed PMID: 20966120. Pubmed Central PMCID: PMC3052216. eng.
285. Argüelles B BJ, Hernández Sáez M. R, Tamayo G, González Bravo N y Sánchez Bayle M. Valores de referencia de urea, creatinina y aclaramiento de creatinina en niños y adolescentes. *Nefrologia.* 1994;XIV(2):5.

286. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Nov;48(11):1619-21. PubMed PMID: 21034257. eng.
287. Jedrasiak U, Grygalewicz J. [The influence of delivery and perinatal risk factors on the concentration of cystatine C in umbilical cord blood]. *Pol Merkur Lekarski*. 2007 Aug;23(134):110-5. PubMed PMID: 18044340. pol.
288. García-nieto V, Santos F Pruebas funcionales renales. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2000.
289. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal (51)Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Dec;33(12):1477-82. PubMed PMID: 16865393. eng.
290. Hricak H, Slovis TL, Callen CW, Callen PW, Romanski RN. Neonatal kidneys: sonographic anatomic correlation. *Radiology*. 1983 Jun;147(3):699-702. PubMed PMID: 6844606. eng.
291. Hoppe B, Duran I, Martin A, Kribs A, Benz-Bohm G, Michalk DV, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol*. 2002 Apr;17(4):264-8. PubMed PMID: 11956879. eng.
292. Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH, et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Nov;85(3):F207-13. PubMed PMID: 11668166. Pubmed Central PMCID: PMC1721318. eng.
293. Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, Iranpour R, Adibi A. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 Mar;21(2):284-9. PubMed PMID: 20228514. eng.
294. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest*. 1991 Jun;64(6):777-84. PubMed PMID: 2046329. eng.
295. Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life--a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol*. 2007 Aug;22(8):1143-50. PubMed PMID: 17401585. eng.

296. Konje JC, Okaro CI, Bell SC, de Chazal R, Taylor DJ. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Jul;10(1):22-6. PubMed PMID: 9263419. eng.
297. Kent AL, Jyoti R, Robertson C, Gonsalves L, Meskell S, Shadbolt B, et al. Does extreme prematurity affect kidney volume at term corrected age? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 May;22(5):435-8. PubMed PMID: 19530002. eng.
298. Zaffanello M, Antonucci R, Cuzzolin L, Cataldi L, Fanos V. Early diagnosis of acute kidney injury with urinary biomarkers in the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:62-6. PubMed PMID: 19718591. eng.
299. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1285-96. PubMed PMID: 17487471. eng.
300. Gordjani N, Burghard R, Müller D, Mathäi H, Mergehenn G, Leititis JU, et al. Urinary excretion of adenosine deaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol.* 1995 Aug;9(4):419-22. PubMed PMID: 7577399. eng.
301. Cataldi L, Mussap M, Verlatto G, Plebani M, Fanos V, Neonatology NNSGotISo. Netilmicin effect on urinary retinol binding protein (RBP) and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in preterm newborns with and without anoxia. *J Chemother.* 2002 Feb;14(1):76-83. PubMed PMID: 11892904. eng.
302. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec;172(11):1393-8. PubMed PMID: 16141440. eng.
303. Atzori L, Antonucci R, Barberini L, Griffin JL, Fanos V. Metabolomics: a new tool for the neonatologist. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:50-3. PubMed PMID: 19701858. eng.
304. Fritz GA, Riccabona M, Bohdal G, Quehenberger F. [Accuracy of renal volume assessment in children by three-dimensional sonography]. *Rofo.* 2003 Apr;175(4):540-6. PubMed PMID: 12677511. ger.
305. Colasacco C, Worthen M, Peterson B, Lamberti J, Spear R. Near-Infrared spectroscopy monitoring to predict postoperative renal insufficiency following repair of

congenital heart disease. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.
2011;2(4):4.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1 Información y consentimiento informado

8.2 ANEXO 2: Hoja de recogida de datos

9.1 ANEXO 1: Información y consentimiento informado



Hospital Universitario La Paz



HOJA DE INFORMACIÓN AL PADRE / MADRE O TUTOR

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE NEFROCALCINOSIS EN PREMATUROS
MENORES DE 1500G PESO

Promotores: Dra. Marta Cabrera, Dra. Marta Melgosa

Su médico le propone la participación de su hijo/a en un estudio destinado a conocer la incidencia, evolución y factores de riesgo asociados a la nefrocalcinosis, así como la evolución de la función del riñón en los niños prematuros.

La nefrocalcinosis es la formación anómala de cristales de calcio en el riñón que sucede tanto en personas con predisposición familiar como en niños que nacen prematuramente. Este depósito de calcio anómalo puede producir alteraciones en el funcionamiento del riñón, con descenso en la formación de la orina, así como alteraciones en la regulación de las sustancias que se deben eliminar por la misma. A lo largo de los últimos años se está investigando sobre esta afectación, analizando los posibles factores de riesgo, la evolución a largo plazo y la repercusión a nivel renal de esta afectación. Esta enfermedad sucede con mayor frecuencia en aquellos niños prematuros de muy bajo peso. La mayor parte de los niños afectados evolucionan a la resolución y desaparición de esta mineralización anómala con el paso del tiempo, pero se desconoce el daño sobre el riñón que esta enfermedad produce. El diagnóstico se realiza mediante ecografía renal.

Por otro lado se esta comenzando a relacionar el antecedente de nacer prematuro con un mayor riesgo cardiovascular para sufrir infartos e hipertensión arterial en la edad adulta, debido en parte a un desarrollo anormal del riñón.

Los objetivos del estudio son conocer la incidencia de nefrocalcinosis en nuestra población de recién nacidos menores de 1500 g al nacer, los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, la evolución a los 2 años de aquellos pacientes que la desarrollen y la posible implicación de la misma en la función renal y/o tensión arterial. Así mismo en aquellos pacientes que no desarrollen nefrocalcinosis se estudiará la evolución de la maduración del riñón, alteraciones en la función del mismo así como la posibilidad de que desarrolle hipertensión arterial a lo largo de la infancia.

Por ello el estudio que queremos realizar consiste en hacer de forma seriada unas ecografías renales a su hijo nacido prematuro mientras permanece ingresado, y repetirlas posteriormente a los 6 meses, 1 año y 2 años de vida. Así mismo realizaremos en ese momento determinaciones en sangre y orina de las sustancias que pueden influir en el depósito de calcio en el riñón, así como de marcadores de la función renal.

La técnica de ecografía renal no implica ningún riesgo añadido para su hijo, pues es una técnica inocua, que se realiza de forma rutinaria en estos pacientes. En cuanto a las determinaciones analíticas, aprovecharemos otro tipo de extracciones que se realicen a su niño/niña durante el tiempo que permanece ingresado, lo que no supondrá extracciones añadidas para su hijo. Y la cantidad a extraer sería de 2 ml aproximadamente.

La duración del estudio será durante todo el tiempo que permanezca ingresado, realizando determinaciones de forma quincenal o mensual según los casos y posterior seguimiento hasta los 2 años de edad. Dado que a todos estos niños nacidos prematuramente menores de 1500 g al nacer se les sigue de manera periódica en la Consulta de Policlínica de Neonatología hasta los 5 años, aprovecharemos esas visitas para realizar nosotros también el seguimiento evitando que tengan que venir más veces al hospital.

Si usted decide que su hijo/a no participe en el estudio, tenga la seguridad, de que ello no afectara al trato que recibirá de los profesionales de la Unidad. Usted puede decidir voluntariamente si está de acuerdo en que su hijo/a participe del estudio.

Así mismo, si decide participar en el, puede, en cualquier momento, decidir su interrupción, sin necesidad de explicaciones y sin que ello afecte para nada la relación con el médico ni con los cuidados que reciba su hijo/a.

Se codificara al participante siguiendo un código alfa numérico y toda la información proveniente de las exploraciones realizadas a su pequeño/a será confidencial, y seguirán la normativa de la ley orgánica de protección de datos LOPD 15/1999. En caso de que los resultados del estudio fuesen publicados en una revista científica, para contribuir con nuevos conocimientos al mejor cuidado de los recién nacidos, se mantendrá el compromiso de confidencialidad de los participantes.

Para cualquier información o aclaración adicional, no dude en consultar con Dra. Marta Cabrera, o Dra. Marta Melgosa.

CONSENTIMIENTO DEL PADRE / MADRE O TUTOR

Título del Proyecto de Investigación: Protocolo de estudio de nefrocalcinosis en prematuros menores de 1500 g de peso (**Dra. Cabrera, Dra. Melgosa**).

Yo (nombre y apellidos).....

En calidad de (Relación con el niño/niña)..... De (nombre del niño/niña).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Doy mi conformidad con que (nombre del niño/niña)....., participe en el estudio propuesto

Madrid ade.....de 200

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

9.2 ANEXO 2: Hoja de recogida de datos

EVOLUCION DE LA FUNCIÓN RENAL EN < 1500 GRAMOS			Etiqueta Identificativa:	ID:
FACTORES PRENATALES		PARTO		
Edad		Edad		
<input type="checkbox"/> Hª familiar litiasis:	<input type="checkbox"/>	Corticoides		
<input type="checkbox"/> ITU y/o Pat.Renal	<input type="checkbox"/>	Asfixia Perinatal		
<input type="checkbox"/> Alcohol	<input type="checkbox"/>	CIR	Raza:	
<input type="checkbox"/> Tabaco	<input type="checkbox"/>	Tipo Parto	<input type="checkbox"/> Caucasian	
MEDICACIÓN		<input type="checkbox"/> Cesárea	<input type="checkbox"/> Africana	
<input type="checkbox"/> Vitaminoterapia D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Instrumental	<input type="checkbox"/> Americana	
<input type="checkbox"/> Suplementos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Eutócico	<input type="checkbox"/> Sudameric	
<input type="checkbox"/> AINES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Múltiple	<input type="checkbox"/> Asiática	
Otro	Tall	Peso	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer	

Días de Ingreso en CIN:	Días de Ingreso totales:
-------------------------	--------------------------

PATOLOGÍAS / TRATAMIENTOS				Fecha Inicio	Días / Ciclo	Dosis Acum	Niv.Tóx. Sí No
APOYO INOTROPICO		Nº Fármacos		/ /			
HTA 1º 15 DÍAS							
ACIDOSIS 1ª SEMANA							
CANALIZACIÓN ARTERIA				/ /			
CANALIZACIÓN VENA				/ /			
DUCTUS AV <input type="checkbox"/> Ttº Quirúrgico		Indometacina		/ /			
		Ibuprofeno		/ /			
VENTILACIÓN MECÁNICA				/ /			
OXIGENOTERAPIA				/ /			
<input type="checkbox"/> DBP		Metilxantinas		/ /			
		Corticoides		/ /			
		Diuréticos vo		/ /			
COLESTASIS				/ /			
OLIGOANURIA <1ml/kg/h				/ /			
		Furosemida		/ /			
		Tiacidas		/ /			
MAX CRETININA				/ /			
SEPSIS				/ /			
Nº Episodios <input type="checkbox"/>		Aminoglucósido		/ /			<input type="checkbox"/>
		Vancomicina		/ /			<input type="checkbox"/>
		Amikacina		/ /			<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
NUTRICIÓN							
NUTRICIÓN PARENTERAL				/ /			
LECHE MATERNA				/ /			
LECHE ARTIFICIAL:				/ /			
				/ /			
SUPLEMENTOS:		EOPROTÍN		/ /			
		ENFALAC		/ /			
OTRO:				/ /			
SUPLEMENTO CALCIO				/ /			
SUPLEMENTO FÓSFORO				/ /			
VITAMINA D				/ /			<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
POLIVITAMÍNICO				/ /			<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>

Determinaciones / Analíticas														
Semanas \pm 5d	2			34			T/A			Semanas \pm 5d	2	34	T/A	
Fecha	/ /			/ /			/ /			Cistatina C				
Peso (g)										Filtrado Cistatina				
Talla (cm)										Diuresis (ml/d)				
TA (S D M)										Oxalato orina				
Hipotensores	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		Citrato orina				
Acidosis	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		Proteínas orina				
Aporte CO ₃ H ₂										α_1 μ albumin orina				
Creatin s / o										β_2 μ globulina orina				
Na s / o										D R A S	Leucocitos			
K s / o											Proteínas			
Mg s / o											Glucosa			
Cl s / o											Hematíes			
P s / o											pH			
Úrico s / o										Densidad				
Osmolarid s / o										Horas ayuno				
Ca s / o														
Ca iónico														
Vit D 25 / 1-25														
PTH														

Descripción ecográfica				Nota: Grado de Nefrocalcinosis
Semanas \pm 5d	2	34	T/A	
Fecha	/ /	/ /	/ /	
R Nefrocalcinosis				
R Tamaño (cm)				
D Aumento Ecog	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Ectasia (cm)				
R Nefrocalcinosis				
R Tamaño (cm)				
I Aumento Ecog	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I Ectasia (cm)				
Otros:				

Comentarios

