

Albuminuria, Hipertensión y Volúmenes Renales Reducidos en Adolescentes Nacidos Extremadamente Prematuros

Keia R. Sanderson, Emily Chang, Erica Bjornstad, Susan L. Hogan, Yichun Hu,

David Askenazi, Rebecca C. Fry y T. Michael O'Shea

Fundamento: El nacimiento prematuro está asociado con número disminuido de nefronas y riesgo aumentado para enfermedad renal crónica (ERC). Para informar sobre el desarrollo de guías para el seguimiento renal de niños nacidos PT, llevamos a cabo un estudio de niños nacidos EPT con el objeto de caracterizar la prevalencia y predictores de micro albuminuria, presión sanguínea elevada, y/o volumen renal anormal en la adolescencia.

Métodos: Los participantes en el estudio (n=42) nacieron <28 semanas de EG y se enrolaron al nacer en el estudio ELGAN (**Extremely Low Gestational Age Newborns**). Cuando los participantes tuvieron 15 años de edad, obtuvimos dos mediciones de presión sanguínea manual, una medición en el lugar de micro albúmina en orina, y mediciones ecográficas de longitud y volumen renal.

Resultados: De los 42 participantes, 60% fueron varones, 52% caucásicos (18% hispanos) y 43% Afro-Americanos. Su edad media fue 15 años (RIQ 15-15,3). En 33.3% de la cohorte la presión sanguínea estuvo elevada (>120/80 mmHg). Hubo micro albuminuria en 11,9% de la cohorte, y el volumen renal <10° percentilo estuvo presente en 14%. Veintiuno (50%) tuvieron al menos una anormalidad renal (micro albuminuria, presión sanguínea elevada, y/o hipoplasia renal); estos individuos tuvieron mayor probabilidad de haber experimentado hipotensión neonatal (55% vs. 17% entre aquellos sin anormalidad renal p=0.02).

Conclusiones: La mitad de los adolescentes en este subgrupo de la cohorte ELGAN tuvieron al menos un factor de riesgo para enfermedad renal (volumen renal reducido, micro albuminuria y/o presiones sanguíneas elevadas) a los 15 años de edad. Este estudio sugiere la importancia de monitorear la evolución renal en niños EPT, especialmente aquellos con historia de hipotensión neonatal.

Palabras claves: enfermedad renal crónica, pediatría, proteinuria, hipotensión, reducción de volumen renal, ultrasonido renal, nacimiento PT, nacimiento extremadamente prematuro.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene una tasa de mortalidad 1000 veces superior comparada con población de igual edad sin ERC, pero la instalación inicial de ERC es asintomática, demorando el diagnóstico en pacientes pediátricos (1). La demora en el reconocimiento temprano de ERC está asociada con enfermedad de progresión más rápida y mortalidad más temprana entre pacientes con Enfermedad Renal en Estadio Final (EREF) (2, 3).

El nacimiento PT, que da cuenta del 10% de todos los nacimientos en EE.UU., está asociado con casi el doble de riesgo de ERC (4-7). Harer et al. demostraron que cerca de un cuarto de los infantes MBPN tienen evidencia de disfunción renal durante la infancia temprana y South et al. encontraron que los adolescentes con historia de prematuridad tienen presiones sanguíneas más elevadas y función renal disminuida comparados con adolescentes nacidos a término (8, 9). La nefrogénesis incompleta y la pobre dotación de nefronas resultante llevan a proteinuria, hipertensión, inflamación nefrotóxica, remodelación tisular, y fibrosis renal túbulo-intersticial (8-12). Sin embargo, no todas las personas nacidas con número reducido de nefronas (ej. riñón único) desarrollan ERC sugiriendo que factores de riesgo adicionales durante el período crítico de maduración de nefrona y crecimiento postnatal contribuirían a progresiva pérdida de la función renal (10, 13-15).

Pese al riesgo aumentado de ERC entre individuos nacidos PT, no se han establecido guías basadas en la evidencia para el seguimiento del riñón de PT después del egreso de UCIN. Tales guías podrían permitir diagnóstico más temprano y aplicación de terapias que demoren la progresión a EREF (16, 17).

Para informar el desarrollo de guías para el seguimiento del riñón de individuos nacidos EPT, evaluamos los resultados renales en una muestra de adolescentes de 15 años nacidos EPT (antes del tercer trimestre) (18). Nuestros objetivos fueron evaluar, a los 15 años de edad, la prevalencia de marcadores de evidencia temprana de enfermedad renal (micro albuminuria, hipertensión, y volumen renal disminuido) y la asociación entre predictores perinatales.

MÉTODOS

Este es un estudio de cohorte prospectivo aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (UNC-CH)

Participantes del estudio ELGAN

Los participantes del estudio fueron un subgrupo de individuos (n=42) enrolados en el estudio ELGAN. El estudio ELGAN es un estudio prospectivo observacional multicéntrico de infantes nacidos antes de las 28 sem EG entre Abril 2002 y Agosto 2004. Los infantes fueron enrolados al nacer en 14 hospitales de 5 estados. Los detalles de la población, aprobación de los comités de revisión, consentimiento, y métodos han sido descritos previamente (18).

Para el estudio actual, enrolamos consecutivamente 42 participantes del estudio ELGAN alrededor del momento de sus 15 años en un solo sitio (Universidad de Carolina del Norte- Chapel Hill). Las visitas del estudio se completaron entre Septiembre 1, 2017 y Abril 31 2019. Fueron evaluados un total de 53 participantes del estudio ELGAN a los 10 años de edad en la UNC-CH y fueron elegidos para el estudio actual; 42 (79%) fueron enrolados. Once potenciales participantes no fueron enrolados debido a falta de transporte al sitio del estudio y/o conflictos de agenda. Ninguno de los participantes tenía criterios para exclusión, que incluían embarazo o fiebre.

La **Figura 1** muestra la línea de tiempo de la recolección de datos desde el estudio ELGAN original y para la visita para el estudio renal.

Características al nacer en el estudio ELGAN, 2002-2004

Las características seleccionadas del período neonatal fueron extraídas de la base de datos ELGAN originalmente recolectadas durante el curso en UCIN de cada participante desde 2002 a 2004. Las características neonatales evaluadas en el estudio actual fueron seleccionadas en base a estudios anteriores indicando una relación entre estas características neonatales y nefrotoxicidad o IRA y ERC (15, 19, 20). Las siguientes fueron extraídas de la base de datos del estudio ELGAN: (1) intervenciones de resucitación en sala de partos; (2) scores de Apgar, (3) diagnóstico de sepsis dentro de los primeros 28 días de vida, (4) número de días en AVM en los primeros 28 días de vida, (5) indometacina por DAP en cualquier momento del curso en UCIN, (6) diuresis en las primeras 12 horas de vida (convertida a ml/kg/hr para el análisis), (7) tener elevación (definida más abajo) de un marcador inflamatorio sistémico (PCR, FGI, EPO, VEGFR, IL-8, TNF- α , IL-6, y el IL-1 β), presión arterial media (MAP) más baja en los primeros 28 días, (9) diagnóstico de hipotensión neonatal definido como MAP más baja en el cuartil más bajo para la EG, (10)

uso de vasopresores en los primeros 14 días de vida, (11) DAP prolongado, (12) número de dosis de metilxantinas en los primeros 28 días de vida; (13) velocidad de crecimiento a lo largo del curso en UCIN (gramos/kg/día), (14) longitud de estadía en UCIN, y (15) EG al nacer y al egreso hospitalario (18).

Mediciones de Riñón Recolectadas Durante la Visita para el estudio ELGAN Riñón a los 15 Años de Edad, 2017-2019

El resultado primario fue la presencia del compuesto resultado renal definido por uno o más de los siguientes: micro albuminuria, hipertensión, y/o volumen renal reducido, basado en la evidencia de que los individuos con estos marcadores están en riesgo aumentado para ERC progresiva (FGRe < 90 ml/min/1.73 m²) durante la infancia (17, 22-24).

Albúmina/creatinina urinaria fue medida en una muestra de orina al acecho de UNC-CH de 1 mL que fue refrigerada a 0-4.5 °C y enviada al laboratorio McLendon para ser procesada dentro de las 12 horas de tomada la muestra. Creatinina urinaria fue medida enzimáticamente usando el microslide de creatinina VITROS (Mfr. No. 6802584) que emplea un método de traza IDMS con calibración según el estándar de referencia de creatinina al National Institute of Standards and Technology (NIST) 914. La albúmina en orina fue medida turbidométricamente usando anticuerpos específicos para albúmina humana (Mfr. No. 6801740). Las reacciones inmunoquímicas de los complejos antígeno/anticuerpo aumentan la turbidez de la solución que es medida por espectrofotometría a 340 nm. Las pruebas para creatinina y albúmina urinaria fueron realizadas en el Laboratorio McLendon UNC-CH en el Sistema VITROS 5600. Micro albuminuria se definió como 30 µg albúmina/miligramo de creatinina (25). Dos mediciones de presión manual se hicieron después de 5 minutos de descanso en la extremidad superior derecha usando esfigmomanómetro anerode de Instrumentos MDF aprobados por FDA con manguitos de tamaño apropiado. Las dos mediciones de presión se hicieron con un intervalo de 5 minutos mientras los participantes del estudio estaban sentados con los pies apoyados en el piso y fueron promediados para la medición final de presión sanguínea. Los participantes fueron clasificados como hipertensos si la media de dos mediciones de presión sanguínea resultaba mayor del percentilo 95 para edad, sexo, y percentilo de altura o >120/80 mmHg consistente con las Guías de Práctica clínica de la AAP para Pesquisa y Manejo de Presión sanguínea elevada en Niños y Adolescentes (26).

El volumen del riñón fue medido por ultrasonido usando Sequoia S512 System con un transductor 4C1 y ultrasonografistas certificados por la Escuela de Medicina de la Universidad Emory, curso "Ultrasonografía para Nefrólogos" (27). Cada participante tuvo una medición renal por ultrasonido de la longitud, ancho y diámetro antero-posterior de ambos riñones. Todas las dimensiones renales fueron los valores máximos del riñón con el paciente en posición prona.

El volumen renal fue calculado acorde a la fórmula de volumen de un elipsoide rotacional:

$$RV [mL] = (\text{Largo} * \text{Ancho} * \text{Profundidad (diámetro anterior-posterior)}) * \pi / 6 \quad (28, 29)$$

Área de superficie corporal (ASC) fue calculada acorde a D. Du Bois y E.D. Du Bois como

$$ASC [m^2] = (\text{peso corporal [kg]}^{0.425} * \text{Altura [cm]}^{0.725}) * 0.007184 \quad (30).$$

Volumen renal relacionado a ASC (VRASC) se calculó como:



$$\text{VRASC (ml/m}^2\text{)} = \text{VR (mL)}/\text{BSA (m}^2\text{)}$$

El volumen total renal por superficie corporal se calculó por la suma de los volúmenes del riñón derecho e izquierdo entonces individualizados al área de superficie corporal:

$$\text{(VTR/ASC= ml/m}^2\text{)}.$$

Se definieron volúmenes renales disminuidos o hipoplasia renal en los participantes que tenían VTR/ASC debajo del percentilo 10 de la normativa VTR/ASC según los datos previamente publicados que sugieren que los individuos con VTR/ASC en este rango tienen un riesgo inherente para oligonefropatía (28, 29, 31-33).

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas incluyeron frecuencias con porcentaje de las variables categóricas y media con DS o mediana con RIQ de las medidas de tendencia central para las variables continuas. Los participantes fueron entonces categorizados como tiene/no tiene el resultado compuesto renal, según se definió más arriba. Para evaluar las direcciones de asociaciones o potenciales impactos de las exposiciones neonatales nefrotóxicas en esta pequeña muestra empleamos chi-cuadrado y Test exacto de Fisher de significancia para las exposiciones categóricas. Para exposiciones continuas, empleamos el U-test de Mann-Whitney (para las variables independientes con distribución no-normal) o *t*-tests (para variables independientes normalmente distribuidas). Las comparaciones se hicieron entre volumen renal en la muestra ELGAN y los datos normativos previamente publicados sobre volumen renal (28, 29, 31). Los valores de *p* se calcularon por *t*-test para distribución normal.

Los modelos univariados de regresión logística fueron usados para estimaciones de la fuerza de asociación entre exposiciones neonatales y el compuesto resultado renal. Dado el tamaño de esta muestra, no realizamos análisis multivariados. La significancia estadística fue definida como un valor de *p* < 0.05, pero nuestra meta principal fue evaluar dirección e impactos potenciales para guiar investigación futura, incluyendo cálculo de los tamaños muestrales necesarios. Todos los análisis fueron realizados con SAS (v.9.4, Cary, N.C.).

RESULTADOS

Participantes en el estudio

La edad mediana de la cohorte fue 15.0 (RIQ 15.0- 15,3), 59,5% fueron varones, 52.38% fueron caucásicos (18.1% hispanos), y 42.9% Afro-americanos. El percentilo medio de IMC estuvo en el percentilo 71 para la edad y sexo y 52.4% de los participantes tenían sobrepeso (IMC mayor de percentilo 85 para edad y sexo) (34). EG media al nacer fue 25.7 (±1,1) semanas y el PN medio fue 770 (±173) gramos (Tabla 1).

Evolución renal

Las presiones sanguíneas media sistólica y diastólica de la cohorte ELGAN fueron 115.8 (RIQ: 10, 9122) y 70 (RIQ: 6, 476) mmHg. Mientras que las presiones sistólica y diastólica medias en general estuvieron dentro del rango normal, 33.3% de la cohorte tuvieron presiones sanguínea sistólica y/o diastólica elevadas (> 120/80 mm Hg). La mediana de presión sistólica para adolescentes con la presencia del resultado compuesto renal fue significativamente elevada [121 (RIQ: 111-125.5) mmHg] comparada con una presión sanguínea media de 111 (RIQ: 107-116) mmHg entre adolescentes sin el resultado del compuesto renal ($p < 0.01$). Sin embargo, no se encontró diferencia al comparar la presión diastólica para aquellos con y sin el componente de resultado renal. Entre los adolescentes con presión sistólica y/o diastólica >120/80 mmHg, la presión sanguínea media sistólica fue 124.68 ± 3.4 mmHg y 76.18 ± 9.6 mmHg.

La mediana del cociente albúmina/creatinina urinaria fue 7.6 (RIQ: 5.4-14.9) mg/g. Sin embargo, 11.9% de la cohorte demostró evidencia de micro albuminuria (>30 mg/g). Entre los nueve participantes con solo micro albuminuria, la media albúmina/ creatinina fue 95.4 ± 72.8 mg/g.

Al comparar esta cohorte del estudio ELGAN con los datos normativos pareados por edad y sexo (28, 29, 31), no hubo diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre la longitud y el volumen renal (Tabla 2). La longitud media en riñón derecho e izquierdo fue $9.4 (\pm 0.7)$ cm y $9.7 (\pm 0.9)$ cm, comparados con los datos de longitud renal normativos (normativa riñón derecho 9.2 ± 0.7 cm ($p = 0.54$), normativa riñón izquierdo 9.9 ± 0.6) ($p = 0.46$), respectivamente. La media de volumen renal total por ASC (VRN/ASC) fue $126.4 (\pm 26.7)$ ml/m² comparado con la media normativa VRN/ASC pediátrica ($132 (\pm 31.3)$ ml/m²) ($p = 0.19$).

En general, 50% de la cohorte adolescente ($n=21$) tuvo uno o más biomarcadores de ERC evidenciado por presiones sanguíneas elevadas, micro albuminuria, y/o medición de volumen renal reducido por ultrasonido renal. Ninguno de los participantes tenía conocimiento previo de historia de enfermedad renal, presión sanguínea elevada, proteinuria, o anomalías conocidas del riñón, y/ o tracto urinario. Los volúmenes renales entre adolescentes con y sin la presencia del resultado compuesto renal (micro albuminuria, hipertensión, y/o volúmenes renales reducidos) no fueron estadísticamente diferentes [VTR/ASC 125.2 ± 32.7 vs. 127.6 ± 19.7 ml/m², respectivamente ($p = 0.09$)]. Sin embargo, 14.3% de la cohorte demostró volumen renal menor del percentilo 10 de los datos normativos de volumen renal normalizados para ASC, un marcador previamente reportado asociado con oligonefropatía (Tabla 2) (32). Es de notar, que no hubo diferencias significativas en la presencia de albuminuria, hipertensión, y/o volumen renal reducido por raza, sobrepeso, o sexo (Tabla 1).

Factores de Riesgo Neonatal

Comparamos las características demográficas y al nacer en los adolescentes con y sin el resultado compuesto renal de presión sanguínea elevada, micro albuminuria, y/o volumen renal anormal (Tabla 1). Los adolescentes con el resultado compuesto, al ser comparados con aquellos sin este resultado tuvieron edad gestacionales similares al nacer (26.0 ± 1.1 vs. 25.4 ± 1.1 semanas, $p = 0.13$) y pesos de nacimiento (741.4 ± 142.4 vs. 808.1 ± 205.3 gramos, $p = 0.22$) (Tabla 1). Sin embargo, la frecuencia de hipotensión neonatal (definida como tener la MAP más baja en el cuartil más bajo para la edad) fue significativamente mayor (55% vs, 17%, $p = 0.02$) en aquellos con la presencia del resultado renal compuesto. No encontramos otras diferencias clínicas neonatales entre adolescentes con y sin el resultado compuesto de riñón.

En el análisis de regresión logística univariado, no hubo características neonatales que estuvieran significativamente asociadas con el resultado compuesto renal a pesar que la hipotensión neonatal alcanzó significancia con un IC amplio (OR 3.52, IC 95% 0.94, 13.17; $p = 0.06$).

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante de este estudio es que en una muestra de adolescentes nacidos EPT, 50% tenían una o más anomalías asociadas con ERC (micro albuminuria, presiones sanguíneas elevadas, y/o volúmenes renales reducidos). Esta prevalencia es superior que la suma de la prevalencia de micro albuminuria (<3%), hipertensión (3-5%), y anomalías renales congénitas (<1%) reportadas en la población general pediátrica (26, 35-37).

Al comparar con estudios previos que incluyeron niños nacidos PT, nuestro estudio demuestra una prevalencia superior de presiones sanguíneas elevadas y micro albuminuria. En una muestra de 422 adultos jóvenes nacidos antes de las 32 sem EG, 10% tuvo presión sanguínea elevada y 2.7% tuvo micro albuminuria, comparando con 33.3% con presiones elevadas y 11.9% con micro albuminuria en la muestra aquí descrita (38, 39). Posibles explicaciones son la que la EG media y el PN fueron menores en nuestra población comparados con aquellos estudiados previamente, y la relativamente alta frecuencia de niños Afro-Americanos (42.9%) y con sobrepeso (53.8%) en nuestra cohorte (34, 40-46). La raza Afro-Americana y el sobrepeso son ambos factores de riesgo independientes para ERC relacionados a hiperfiltración, obesidad relacionada a glomeruloesclerosis segmentaria focal, y la predisposición genética a desarrollar ERC (6, 44, 47).

En contraste con estudios previos, no encontramos diferencias entre el volumen renal total por ASC (VRT/ASC) en niños nacidos EPT, al compararlos con los datos normativos del ultrasonido renal pediátrico (22, 48-51). Cerca del 60% de las nefronas humanas están formadas durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, y los estudios de autopsia renal han mostrado que el número total de nefronas se correlaciona con la EG al nacer (10-12). Los infantes nacidos PT, y por lo tanto en el período de nefrogénesis relativamente acelerada tienen dotación reducida de nefronas, volumen renal reducido, y aumento del riesgo de ERC a largo plazo (5, 11, 52). Por otro lado, algunos infantes nacidos PT logran VTR/ASC normal después del término (33). Nuestro hallazgo de que los niños con VTR/ASC por debajo del centilo 10 de los datos normativos tienen una mayor reducción en el tamaño renal en la longitud del riñón izquierdo comparado con la longitud del riñón derecho es consistente con hallazgos de un estudio sobre la longitud y volumen renal en adultos jóvenes nacidos PT (22).

Encontramos que ninguno de los hipotéticos factores de riesgo neonatales estuvo asociado con la presencia de uno o más resultados renales anormales (micro albuminuria, presiones elevadas, y/o volumen renal reducido) durante la adolescencia. Yamamura- Miyazaki et al. encontraron que un Apgar bajo a los 5 minutos estuvo asociado con disminución del FGRe de cistatina-C en niños de edad escolar nacidos PT (46). Esto no pudo ser determinado aquí porque la FGR no fue evaluada en la cohorte ELGAN. Una historia de hipotensión neonatal fue más prevalente entre adolescentes en esta cohorte con el resultado compuesto de riñón, pero la asociación entre hipotensión neonatal y resultado renal anormal no fue significativo en el análisis univariado. Es necesario mayor estudio de estos factores de riesgo en poblaciones más extensas, porque la hipotensión después del nacimiento PT podría comprometer la perfusión renal durante un período crítico de desarrollo y maduración postnatal de las nefronas. Estudios con mayores tamaños muestrales podrían identificar factores de riesgo para resultados renales adversos de forma que los infantes con estos factores de riesgo puedan ser monitoreados más frecuentemente después del egreso de la UCIN.

Fortalezas de nuestro estudio incluyen la selección de una cohorte basada en EG, no PN, lo que minimiza la confusión debida a factores relacionados con restricción del crecimiento (53). Otra fortaleza es el uso de marcadores no-invasivos de enfermedad renal que han mostrado ser predictivos de ERC a largo plazo y enfermedad renal de más rápida progresión (23, 24). Con los avances en ultrasonografía en ámbitos ambulatorios, el enfoque que usamos para evaluar los resultados renales podría servir como un enfoque de tamizaje no-invasivo para uso de médicos de atención primaria y nefrólogos.

El estudio tiene limitaciones incluyendo el tamaño muestral pequeño, que reduce la generabilidad del estudio y el poder estadístico para detectar asociaciones con las exposiciones en la vida temprana. La creatinina y cistatina-C séricas son más ampliamente aceptadas y marcadores válidos para la evaluación de disfunción renal, pero no tomamos muestras de sangre de los participantes de nuestro estudio. Las muestras de orina de micro albúmina a creatinina fueron utilizados para apoyar el rápido screening de pacientes en este estudio, sin embargo, esto podría potencialmente sobre-estimar la frecuencia de micro albuminuria debido a potencial contribución de proteinuria ortostática y otras causas de albuminuria. Presiones sanguíneas elevadas fueron diagnosticadas por mediciones manuales de presión pero los estudios ambulatorios de monitoreo de 24 horas de la presión (24 hr MAPS) son el método preferido para el diagnóstico de hipertensión sistémica. En estudios futuros, muestras de la primera orina de la mañana y estudios de 24 hrs de MAPS deberían hacerse para reducir potencial misclasificación.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que los niños nacidos EPT están en riesgo aumentado de desarrollar presiones sanguíneas elevadas, micro albuminuria, o volúmenes renales disminuidos durante la adolescencia. Esperamos que este estudio preliminar conduzca a futuros estudios con tamaños muestrales más grandes para determinar si nuestros hallazgos pueden ser replicados en otras muestras de individuos nacidos EPT y para mejor definir exposiciones neonatales que podrían componer el riesgo para enfermedad renal durante la infancia. Si esos estudios que buscamos repliquen nuestros hallazgos preliminares de riesgo aumentado de ERC entre niños nacidos EPT, esto brindaría mayor evidencia para apoyar tamizaje temprano y quizás anual para estos niños de forma que intervenciones tempranas, que demoren la progresión de ERC, puedan ser empleadas efectivamente.

Finalmente, pese a que nosotros y otros continuamos documentado que los recién nacidos EPT están en riesgo de ERC, hasta la fecha no hay guías de consenso basado en la evidencia para el seguimiento de la salud renal después del nacimiento EPT. Estudios más grandes, multicéntricos a largo plazo de los individuos nacidos EPT ayudarán a determinar el mejor enfoque basado en la evidencia para el seguimiento renal después de nacer EPT. Actualmente, la AAP recomienda que después del egreso de UCIN, los infantes prematuros deberían tener monitoreo de presión sanguínea y crecimiento con todas las visitas de control (26). Creemos que esta recomendación debería también ser seguida en cada visita al centro de seguimiento de alto riesgo. Creemos que el monitoreo adicional de creatinina sérica, electrolitos, ultrasonido renal, y microalbúmina en orina debería ser realizada en infantes prematuros en los controles de salud, especialmente si tienen una historia de injuria renal aguda, son EPT, PEG, con RCIU, y/o si tienen otros factores de riesgo para ERC (ej., anomalías congénitas de riñón, diabetes mellitus), comorbilidades crónicas (ej., enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita), sobrepeso/obesidad (IMC >percentilo 85), y/o PS >percentilo 95. Enfatizamos que estos enfoques no son guías de consenso sino que, están basados en opiniones de autores. Hay gran necesidad para estudiar más qué prematuros, cuáles pruebas, y qué recomendaciones deberían proveerse para aquellos en riesgo de ERC y aquellos con ERC para individuos nacidos EPT.

TABLA 1 | Estudio ELGAN características del nacimiento recopiladas en 2002-2004 y datos de las visitas de estudio renal recopilados en 2017-2019 categorizadas por resultado renal compuesto RRC=(microalbuminuria, presión arterial elevada y / o masa renal anormal por ecografía *).

Características	Total (n = 42)	RRC		Valor-p***
		Resultado Renal Compuesto Ausente (n = 21)	Resultado Renal Compuesto Presente (n = 21)	
Edad Gestacional al nacer (semanas),	25.7 ± 1.1	25.5 ± 1.0	26.0 ± 1.1	0.13
Peso al nacer (gramos),media(DE)	770.0 ± 173.1	807.2 ± 190.3	732.8 ± 149.3	0.22
Intervenciones de RCP, Sala de Partos, n (%)				0.94
Ausentes	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
Ventilación a presión positiva	5 (11.9%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	
Intubación	33 (78.6%)	16 (76.2%)	17 (81.0%)	
Compresiones	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0 (0.00%)	
Epinefrina	2 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	
APGAR 1 min, md(IQR)	4.5 (2.0, 7.0)	5.00 (2.0, 6.0)	4.0 (3.0, 7.0)	0.45
APGAR 5 min, md(IQR)	7.0 (5.0, 8.0)	7.0 (5.0, 8.0)	7.00 (6.00, 8.00)	0.56
Exposición Neonatal a Indometacina, n (%)	19 (45.2%)	11 (52.4%)	8 (38.1%)	0.35
Sepsis Neonatal en primer mes, n (%)				0.70
Ausente	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	
No	31 (73.8%)	16 (76.2%)	15 (71.4%)	
Yes	10 (23.8%)	4 (19.1%)	6 (28.57%)	
Días de Ventilación Mecánica, md (IQR)	19.0 (5.0, 28.0)	26.5 (8.0, 28.0)	14.0 (4.0, 28.0)	0.31
Gasto Urinario (ml/kg/hr), promedio (DE) δ	1.6 ± 1.1	1.7 ± 1.3	1.4 ± 0.9	0.11
Alguna proteína inflamatoria >75th	26 (61.9%)	12 (57.1%)	14 (66.7%)	0.75
Duración UCIN (weeks), promedio (DE)	12.7 ± 6.9	14.2 ± 8.3	11.1 ± 4.8	0.06
PAM más baja (mmHg), md (IQR)	23.0 (19.0, 27.0)	23.0 (21.0, 29.0)	20.0 (17.0, 25.0)	0.10
Hipotensión, n (%)	16 (38.1%)	5 (23.8%)	11 (52.4%)	0.0236
Uso de vasopresores en los primeros 14 ds de vida, PDA, n (%)	21 (50%)	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.35
# de dosis de metilxantinas en los primeros 28 ds,	10.0 (0.0, 24.0)	5 (0.0, 22.0)	12.0 (2.0, 25.0)	0.11
Velocidad de Crecimiento (g/kg/day),	24.6 ± 8.6	24.7 ± 8.7	24.6 ± 8.7	0.64
Edad gestacional al egreso, promedio(DE)	38.4 ± 6.5	39.7 ± 7.9	37.1 ± 4.3	0.09
Masculinos, n (%)	25 (59.5%)	10 (47.6%)	15 (71.4%)	0.35
Raza, n (%)				0.67
Caucásica	22 (52.4%)	11 (52.4%)	11 (52.4%)	
Afroamericano	18 (42.9%)	9 (42.9%)	9 (42.9%)	
Otro	2 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	
IMC >85th percentile, n (%)	22 (52.4%)	10 (47.6%)	12 (57.1%)	0.53
IMC percentile, mean(SD)	70.7 ± 30.2	70.2 ± 29.8	71.1 ± 31.0	0.92
Presión Arterial elevada (>120/80 mmHg), n (%)	14 (33.3%)	0 (0.0%)	14 (58.3%)	–
Pr Arterial Sistólica (mmHg), med (IQR)	115.8 (109.0, 121.5)	111.0 (107.0, 116.0)	121.0 (111.0, 125.5)	0.0021
Pr Arterial Diastólica (mmHg), med (IQR)	70.0 (64.0, 76.0)	69.5 (64.0, 73.0)	71.0 (66.0, 81.0)	0.25
Hipoplasia Renal *, n (%)	6 (14.3%)	0 (0.0%)	6 (28.6%)	–
Longitud renal derecha (cm), promedio (DE)	9.4 ± 0.7	9.4 ± 0.9	9.3 ± 0.6	0.12
Longitud renal izquierda (cm), promedio (DE)	9.7 ± 0.9	9.8 ± 1.0	9.6 ± 0.8	0.09
Microalbuminuria (>30µg/g), n (%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)	–
Relación Albúmina/Creatinina Urinaria (µg/g),	7.6 (5.4, 14.9)	6.7 (4.6, 11.8)	12.5 (5.9, 30.7)	0.0253

*Masa renal anormal definida por el volumen renal por debajo de la media y la desviación estándar, relacionado con el área de superficie corporal

δ Gasto urinario en las primeras 12 hs de vida.

U Proteínas inflamatorias medidas al nacer: PCR, GIF, EPO, VEGFR, IL-8, TNF-α, IL-6, and IL-1β.

**Velocidad de crecimiento = [(Peso al alta - peso al nacer) / peso al nacer] / duración hospitalización (18).

***valor-p calculados por chi cuadrado y test exacto de Fisher de significancia para las variables categóricas independientes y por U-test Mann-Whitney para intervalos no-paramétricos variables independientes y el t-test de significancia se usó para los intervalos de las variables dependientes.

TABLA 2 | Promedio y DE de las medidas renales ultrasonográficas obtenidas en los adolescentes participantes del estudio UNC-CHELGAN (Visita 2017–2019), comparadas con datos de referencia de ecografía renal para la misma edad*.

	RRC Ausente n = 21	RRC Presente n = 21	Estudio renal ELGAN n = 42	Datos de Referencia* n**	Valor-p***
Longitud Renal derecha (cm)	9.4 ± 0.9	9.3 ± 0.6	9.4 ± 0.7	9.2 ± 0.7	0.54
Volumen renal derecho relacionado con área de Superficie corporal(ml/m ²)	61.6 ± 10.0	62.1 ± 20.3	61.8 ± 15.8	65.4 ± 15.2	0.14
Longitud Renal izquierda (cm)	9.8 ± 1.0	9.6 ± 0.8	9.7 ± 0.9	9.9 ± 0.6	0.46
Volumen renal izquierdo relacionado con área de Superficie corporal(ml/m ²)	66.0 ± 14.0	63.1 ± 15.1	64.6 ± 14.5	66.3 ± 15.9	0.49
Volumen renal total relacionado con área de superficie corporal (ml/m ²)	127.6 ± 19.7	125.2 ± 32.7	126.4 ± 26.7	132 ± 31.3	0.26

***Datos normativos de referencia (28-30)**

** n, Los datos normativos del tamaño muestral para longitudes renales es 11 y los datos normativos para volumen renal es 624

***P-valores calculados por t-test para comparación entre cohorte ELGAN y datos Normativos

REFERENCIAS

1. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* (2012) 23:578–85. doi: 10.1681/ASN.2011111115
2. Chen SC, Chang JM, Chou MC, Lin MY, Chen JH, Sun JH, et al. Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology (Carlton).* (2008) 13:730–6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.01023.x
3. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis.* (2003) 41:310–8. doi: 10.1053/ajkd.2003.50038
4. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, and Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ.* (2019) 365:11346. doi: 10.1136/bmj.l1346
5. 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) 54:248–61. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.042
6. Preterm Birth. (2018) Available online from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>. (accessed Jan 10, 2019).
7. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital statistics report. *Nephrol Dial Transplant.* (2016) 31:1895–900. doi: 10.1093/ndt/gfv425
8. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* (1988) 1(4 Pt 1):335–47. doi: 10.1093/ajh/1.4.335
9. 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) 99:296–301. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x
10. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol.* (2011) 22:1365–74. doi: 10.1681/ASN.2010121266
11. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* (2013) 131:1168–79. doi: 10.1542/peds.2013-0009
12. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol.* (2004) 7:17–25. doi: 10.1007/s10024-003-3029-2

13. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol.* (2014) 306:F791–800. doi: 10.1152/ajprenal.00666.2013
14. Mavinkurve-Groothuis AM, van de Kracht F, Westland R, van Wijk JA, Loonen JJ, Schreuder MF. Long-term follow-up of blood pressure and glomerular filtration rate in patients with a solitary functioning kidney: a comparison between Wilms tumor survivors and nephrectomy for other reasons. *Pediatr Nephrol.* (2016) 31:435–41. doi: 10.1007/s00467-015-3215-2
15. Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol.* (2018) 14:688–703. doi: 10.1038/s41581-018-0054-y
16. Abraham AG, Betoko A, Fadrowski JJ, Pierce C, Furth SL, Warady BA, et al. Renin-angiotensin II-aldosterone system blockers and time to renal replacement therapy in children with CKD. *Pediatr Nephrol.* (2017) 32:643–9. doi: 10.1007/s00467-016-3512-4
17. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, Abraham AG, Blydt-Hansen TD, Massengill SF, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2015) 10:571–7. doi: 10.2215/CJN.07480714
18. O’Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum Dev.* (2009) 85:719–25. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.060
19. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* (2015) 136:e463–73. doi: 10.1542/peds.2014-3819
20. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol.* (2017) 58:258–63. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.08.002
21. Leviton A, Fichorova R, Yamamoto Y, Allred EN, Dammann O, Hecht J, et al. Inflammation-related proteins in the blood of extremely low gestational age newborns. The contribution of inflammation to the appearance of developmental regulation. *Cytokine.* (2011) 53:66–73. doi: 10.1016/j.cyto.2010.09.003
22. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* (2010) 25:499–507. doi: 10.1007/s00467-009-1371-y
23. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* (2015) 4:57–73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57

24. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci.* (2010) 2:170–3.
25. Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich).* (2004) 6(11 Suppl. 3):2–7. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.4064.x
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* (2017) 140:1– 74. doi: 10.1542/peds.2017-3035
27. O’Neill WC, Ross DW. Retooling nephrology with ultrasound. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2019) 14:771–3. doi: 10.2215/CJN.104 30818
28. Scholbach T, Weitzel D. Body-surface-area related renal volume: a common normal range from birth to adulthood. *Scientifica (Cairo).* (2012) 2012:949164. doi: 10.6064/2012/949164
29. Leung VY, Chu WC, Yeung CK, Sreedhar B, Liu JX, Wong EM, et al. Nomograms of total renal volume, urinary bladder volume and bladder Wall thickness index in 3,376 children with a normal urinary tract. *Pediatr Radiol.* (2007) 37:181–8. doi: 10.1007/s00247-006-0376-y
30. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* (1989) 5:303–11.
31. Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol.* (1998) 171:1693– 8. doi: 10.2214/ajr.171.6.9843315
32. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol.* (2016) 31:2213– 22. doi: 10.1007/s00467-016-3320-x
33. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* (2014) 164:1026– 31.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.044
34. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the united states: methods and development. *Vital Health Stat.* (2002) 11:1–190.
35. Cho H, Kim JH. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in Korean youth: data from the Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0178716. doi: 10.1371/journal.pone.0178716

36. Lurbe E, Torro MI, Alvarez J, Aguilar F, Fernandez-Formoso JA, Redon J. Prevalence and factors related to urinary albumin excretion in obese youths. *J Hypertens.* (2013) 31:2230–6. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364bcbf
37. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, Aguiar RL, Pereira AK, Paixao GM, et al. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol.* (2012) 27:965–72. doi: 10.1007/s00467-012-2107-y
38. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frolich M, et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics.* (2005) 116:725–31. doi: 10.1542/peds.2005-0309
39. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at Young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol.* (2005) 16:2762–8. doi: 10.1681/ASN.2004090783
40. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* (2007) 120(Suppl. 4):S164–92. doi: 10.1542/peds.2007-2329C
41. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA.* (2004) 291:2847–50. doi: 10.1001/jama.291.23.2847
42. Trends C. Racial and ethnic composition of the child population. (2018). Retrieved from: <https://www.childtrends.org/indicators/racial-and-ethniccomposition-of-the-child-population>
43. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzien A, Jagla M, Zasada M, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* (2011) 26:1095–103. doi: 10.1007/s00467-011-1840-y
44. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Jensen ET, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatr Nephrol.* (2019) 34:137–44. doi: 10.1007/s00467-018-4050-z
45. Rodriguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* (2005) 20:579–84. doi: 10.1007/s00467-005-1828-6
46. Yamamura-Miyazaki N, Yamamoto K, Fujiwara K, Santo Y, Michigami T, Kitajima H, et al. Risk factors associated with a decreased estimated glomerular filtration rate based on cystatin C levels in school-age children with extremely low birthweight. *Nephrology (Carlton).* (2017) 22:463–9. doi: 10.1111/nep.12807

47. Robertson CC, Gillies CE, Putler RK, Ng D, Reidy KJ, Crawford B, et al. An investigation of APOL1 risk genotypes and preterm birth in African American population cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* (2016) 32:2051– 58. doi: 10.1093/ndt/gfw317
48. Ferdous F, Ma E, Raqib R, Wagatsuma Y. Birth weight influences the kidney size and function of Bangladeshi children. *J Dev Orig Health Dis.* (2018) 9:386–94. doi: 10.1017/S2040174417000976
49. 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) 53:248– 58. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.030
50. Starzec K, Klimek M, Grudzien A, Jagla M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol.* (2016) 31:2119– 26. doi: 10.1007/s00467-016-3413-6
51. Rakow A, Laestadius A, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* (2019) 34:1765–76. doi: 10.1007/s00467-019-04293-9
52. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* (2012) 8:265– 74. doi: 10.1038/nrneph.2012.38
53. Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA, McLean FH, Usher RH. Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol.* (1991) 134:604– 13. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116133

A
L
SE
P
NEO
ALSEPNEO