

Efecto a Largo Plazo del Nacimiento Prematuro sobre la Función Renal: Un Meta-Análisis

Ju Sun Heo and Jiwon M. Lee

Resumen: La población adulta nacida pretérmino está en constante aumento debido a las mejores tasas de supervivencia de los nacimientos prematuros. Llevamos a cabo un meta-análisis para investigar los efectos a largo plazo del parto prematuro sobre la función renal en sobrevivientes al nacimiento pretérmino. Hicimos una búsqueda en PubMed y EMBASE para identificar estudios que compararon la función renal en sobrevivientes nacidos prematuros y controles nacidos a término, publicados hasta el 2 de febrero 2019. Un modelo de efectos al azar con diferencia media estandarizada (DMS) fue utilizado para el meta-análisis. La heterogeneidad de los estudios fue evaluada usando la estadística I^2 de Higgin. El riesgo de sesgo se determinó usando la escala de calidad de evaluación de Newcastle-Ottawa. De un total de 24388 artículos tamizados, se incluyeron finalmente 27 artículos. Comparados con los controles nacidos a término, la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo estuvieron significativamente disminuidos en los sobrevivientes prematuros (DMS -0.54, IC 95%, -0.85 a -0.22, $p= 0.0008$; DMS -0.39, IC 95%, -0.74 a -0.04, $p= 0.03$, respectivamente). La longitud y el volumen de los riñones estuvieron significativamente disminuidos en el grupo pretérmino comparado con los controles de término (DMS -0.73, IC 95% -1.04 a -0.41, $p<0.001$; DMS -0.82, IC 95% -1.05 a -0.60, $p<0.001$, respectivamente). Sin embargo, los niveles séricos de nitrógeno ureico, creatinina, y cistatina C no mostraron diferencia significativa. El cociente microalbúmina a creatinina en orina estuvo significativamente aumentado en el grupo pretérmino. La presión sistólica y la diastólica también estuvieron significativamente elevadas en el grupo pretérmino, pese a que el nivel de renina plasmática no difirió. Este meta-análisis demuestra que los sobrevivientes a la prematuridad pueden estar sujetos a filtración glomerular disminuida, albuminuria aumentada, tamaño y volumen renal disminuidos, e hipertensión aunque sus resultados de laboratorio no estén aún deteriorados.

Palabras clave: pretérmino; largo plazo; función renal; prematuridad; meta-análisis

1. Introducción

La incidencia de nacimientos prematuros fue de 11.1% en todo el mundo, y la carga de nacimientos prematuros ha aumentado en las últimas décadas; alrededor de 13 millones de infantes nacen prematuros cada año (1, 2). Con la reciente mejoría en el cuidado perinatal y neonatal, las tasas de supervivencia en bebés prematuros ha aumentado (3). Según un reporte reciente, más del 95% de los pacientes nacidos prematuros sobreviven hasta la adultez (4). Además, dado que la primera generación de infantes EPT alcanza la adultez temprana y sus números aumentan, hay interés creciente en investigar el pronóstico a largo plazo de la función orgánica en la población nacida pretérmino, incluyendo la función renal (5, 6). La nefrogénesis en humanos comienza en la semana 20 de gestación y más de la mitad del número total de nefronas se desarrolla en los últimos tres meses de gestación, hasta las 36 semanas (7). La prematuridad, definida como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, puede ocurrir en estadios críticos del desarrollo final de la nefrona. Pese a que la nefrogénesis postnatal continúa hasta los 40 días después de nacer prematuro, el desarrollo postnatal puede ser alterado o algunas veces anormal (8-10). Más aún, Sutherland y colegas estudiaron riñones autopsiados de neonatos prematuros y demostraron que los riñones pretérmino tienen un número disminuido de nefronas funcionales (11). También ha sido reportado que el número de nefronas es proporcional a la EG (9), y una disminución en el

número de nefronas podría ser el motivo de riesgo aumentado de desarrollar hipertensión y enfermedad renal crónica (ERC) en la vida posterior (12). Por lo tanto, el seguimiento a largo plazo de la función renal es esencial para los infantes prematuros.

Ha habido varios estudios demostrando la relación entre BPN y ERC (13-15). BPN ha sido reconocido como un grupo de riesgo para ERC en la niñez y la adultez. Sin embargo, casi todos los estudios no investigaron la EG. Relativamente pocos estudios han examinado los efectos del nacimiento prematuro en el subsiguiente riesgo de ERC. Un estudio reciente de cohorte nacional a gran escala demostró que el nacimiento PT es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de ERC desde la niñez hasta la adultez media (16). Sin embargo, no ha habido más datos clínicos detallados para validar el diagnóstico de ERC. Para los clínicos que deberían monitorear la función renal por un largo tiempo en pacientes prematuros, el hecho importante está en los cambios en datos clínicos más detallados para la función renal en pacientes nacidos pretérmino.

2. Material y Métodos

2.1. Búsqueda Bibliográfica y Selección de Estudios

Realizamos búsquedas en PubMed y EMBASE para identificar artículos elegibles (Tabla S1 en Suplemento). Se buscó literatura publicada hasta el 2 de Febrero 2019. La búsqueda incluyó los términos: (infant, preterm OR infant, premature OR low birth weight [infante, pretérmino O infante, prematuro O bajo peso de nacimiento] Y (kindey function* OR kidney failure* OR kidney disease* OR kidney insufficiency* OR renal function* OR renal failure* OR renal disease* OR renal insufficien* OR glomerular filtration rate* OR hypertension OR proteinuria OR microalbuminuria OR nephron* [función del riñón O falla del riñón O enfermedad del riñón O insuficiencia del riñón O función renal O falla renal O enfermedad renal O insuficiencia renal O tasa de filtración glomerular O hipertensión O proteinuria O microalbuminuria O nefrona]). El idioma estuvo limitado al inglés. La estrategia completa de búsqueda se muestra en la Tabla S1. Los registros se trataron con el software EndNote X8.0 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) para remover duplicados. Las publicaciones se tamizaron primero por título, segundo por abstract, y finalmente por el texto completo, basados en nuestros criterios de elegibilidad (Figura 1).

2.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Incluimos estudios de cohorte, caso-control. O transversales que compararon función renal a largo plazo entre pretérmino y controles de término. Los infantes pretérmino fueron definidos como EG <37 sem incluyendo PEG (ej., PN <10 percentilo para EG) y AEG (adecuado a EG) (PN en percentilo 10-90 para EG). Solo incluimos estudios con resultados de evaluación de la función renal realizados más allá de la edad postnatal de 24 meses. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios que incluyeron infantes BPN sin mencionar la EG; (2) estudios animales, series de casos, artículos de revisión, y artículos sin datos aplicables; (3) estudios que incluyeron enfermedades específicas como anomalías congénitas,, nefropatía IgA, nefropatía con cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal segmentaria, y nefropatía diabética.

2.3. Extracción de Datos y Resultados

Dos revisores (J.S.H., y J.M.L.) extrajeron los estudios elegibles independientemente a través de la revisión de títulos, abstracts, y textos completos. En caso de desacuerdo, se tomó una decisión final por consenso. La extracción de datos se llevó a cabo según lo recomendado por el manual Cochrane (17) y los autores incluidos, año de publicación, participantes, características demográficas, edad al estudio de seguimiento, marcadores de función renal (creatinina sérica [Cr_s], nitrógeno ureico en sangre [BUN], cistatina C, tasa de filtración glomerular [FG], renina, flujo plasmático renal efectivo [FPRE], albúmina/creatinina urinaria [ACRu], longitud renal, volumen renal, y presión sanguínea. El FG usando la fórmula de Schwartz se calculó como $(k \cdot \text{Height (cm)}) / \text{SCr (mg/dL)}$, donde $k = 0.45$ para infantes <1 año, 0.55 para niños de 2 a 13 años y niñas adolescentes, y 0.70 para varones adolescentes. El FPRE fue medido como el clearance para ácido para-aminohipúrico. Las mediciones sonográficas se realizaron con el sujeto en posición supina y escaneado en el punto para-coronal y con el transductor posicionado para obtener la dimensión de longitud mayor del riñón. El volumen renal fue calculado usando la fórmula $(\text{longitud renal} \times \text{ancho renal} \times \text{grosor renal}) \times \pi / 6$. El volumen renal relativo fue calculado dividiendo el volumen renal por el área de superficie corporal. Las longitudes y volumen de los riñones fueron calculados como el promedio de ambos riñones.

Los datos de presión sanguínea incluyeron monitoreo de la presión sanguínea ambulatoria (MPSA) así como también presiones sistólica y diastólica (PSS y PSD).

Los datos de función renal se recolectaron como media \pm DS. Cuando los datos estaban proporcionados como mediana y RIQ utilizamos el método quantilo para estimar media y DS a partir de la mediana y RIQ propuesto por Wan y colegas (18).

$$\text{Mean} \approx \frac{q1 + m + q3}{3} \quad \text{SD} \approx \frac{q3 - q1}{1.35}$$

Donde $q1$ =Primer cuartilo, m = mediana, y $q3$ = tercer cuartilo.

2.4 Determinación de calidad

Este meta-análisis fue conducido y reportado de acuerdo con las guías PRISMA para datos individuales de pacientes (DIP) (19). Para determinar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, se empleó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios no randomizados (20). El score fue realizado independientemente por dos revisores (J.S.H., J.M.L.). Empleamos un sistema de 9 puntos para evaluar los scores NOS. Un score de 7-9 o superior fue considerado alta calidad, un score 4-6 fue considerado calidad media, y un score de 0-4 o menos fue considerado baja calidad.

2.5 Análisis Estadístico y Evaluación de Heterogeneidad y Sesgo de Publicación

En el meta-análisis, el método de la diferencia media estandarizada (DME) y su correspondiente IC95% fue usado para comparar los datos de función renal entre infantes prematuros y de término. Si el grupo PT fue dividido en subgrupo PEG y PAEG, combinamos los dos subgrupos en un grupo único de prematuros utilizando la fórmula sugerida por el manual Cochrane para la revisión sistemática de intervenciones (17).

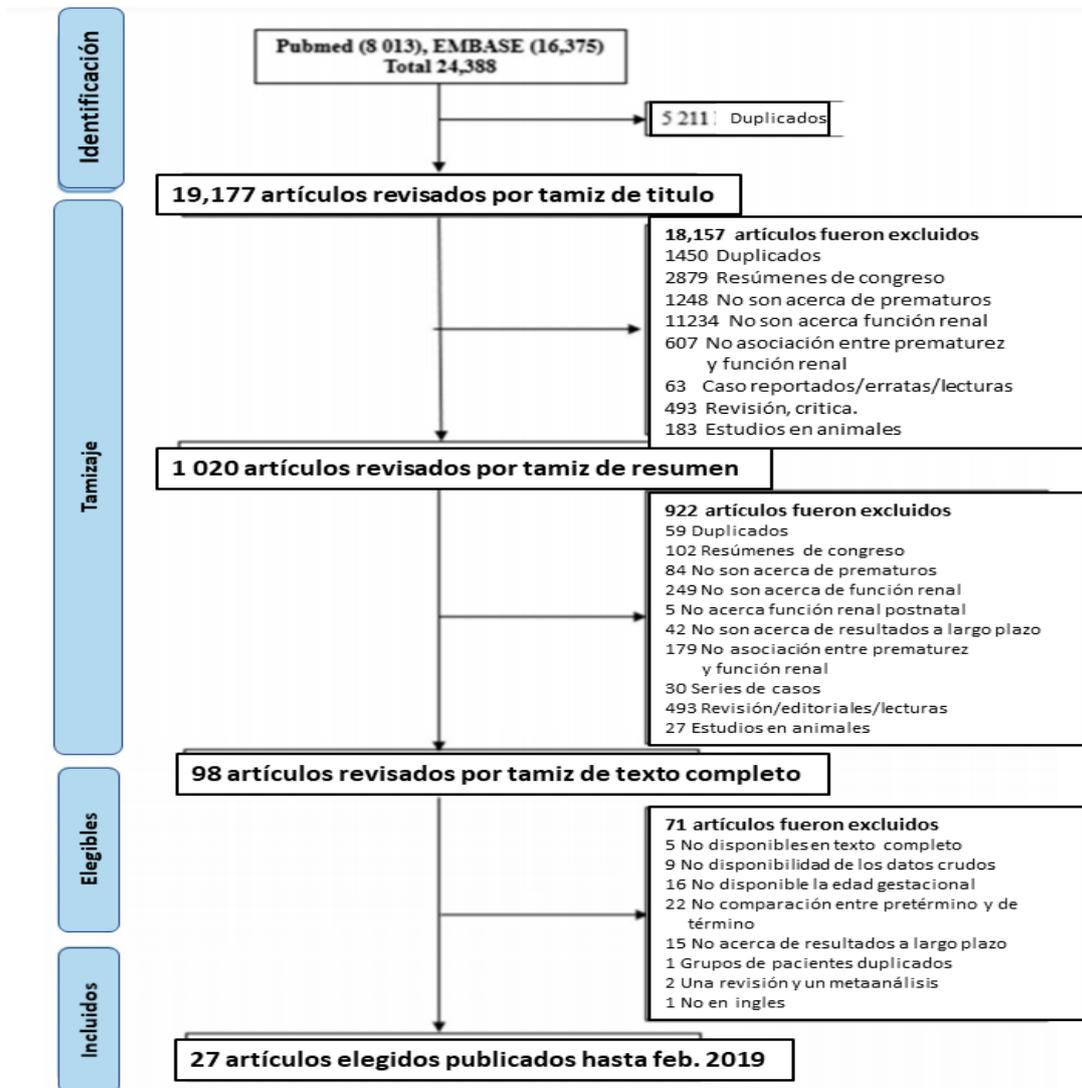


Figura 1. Grafico del flujo de la búsqueda de la literatura

Los modelos de efectos aleatorios se emplearon debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. Determinamos la heterogeneidad de los estudios usando la prueba Q Cochran, y un valor de $p < 0.1$ fue considerado significativo (21, 22). La inconsistencia entre estudios fue también medida por I^2 , como una medida de porcentaje de la variación total a través de estudios debido a la heterogeneidad (23). Los valores I^2 de < 25 , $25-75$, y $> 75\%$ fueron considerados representativos de bajo, moderado, y alto nivel de heterogeneidad,

respectivamente. Los estudios con alta disparidad fueron removidos del análisis para controlar la elevada heterogeneidad.

$$\text{Sample size} = N_1 + N_2 \quad (2)$$

$$\text{Mean} = \frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2} \quad (3)$$

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}} \quad (4)$$

(N_1 = sample size of SGA group, N_2 = sample size of AGA group,
 M_1 = mean of SGA group, M_2 = mean of AGA group,
 SD_1 = standard deviation of SGA group, SD_2 = standard deviation of AGA group)

Sample size: Tamaño muestral- SGA= PEG – AGA= PAEG-

El sesgo de publicación de cada artículo fue estimado inspeccionando el gráfico de embudo y utilizando la prueba de Egger cuando hubo 10 o más estudios elegibles. Todos los análisis fueron conducidos utilizando RevMan 5.4 (The Nordic Cochrane Center).

3. Resultados

3.1. Selección de Estudio, Análisis Cualitativo y Cuantitativo

Un total de 24388 artículos fueron identificados utilizando búsqueda manual y electrónica. Hubo 5211 duplicados. Después de revisar seriadamente los títulos, abstracts, y textos completos, finalmente fueron seleccionados 27 estudios elegibles (8, 24-49). El proceso detallado de selección de artículos se muestra en la Figura 1. Los 27 artículos incluyeron 4804 pacientes con 1699 nacidos PT y 3105 infantes de término. Hubo cuatro estudios de dos cohortes, cada uno de los cuales investigó diferentes factores con pocos años de intervalo de los otros estudios (38, 42, 45, 47).

Las características de base de los estudios seleccionados se presentan en la Tabla 1. El rango de EG y PN de los infantes PT fue 25-35 sem y 724-3045 g, respectivamente. El rango de edad en el seguimiento de la función renal fue 6.6-49 años. Los estudios evaluaron la función renal en varios aspectos, incluyendo biomarcadores, tales como SCr y cistatina C, mediciones con imágenes radiológicas, tal como longitudes y volúmenes renales, y presión sanguínea.

El chequeo PRISMA para el meta-análisis se muestra en la Tabla S2. La calidad de estudio determinada por NOS puede verse en la Tabla S3. El score general fue medio-alto con un promedio de 6.5 para un máximo de 9 puntos. La calidad de estudio puntuó 5 en 1 estudio, 6 en 15 estudios, 7 en 8 estudios, 8 en 2 estudios, y 9 en 1 estudio (rango 1 [muy pobre] a 9 [muy alto]). Los controles no provenían de la misma población que los casos en 85.1% de los estudios. La comparabilidad de los grupos en base a diseño y análisis para posibles factores de confusión estuvo ausente o no suficientemente determinada en 59.2% de los estudios, y la información acerca de las tasas de no-respuesta fue insuficiente o no establecida en 92.5% de los estudios.

Tabla 1. Cont.

AUTOR Año	Grupo de estudio	n	EG (Semanas)	Peso nacer (g)	PEG	IMC (Kg/m ²)	Edad al Seguim Años
Doyle, 2003 [46]	Prematuro	156	28.8 ± 2.0	1098 ± 235	n/a	n/a	18+
	Termino	60	40.0 ± 1.1	3493 ± 494	n/a	n/a	18+
Kistner, 2000 [47]	Prematuro	15	n/a	1293 ± 283	n/a	23.4 ± 2.9	26 ± 1.9
	Termino AEG	17	n/a	3720 ± 313	0 (0.0)	23.9 ± 3.1	26 ± 1.9
Siewert-Delle, 1998 [48]	Prematuro	44	n/a	3045 ± 646	n/a	25.6 ± 3.0	49
	Termino	336	n/a	3559 ± 526	n/a	25.7 ± 3.5	49
Vanpée, 1992 [49]	Prematuro	8	28.2 ± 1.5	n/a	n/a	n/a	8
	Termino	12	n/a	n/a	n/a	n/a	(2.0-25.3) ⁴

¹ promedio ± SD; ² mediana (rango); ³ promedio (rango); ⁴ rango. Abreviaturas: PEG, pequeño para edad gestacional; AEG, apropiado para edad gestacional; IMC Índice de masa corporal; Seguim: seguimiento; GA edad gestacional; n/a, no disponible; PEG, pequeño para edad gestacional.

Tabla 1. Características de todos los estudios incluidos en el meta-análisis

AUTOR Año	Grupo de estudio	n	EG (Semanas)	Peso nacer (g)	PEG	IMC (Kg/m ²)	Edad al Seguim (Años) ¹
South, 2019	Prematuro	96	27.8 ± 2.6	1048 ± 276	9 (9.4)	22.1 ± 5.1	14
	Termino	43	39.7 ± 1.1	3458 ± 451	3 (7.0)	21.5 ± 3.5	14
Vollsaeter, 2018 [24]	Prematuro PEG	20	28.0 ± 1.6	724 ± 143.2	20 (100.0)	17.6 ± 3.1	11.3 ± 0.9
	Prematuro AEG	37	26.1 ± 1.2	918 ± 151.5	0 (0.0)	17.5 ± 2.2	11.4 ± 1.0
	Termino AEG	54	n/a	3701 ± 434.1	0 (0.0)	17.8 ± 2.7	11.7 ± 1.5
Paquette, 2018 [25]	Prematuro	92	27.1 ± 1.3	955 ± 223	6 (6.5)	22.6 ± 3.8	23.2 ± 2.2
	Termino	92	39.5 ± 1.1	3401 ± 376	6 (6.5)	23.7 ± 4.4	23.2 ± 2.3
Kowalski, 2018 [26]	Prematuro	76	27 ± 1	904 ± 161	12 (15.8)	23.0 ± 4.7	18.2 ± 1.3
	Termino AGA	42	39 ± 1	3435 ± 470	0 (0.0)	23.2 ± 3.7	18.6 ± 0.9
Bonamy, 2017 [27]	Prematuro	171	25.4 ± 1.0	786 ± 169	22 (12.9)	14.7 ± 1.7	6.6 ± 0.2
	Termino	172	39.8 ± 1.2	3595 ± 465	3 (1.7)	16.0 ± 2.1	6.7 ± 0.2
Starzec, 2016 [28]	Prematuro	64	27 ± 5.8	875 ± 406	19 (29.7)	n/a	11 ± 1.0
	Termino	36	40 ± 1.5	3570 ± 717	2 (5.6)	n/a	10.7 ± 1.3
Gilaraska, 2016 [29]	Prematuro	67	27 ± 2.3	850 ± 128	n/a	n/a	11.0 ± 0.3
	Termino	38	39.8 ± 1.4	3571 ± 538	n/a	n/a	10.6 ± 0.9
Washburn, 2015 [30]	Prematuro	124	27.8 ± 2.6	1056 ± 272	n/a	22.8 ± 5.2	14
	Termino	44	39.6 ± 1.1	3457 ± 446	n/a	22.8 ± 5.2	14
Mathai, 2015 [31]	Prematuro	22	n/a	n/a	n/a	28.6 ± 4.3	35.8 ± 1.2
	Termino	14	n/a	n/a	n/a	26.2 ± 4.4	35.6 ± 1.1
Lewandowski, 2015 [32]	Prematuro	30	30.5 ± 2.7	1295.6 ± 304.5	n/a	26.3 ± 7.2	26.6 ± 1.0
	Termino	60	39.6 ± 0.8	3411.2 ± 319.0	n/a	23.0 ± 3.3	26.2 ± 1.9
Juonala, 2015 [33]	Prematuro PEG	39	n/a	n/a	39 (100.0)	27.3 ± 5.1	40.7 ± 4.3
	Prematuro AEG	87	n/a	n/a	0 (0.0)	27.3 ± 5.6	41.3 ± 4.9
	Termino	1630	n/a	n/a	n/a	26.5 ± 5.0	41.3 ± 4.9
Gunay, 2014 [34]	Prematuro	65	35.7 ± 0.4	2521.2 ± 119.2	n/a	n/a	9.0 ± 3.2
	Termino	65	38.5 ± 0.6	3328.9 ± 97.8	n/a	n/a	9.5 ± 2.7
Bassareo, 2013 [35]	Prematuro	12	26.8 ± 2.0	927.3 ± 67.5	n/a	21.6 ± 6	23.9 ± 3.2
	Termino	12	39.8 ± 0.3	3256.7 ± 151.5	n/a	21.5 ± 7	23.8 ± 2.9
Kwinta, 2011 [36]	Prematuro	78	27.3 ± 2.2	866.7 ± 140.7	22 (28.2)	n/a	6.7 ± 0.4
	Termino	38	40.0 ± 1.5	3591.3 ± 304.4	2 (5.3)	n/a	6.8 ± 0.7
Lazdam, 2010 [37]	Prematuro	71	30.3 ± 2.5	1303.4 ± 278.8	n/a	24.4 ± 4.3	24
	Termino	38	n/a	n/a	n/a	23.1 ± 2.6	24
Keijzer-Veen, 2010 [38]	Prematuro PEG	21	30.6 ± 1.1	858 ± 132	21 (100.0)	21.7 ± 2.6	20.7 ± 0.3
	Prematuro AEG	29	29.5 ± 1.4	1489 ± 257	0 (0.0)	22.1 ± 2.8	20.7 ± 0.4
	Termino AEG	30	40.2 ± 1.3	3632 ± 489	0 (0.0)	22.9 ± 2.8	20.7 ± 0.8
Hovi, 2010 [39]	Prematuro	118	29.2 ± 2.2	1138 ± 224	39 (33.1)	22.0 ± 3.8	18-27
	Termino AEG	120	40.1 ± 1.0	3623 ± 479	0 (0.0)	23.2 ± 3.6	18-27
Chan, 2010 [40]	Prematuro PEG	14	30.3 ± 1.6	929 ± 200	14 (100.0)	18.0 ± 4.2	13.3 ± 1.1
	Prematuro AEG	25	29.5 ± 2.6	1492 ± 636	0 (0.0)	19.7 ± 2.4	14.3 ± 1.0
	Termino AEG	25	39.8 ± 1.9	3366 ± 433	0 (0.0)	18.7 ± 2.3	13.6 ± 1.7
Evensen, 2009 [41]	Prematuro PEG	14	32 (27-35) ²	1415 (800-1500) ²	14 (100.0)	23.9 ± 3.4	18.4 ± 0.7
	Prematuro AEG	23	28 (24-31) ²	1210 (820-1490) ²	0 (0.0)	21.2 ± 3.4	18.1 ± 0.5
	Termino AEG	63	40 (37-42) ²	3700 (2670-5140) ²	0 (0.0)	23.2 ± 3.2	18.6 ± 0.8
Keijzer-Veen, 2007 [42]	Prematuro PEG	23	30.6 ± 1.0	859 ± 126	23 (100.0)	21.6 ± 2.5	20.7 ± 0.3
	Prematuro AEG	29	29.5 ± 1.4	1489 ± 257	0 (0.0)	22.1 ± 2.8	20.7 ± 0.4
	Termino AEG	30	40.2 ± 1.3	3632 ± 489	0 (0.0)	22.9 ± 2.8	20.7 ± 0.8
Bonamy, 2007 [43]	Prematuro	39	28.9 ± 1.6	1106 ± 305	20 (51.3)	16.8 ± 2.8	9.1 ± 1.7
	Termino	21	40.3 ± 1.0	3704 ± 404	0 (0.0)	16.2 ± 2.0	9.7 ± 1.5
Rodríguez-Soriano, 2005 [44]	Prematuro	40	27.6 (23-35) ³	845 (540-1000) ³	13 (32.5)	16.0 ± 2.3	8.6 ± 1.8
	Termino	43	n/a	n/a	n/a	19.3 ± 2.7	8.5 ± 1.8
Kistner, 2005 [45]	Prematuro AEG	14	30 (28-32) ²	1250 (950-2040) ²	0 (0.0)	n/a	26 ± 2
	Termino AEG	17	n/a	3720 (3120-4220) ²	0 (0.0)	n/a	26 ± 2

3.2. Meta-Análisis de Marcadores Relacionados con Función Renal en Infantes Prematuros Comparados con Controles de Término

En los estudios seleccionados, varios marcadores relacionados con la función renal fueron investigados. Estos incluían marcadores séricos, como CrS, BUN, cistatina C, FG, y renina, un marcador relacionado con hipertensión. Además FPRE y ACRu también fueron evaluados. Hicimos un meta-análisis para estos marcadores de función renal.

En el meta-análisis de CrS (6 estudios- 8, 24, 25, 28, 38, 44), BUN (2 estudios- 8, 28), cistatina C (3 estudios- 24, 25, 28), y renina (2 estudios- 25, 38), no hubo diferencias significativas en el nivel de todos estos marcadores entre infantes PT y de término (Figura 2). Además, hubo cuatro estudios que midieron y compararon FG (8, 34, 44, 49). Los niveles de FG fueron más bajos en infantes PT comparados con los controles de término (DSM -0.54, IC 95% -0.85 a -0.22; participantes = 372; 209 fueron infantes PT y 163 controles de término; $I^2= 18\%$). De los cuatro estudios incluidos en el meta-análisis, dos reportaron una disminución significativa (8, 44), y los otros dos reportaron no significancia (34, 49). Tres estudios reportaron sobre los niveles FPRE, que fueron significativamente más bajos en los infantes PT comparados con los controles de término (DMS -0.39, IC 95% -0.74 a -0.04; participantes=132; 73 fueron infantes PT y 59 controles de término; $I^2= 0\%$) (42, 47, 49). Cuatro estudios investigaron ACRu (8, 25, 36, 44). Los niveles ACRu fueron significativamente superiores en infantes PT comparados con controles de término (DSM 0.25, IC 95% 0.07 a 0.43; participantes= 512; 301 fueron PT y 211 de término; $I^2= 0\%$) (Figura 2)

3.3. Meta-Análisis de Longitud y Volumen Renal en Infantes PT comparados con controles de Término

Además de los marcadores, tres estudios trataron de evaluar la masa renal en sí misma, midiendo las longitudes y los volúmenes renales (25, 28, 42). Dos estudios midieron la longitud de los riñones (28, 42), y el meta-análisis mostró que los infantes PT tuvieron significativamente longitud renal más corta comparados con los controles de término (DSM -0.73, IC 95% -1.04 a -0.41; 114 PT y 65 de término; $I^2 = 0\%$) (Figura 3). Tres estudios reportaron acerca de los volúmenes absoluto y relativo del riñón calibrados según la superficie corporal 199 PT y 150 pacientes de término (25, 28, 42). El nacido PT tuvo significativamente menor volumen renal comparado con los controles de término tanto en los volúmenes renales absolutos (DSM -0.82, IC 95% -1.05 a -0.60; 199 PT y 150 controles de término) y relativos (DSM -0.57, IC 95% -0.79 a -0.35; 199 PT y 150 controles de término) (Figura 3).

ALSEPNEO

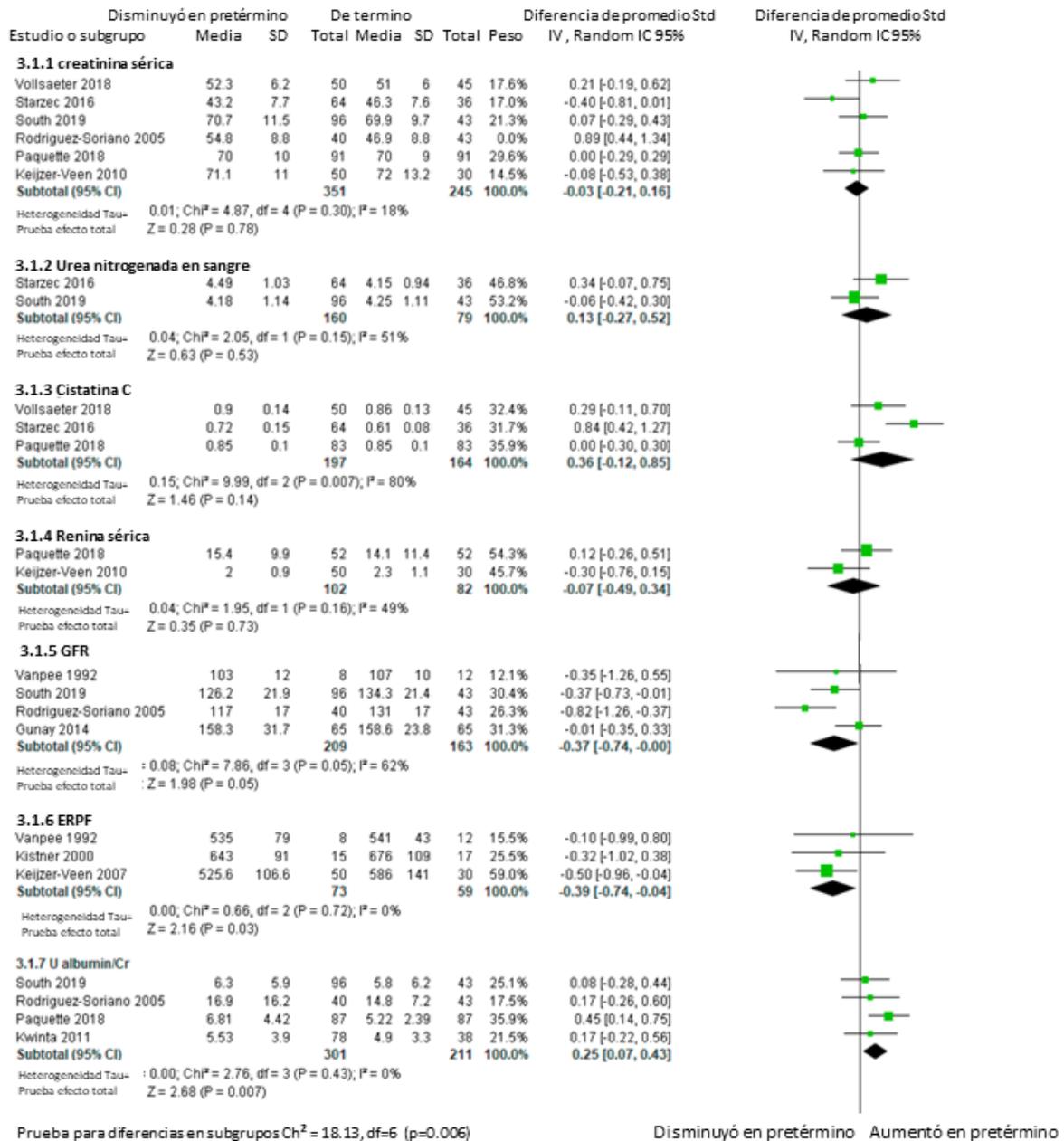


Figura 2. Parte del meta-análisis de función renal en relación a marcadores en niños prematuros comparada con controles niños de término. Algunos estudios con alta disparidad fueron removidos para el análisis por alta heterogeneidad. Abreviaturas: BUN, urea nitrogenada en sangre; IC: intervalo de confianza; ERPF, flujo plasmático efectivo renal; GFR, tasa de filtración glomerular; SD, desviación estándar; Std estandarización; U albumina/Cr, Tasa de albumina urinaria y creatinina.

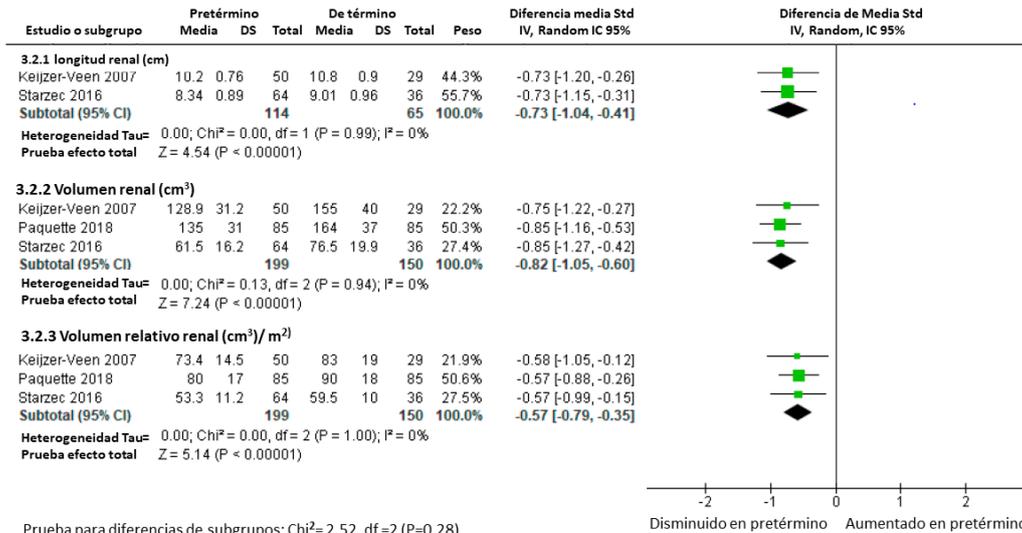


Figura 3. Parte del meta-análisis acerca de la longitud y volumen renal en pretérmino comparado con grupo de niños de término. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; DS, desviación estándar; Std, estandarización.

3.4. Meta-Análisis de Presión Sanguínea en Infantes PT comparados con Controles de Término

Comparamos la PSS y la PSD en los grupos PT y de término. Comparados con otros ítems, la PS fue medida y comparada en varios estudios. Un total de 20 estudios midieron y compararon la PS en grupos entre nacidos PT y a término (8, 24-27, 29-33, 37-41, 43, 44, 46-48). De los 20 estudios, 8 estudios realizaron MPSA (25, 29, 31, 32, 38, 39, 46, 47).

La PSS fue significativamente más alta en 1233 pacientes nacidos PT comparados con 2688 controles nacidos a término (DSM 0.36, IC95% 0.22^a 0.48) (Figura 4). La tendencia fue consistente para mediciones de una sola vez y estudios de monitoreo ambulatorio. MPSA-PSS estuvo más elevado en el grupo nacido PT que en el de término ambos durante el día (DSM 0.33, IC95% 0.18 a 0.49; 516 PT y 375 controles nacidos a término) y en la noche (DSM 0.35, IC95% 0.20 a 0.49; 503 PT y 362 controles de término).

Más aún, la PSD también estuvo significativamente aumentada en 1233 nacidos PT comparados con 2688 controles de término recolectados a partir de 16 estudios (DSM 0.33, IC 95% 0.20 a 0.47) (Figura 5) (8, 24-27, 30, 33, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 46-48). MPSA-PSD mostró la misma tendencia en el día (DSM 0.19, IC95% 0.05 a 0.33; 516 PT y 375 controles de término) y en la noche (DSM 0.25, IC95% 0.21 a 0.36; 503 PT y 362 controles de término).

3.5. Análisis de Subgrupo Acorde a PEG y AEG

Debido al número limitado de estudios que separa PEG y AEG, el análisis de subgrupo solo pudo ser realizado para PS y CrS.

3.5.1. PEG

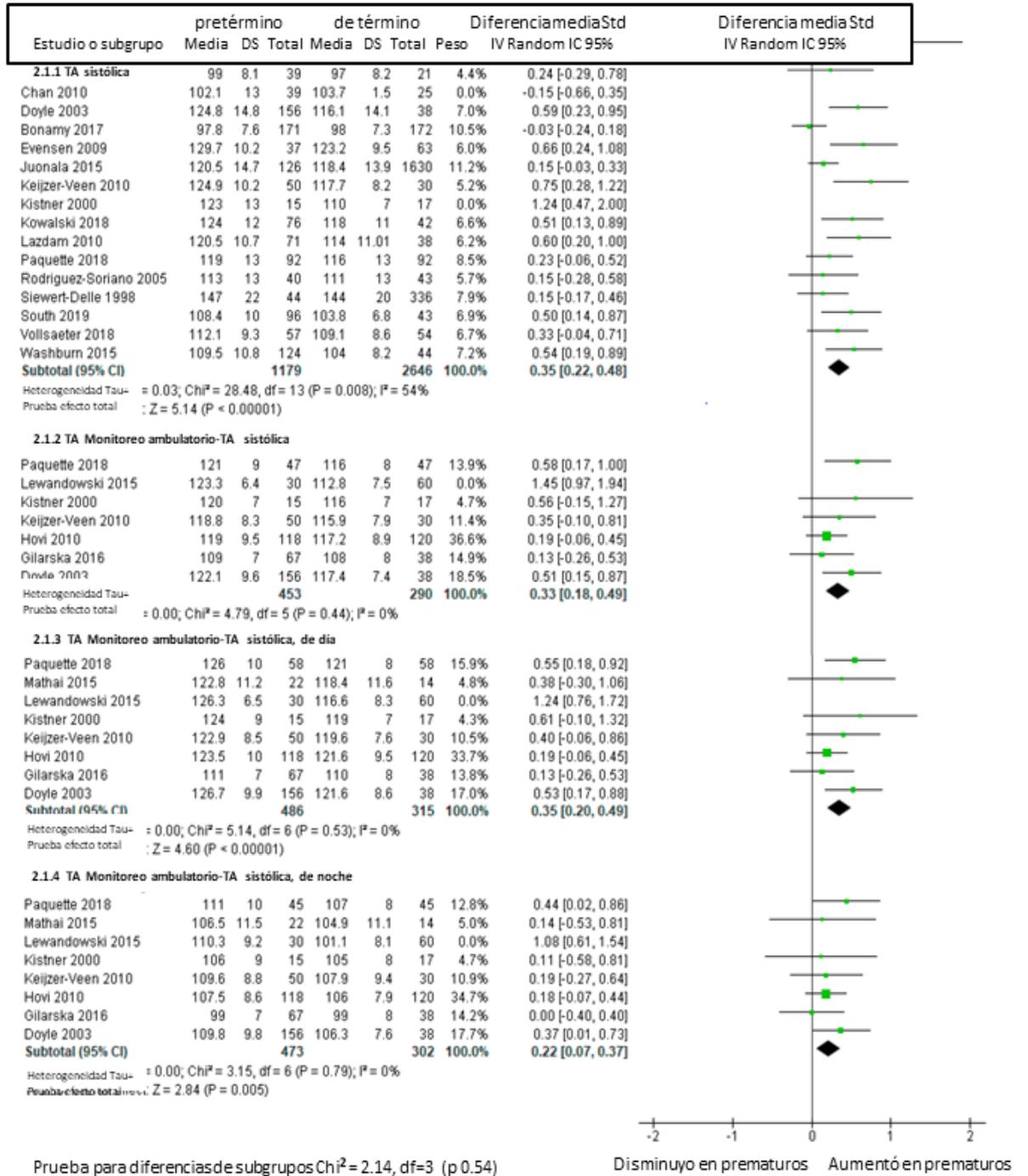


Figura 4. Parte del meta-análisis de la presión sistólica de prematuros comparada con grupo de niños de término. Algunos estudios con alta disparidad fueron removidos del análisis para control mayor de la heterogeneidad. Abreviaturas: TA, presión arterial, IC, intervalo de confianza, DS, desviación estándar, Std, estandarización.

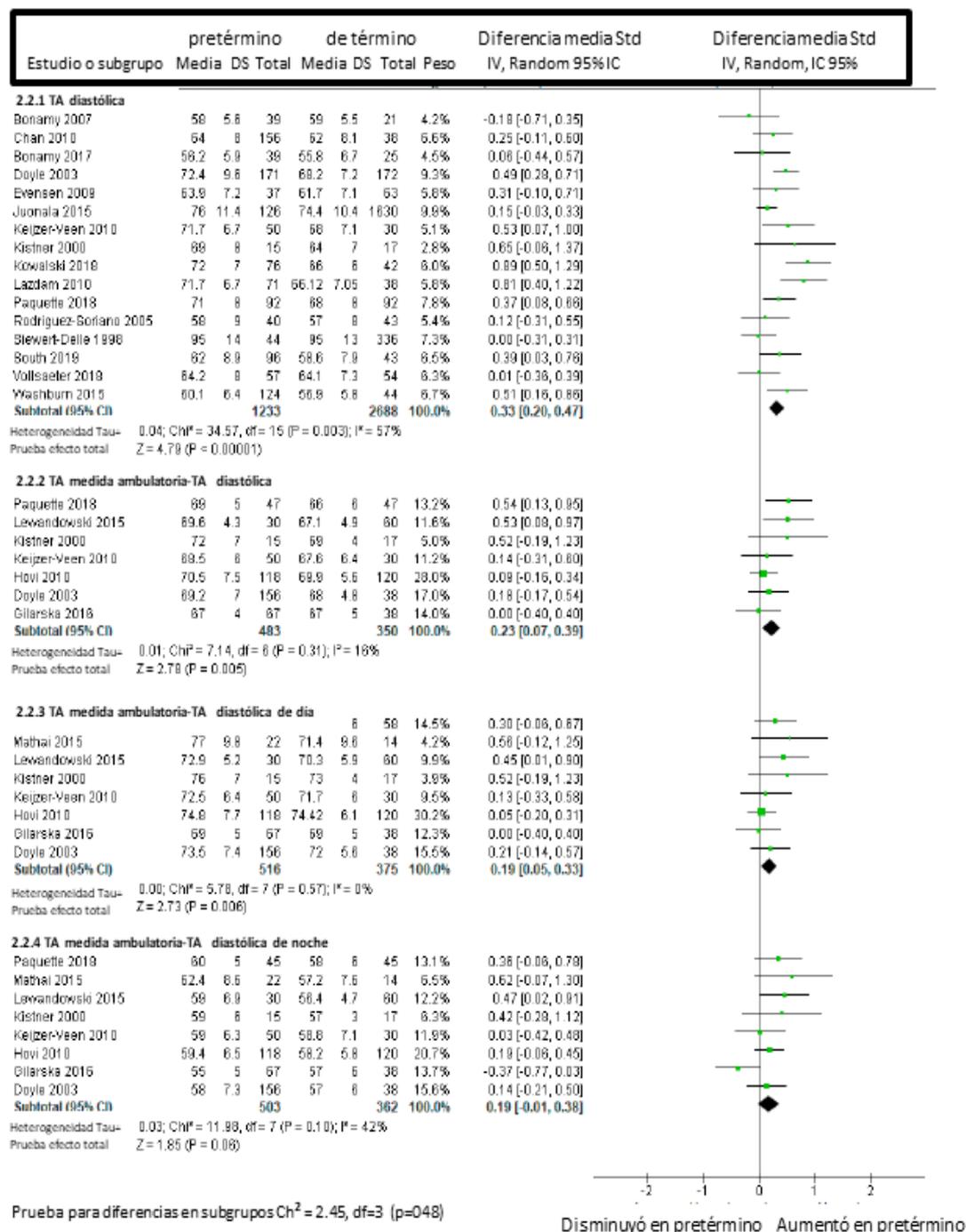


Figura 5. Parte del meta-análisis acerca de la presión diastólica de los niños prematuros comparada con grupo de niños de término. Abreviaturas: TA presión arterial; IC intervalo de confianza; DS, desviación estándar, Std, estandarización.

Comparamos la PSS y PSD en PT PEG y nacidos a término. Un total de 4 estudios midieron y compararon la presión sanguínea (24, 33, 38, 40). La PSS fue significativamente más elevada en los 94 pacientes PT comparados con los 1739 controles nacidos a término (DSM 0.41, IC95% 0.12 a 0.70) (Figura 6). Esta tendencia fue similar en la PSD (DSM 0.28, IC95% 0.05 a 0.51).

No hubo diferencia significativa en el nivel de CrS entre PT PEG y nacidos a término (DSM 0.18, IC95% -0.24 a 0.59; 38 PT y 75 nacidos a término) (Figura 6).

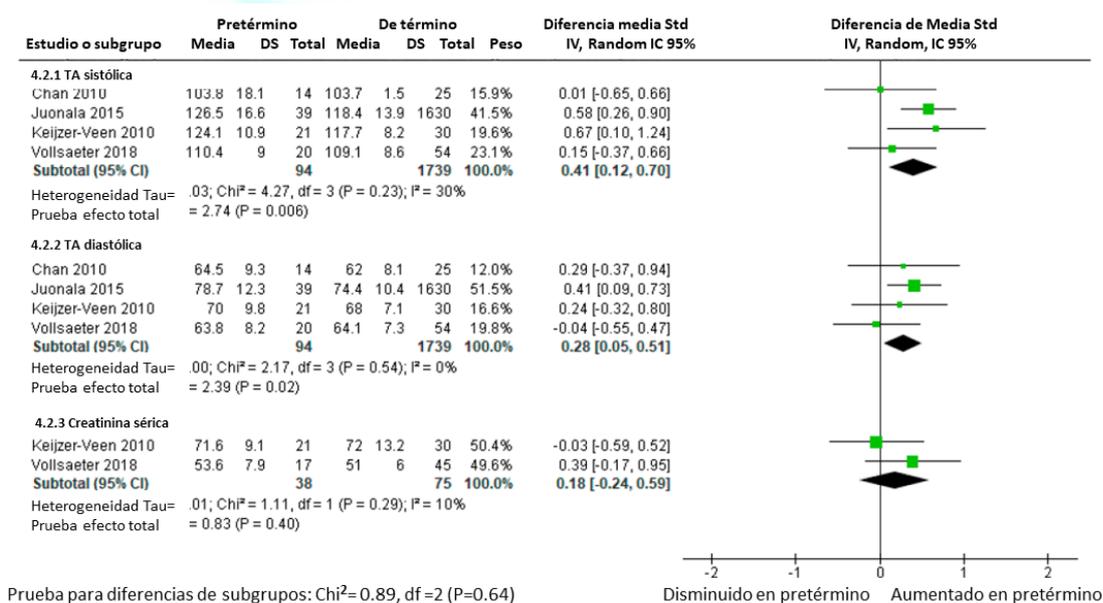


Figura 6. Parte o subgrupo del meta-análisis: Prematuros PEG vs niños de término. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; TA, presión arterial; DS, desviación estándar, PEG, pequeños para edad estacional; Std, estandarización.

3.5.2. AEG

Comparamos la PS y CrS en los grupos PT PAEG y nacidos a término. Un total de cuatro estudios midieron y compararon la PS (24, 33, 38, 40). La PSS no fue significativamente más elevada en los 178 PT comparados con 1739 controles nacidos a término (DSM 0.31, IC95% -0.33 a 0.95) (Figura 7). Esta tendencia fue similar en PSD (DSM 0.09, IC95% -0.08 a 0.26).

No hubo diferencia significativa en el nivel de CrS entre PT PAEG y nacidos a término (DSM 0.16, IC95% -0.03 a 0.35; 62 nacidos PT y 75 controles de término) (Figura 7).

La PSS, PSD, y CrS no fueron significativamente diferentes en los pacientes PT comparados con los nacidos a término (Figura 7).

4. Discusión

En el presente meta-análisis, en comparación con su contraparte nacidos a término, los sobrevivientes PT mostraron significativa disminución de FG, aumento de albuminuria, disminución de masa renal y volumen ajustado, disminución de FPRES, y elevación de PSS y PSD. Sin embargo, los previamente conocidos y ampliamente usados biomarcadores séricos de función renal (ej., BUN, CrS, y creatinina C) no difirieron significativamente entre ambos grupos. Similarmente, pese a que la PSS y la PSD estuvieron consistentemente más elevadas en el

grupo PT, los niveles séricos de renina, un biomarcador de hipertensión renal, no difirieron significativamente.

Los niveles de CrS y BUN pueden no reflejar el déficit renal leve en tanto la función renal es mantenida por las nefronas remanentes. Es bien sabido que la concentración de CrS aumenta solo cuando hay una reducción de cerca del 50% en la FG (50). Más aún, el nivel de estos marcadores podría estar afectados no solo por la función renal sino también por la masa muscular corporal, ingesta de proteínas, catabolismo endógeno de proteínas, y estado de hidratación (51). En cuanto a la CrS, cinco de seis estudios incluidos en el análisis no reportaron diferencias (8, 24, 25, 28, 38, 44). Dado que estos estudios tienen periodos de seguimiento variados, los resultados podrían estar afectados por la masa muscular de los pacientes más jóvenes. Cistatina C es un biomarcador más independiente de la edad o la masa muscular comparado con CrS, y ha sido sugerido que podría predecir el riesgo de desarrollar ERC en un estadio leve, preclínico de disfunción renal (52, 53). Hubo tres estudios que investigaron este biomarcador en el largo plazo (24, 25, 28), y un estudio reportó una significativa elevación en el grupo nacido PT (28). Debido a que el número de estudios es muy pequeño, la utilidad clínica de cistatina C en esta población está por verse aún. FG y FPRE estuvieron disminuidos en el grupo nacidos PT, pese a que las comparaciones mostraron una significancia límite. Una disminución en estos factores puede ser explicada por la masa renal reducida que será discutido más adelante. Los niveles urinarios de microalbúmina fueron medidos en cuatro estudios, todos los cuales reportaron un aumento (8, 25, 36, 44).

Esto implica que los pacientes pueden estar desarrollando microalbuminuria aunque no sea detectada por las pruebas simples de tirita en orina.

Las longitudes y volúmenes renales son empleados con frecuencia como marcadores subrogantes de la masa de nefronas (54). Los tres estudios que incluyeron comparaciones de los volúmenes renales y longitudes reportaron uniformemente una significativa disminución en los volúmenes absolutos y relativos renales (25, 28, 42), y esto también fue apoyado por las longitudes acortadas en dos estudios (28, 42). Como lo entendemos, el mecanismo de disminución en la masa renal puede ser atribuido al insulto renal debido a drogas nefrotóxicas, mala circulación acompañada de situaciones tales como sepsis, disfunción cardíaca, y déficit respiratorio en infantes PT (55-58). Más aún, la patofisiología de la masa renal disminuida en pacientes PT fue recientemente sugerida en una serie de casos de Kim et al. (10). Los autores reportaron evidencia radiológica de displasia quística de los riñones en una serie de pacientes nacidos EPT y postularon que tal cambio puede ser interpretado como otra forma de displasia única del desarrollo en la prematurez, como la DBP y la leucomalacia periventricular (10). Por lo tanto es presumible que la pérdida de nefronas por los episodios de insulto renal o displasia histológica única puede reducir el reservorio de función renal, que a su vez podría hacer a los sobrevivientes nacidos PT más vulnerables a los insultos, tal como depleción de volumen, trauma, sobrepeso e hipertensión. La caída en la masa renal, sin embargo, puede no ser detectable con los niveles séricos de los biomarcadores comunes y entonces requiere la realización regular de imágenes, más comúnmente ultrasonografía.

En este meta-análisis, la PS fue investigada por varios estudios (8, 24-27, 29-33, 37-41, 43, 44, 46-48), y los resultados fueron uniformes en cuanto a que el grupo nacido PT presento mayor PSS y PSD tanto en una sola medición como en el monitoreo ambulatorio. Estos resultados fueron consistentes con los meta-análisis previos (59-62). Pese a que PEG y AEG no se distinguieron por diferencias en la mayoría de los estudios previos, nuestro estudio mostró que la PS más elevada asociada a los PT sobrevivientes fue observada solamente en el grupo

PEG y no en el AEG. Postulamos que el desarrollo apropiado para la edad puede tener más impacto que la EG en sí misma. Se requieren más estudios con mayor número de pacientes que comparen PEG vs AEG para apoyar esta presunción. Hay posibles mecanismos que explicarían la asociación entre nacimiento PT, PEG, y elevada PS. Se ha comprendido que el nacimiento PT puede inducir cambios en la resistencia vascular y la función endotelial (33, 63). Además, tanto el nacimiento PT y la restricción del crecimiento intrauterino están relacionados al número reducido de nefronas (64, 65). Los riñones con menos nefronas pueden llevar a un área de filtración disminuida, resultando en limitación de la excreción de sodio, causando aumento de la PS y reducción de la capacidad adaptativa renal (12, 65). Más aún, los mecanismos compensatorios incluyendo hipertrofia glomerular y proliferación mesangial podrían llevar a la hiperfiltración (9). La literatura apoya que la hipertensión es un fuerte factor de riesgo para desarrollar ERC, y el control efectivo de la PS ha mostrado demorar el progreso de la enfermedad (16, 66).

Los resultados en este estudio deben ser interpretados con cautela debido a las siguientes limitaciones. Primero, los métodos de medición de marcadores no fueron uniformemente controlados y en cambio pueden diferir significativamente para cada centro. Segundo, algunos estudios fueron excluidos debido a falta de datos crudos accesibles, y queda la posibilidad de que existan reportes de casos o series que no fueran accesibles. Tercero, subsiguientes comparaciones de subgrupo según sexo, edad, y PN no estuvieron disponibles debido al limitado número de estudios elegibles. Cuarto, hubo estudios que investigaron diferentes factores en la misma cohorte (38, 42, 45, 47). Pese a que cada estudio enfocó en diferentes factores, puede haber involucrado cierta duplicación de datos por paciente. Finalmente, debido al número limitado de estudios, algunas comparaciones tuvieron que contener solo 2 o 3 estudios por ítem. Algunas veces, los estudios fueron incluidos a pesar de alta heterogeneidad. La falta de ensayos controlados randomizados por naturaleza (dado que la prematuridad en sí misma no puede ser randomizada) puede también haber contribuido a la elevada disparidad. Pese a que empleamos un modelo de efectos al azar en la medida que pudimos, la elevada heterogeneidad y el pequeño número de estudios puede disminuir la validez del análisis. Sin embargo, considerando la extrema escasez de cohortes a largo plazo en este tópico, consideramos valioso demostrar tantos estudios relevantes como hubo disponibles. Posteriores meta-análisis conteniendo estudios con más pacientes sería potente para verificar los resultados del presente estudio.

Sin embargo, el presente meta-análisis implicó que el nacimiento PT puede impactar negativamente la función renal en el largo plazo, presumiblemente debido a masa de nefronas disminuida causado por insultos en el período de la nefrogénesis. Dado que los pacientes son todavía relativamente jóvenes, los signos tempranos de déficit renal leve podrían no ser detectables por medio de los biomarcadores de laboratorio comúnmente empleados. En cambio, el monitoreo radiológico de la longitud y el volumen renal pueden ser más útiles para predecir el déficit renal crónico.

5. Conclusiones

En este meta-análisis de cohortes a largo plazo, los pacientes nacidos PT, comparados con los controles de término, presentaron masa renal disminuida, FPRE disminuido, microalbuminuria aumentada, y mayor presión sanguínea. Sin embargo, los biomarcadores tradicionales, tal como niveles séricos de creatinina, BUN, cistatina C, y renina, no fueron significativamente

diferentes entre los pacientes nacidos PT y los controles de término. Para PS, comparados con controles de término, los pacientes que nacieron PAEG tuvieron resultados comparables, mientras que los pacientes PEG tuvieron PS significativamente aumentada. Determinar si los pacientes PAEG tienen riesgos similares a los controles de término en otros biomarcadores o aspectos radiológicos requiere validación con más estudios.

Esperamos que este estudio pueda generar conciencia de la noción que la población nacida PT con función renal aparentemente normal puede estar sujeta a disminución de la masa renal. La medición sonográfica seriada de los riñones y el seguimiento durante un largo período con control estricto de la PS puede ayudar a los pacientes a adaptarse a su reservorio de nefronas disminuido y protegerlos de los riesgos a largo plazo de ERC.

Materiales Suplementarios: Los siguientes están disponibles en línea en <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/6/2951/s1>, Tabla S1: Estrategia de búsqueda en PubMed y EMBASE, Tabla S2: lista PRISMA, Tabla S3: La escala Newcastle- Ottawa (NOS) para estudios caso-control.



Referencias

1. Blencowe, H.; Cousens, S.; Oestergaard, M.Z.; Chou, D.; Moller, A.B.; Narwal, R.; Adler, A.; Vera Garcia, C.; Rohde, S.; Say, L.; et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* **2012**, 379, 2162–2172. [CrossRef]
2. Chehade, H.; Simeoni, U.; Guignard, J.P.; Boubred, F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr. Pediatric Rev.* **2018**, 14, 219–226. [CrossRef] [PubMed]
3. Vohr, B.R. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin. Perinatol.* **2014**, 41, 241–255. [CrossRef] *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18, 2951–15
4. Raju, T.N.K.; Pemberton, V.L.; Saigal, S.; Blaisdell, C.J.; Moxey-Mims, M.; Buist, S. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *J. Pediatr.* **2017**, 181, 309–318.e1. [CrossRef] [PubMed]
5. Nuyt, A.M.; Lavoie, J.C.; Mohamed, I.; Paquette, K.; Luu, T.M. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin. Perinatol.* **2017**, 44, 315–332. [CrossRef]
6. Luu, T.M.; Rehman Mian, M.O.; Nuyt, A.M. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin. Perinatol.* **2017**, 44, 305–314. [CrossRef] [PubMed]
7. Hinchliffe, S.A.; Sargent, P.H.; Howard, C.V.; Chan, Y.F.; van Velzen, D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab. Investig. A J. Tech. Methods Pathol.* **1991**, 64, 777–784.
8. South, A.M.; Nixon, P.A.; Chappell, M.C.; Diz, D.I.; Russell, G.B.; Jensen, E.T.; Shaltout, H.A.; O’Shea, T.M.; Washburn, L.K. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatr. Nephrol.* **2019**, 34, 137–144. [CrossRef]
9. Rodríguez, M.M.; Gómez, A.H.; Abitbol, C.L.; Chandar, J.J.; Duara, S.; Zilleruelo, G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol. Off. J. Soc. Pediatr. Pathol. Paediatr. Pathol. Soc.* **2004**, 7, 17–25. [CrossRef] [PubMed]
10. Kim, S.H.; Ahn, Y.H.; Shin, J.; Jung, Y.H.; Kim, J.Y.; Choi, C.W. Cystic dysplasia of the kidneys in extremely preterm infants following acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* **2020**, 35, 2369–2372. [CrossRef]
11. Sutherland, M.R.; Gubhaju, L.; Moore, L.; Kent, A.L.; Dahlstrom, J.E.; Horne, R.S.; Hoy, W.E.; Bertram, J.F.; Black, M.J. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, 22, 1365–1374. [CrossRef]

12. Brenner, B.M.; Garcia, D.L.; Anderson, S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am. J. Hypertens* **1988**, *1*, 335–347. [CrossRef]
13. White, S.L.; Perkovic, V.; Cass, A.; Chang, C.L.; Poulter, N.R.; Spector, T.; Haysom, L.; Craig, J.C.; Salmi, I.A.; Chadban, S.J.; et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2009**, *54*, 248–261. [CrossRef]
14. Vikse, B.E.; Irgens, L.M.; Leivestad, T.; Hallan, S.; Iversen, B.M. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2008**, *19*, 151–157. [CrossRef]
15. Ruggajo, P.; Skrunes, R.; Svarstad, E.; Skjærven, R.; Reisæther, A.V.; Vikse, B.E. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2016**, *67*, 601–608. [CrossRef]
16. Crump, C.; Sundquist, J.; Winkleby, M.A.; Sundquist, K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study. *BMJ Clin. Res.* **2019**, *365*, l1346. [CrossRef]
17. Higgins, J.P.T.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M.J.; Welch, V.A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 (Updated July 2019)*. Cochrane. 2019. Available online: www.training.cochrane.org/handbook (accessed on 11 November 2019).
18. Wan, X.; Wang, W.; Liu, J.; Tong, T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med. Res. Methodol.* **2014**, *14*, 135. [CrossRef] [PubMed]
19. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; Group, A.T.P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *151*, 264–269. [CrossRef] [PubMed]
20. Wells, G.A.; Shea, B.; O'Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Available online: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed on 11 November 2019).
21. Cochran, W.G. The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* **1950**, *37*, 256–266. [CrossRef] [PubMed]
22. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; Version 5.0.1; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2008; Chapter 9; p. 27.
23. Higgins, J.P.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558. [CrossRef] [PubMed]
24. Vollsaeter, M.; Halvorsen, T.; Markestad, T.; Oymar, K.; Ueland, P.M.; Meyer, K.; Middtun, O.; Bjorke-Monsen, A.L. Renal function and blood pressure in 11 year old

- children born extremely preterm or small for gestational age. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0205558. [CrossRef]
25. Paquette, K.; Fernandes, R.O.; Xie, L.F.; Cloutier, A.; Fallaha, C.; Girard-Bock, C.; Mian, M.O.R.; Lukaszewski, M.A.; Masse, B.; El-Jalbout, R.; et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension* **2018**, *72*, 918–928. [CrossRef]
 26. Kowalski, R.R.; Beare, R.; Mynard, J.P.; Cheong, J.L.Y.; Doyle, L.W.; Smolich, J.J.; Cheung, M.M.H. Increased aortic wave reflection contributes to higher systolic blood pressure in adolescents born preterm. *J. Hypertens.* **2018**, *36*, 1514–1523. [CrossRef]
 27. Edstedt Bonamy, A.K.; Mohlkert, L.A.; Hallberg, J.; Liuba, P.; Fellman, V.; Domellof, M.; Norman, M. Blood Pressure in 6-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*. [CrossRef]
 28. Starzec, K.; Klimek, M.; Grudzień, A.; Jagła, 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*, 2119–2126. [CrossRef]
 29. Gilarska, M.; Klimek, M.; Drozd, D.; Grudzien, A.; Kwinta, P. Blood Pressure Profile in the 7th and 11th Year of Life in Children Born Prematurely. *Iran. J. Pediatr.* **2016**, *26*, e5080. [CrossRef] [PubMed] *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 2951 16 of 17
 30. Washburn, L.K.; Nixon, P.A.; Russell, G.B.; Snively, B.M.; O’Shea, T.M. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents. *J. Pediatr.* **2015**, *167*, 76–80. [CrossRef]
 31. Mathai, S.; Derraik, J.G.B.; Cutfield, W.S.; Dalziel, S.R.; Harding, J.E.; Biggs, J.B.; Jefferies, C.; Hofman, P.L. Blood pressure abnormalities in adults born moderately preterm and their children. *Int. J. Cardiol.* **2015**, *181*, 152–154. [CrossRef]
 32. Lewandowski, A.J.; Davis, E.F.; Yu, G.; Digby, J.E.; Boardman, H.; Whitworth, P.; Singhal, A.; Lucas, A.; McCormick, K.; Shore, A.C.; et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension* **2015**, *65*, 607–614. [CrossRef]
 33. Juonala, M.; Cheung, M.M.H.; Sabin, M.A.; Burgner, D.; Skilton, M.R.; Kähönen, M.; Hutri-Kähönen, N.; Lehtimäki, T.; Jula, A.; Laitinen, T.; et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 1542–1548. [CrossRef] [PubMed]
 34. Gunay, F.; Alpay, H.; Gokce, I.; Bilgen, H. Is late-preterm birth a risk factor for hypertension in childhood? *Eur. J. Pediatr.* **2014**, *173*, 751–756. [CrossRef] [PubMed]
 35. Bassareo, P.P.; Fanos, V.; Mussap, M.; Flore, G.; Noto, A.; Puddu, M.; Saba, L.; Mercurio, G. Urinary NGAL and hematic ADMA levels: An early sign of cardio-renal syndrome in young adults born preterm? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2013**, *26*, 80–83. [CrossRef]

36. Kwinta, P.; Klimek, M.; Drozd, D.; Grudzień, A.; Jagła, M.; Zasada, M.; Pietrzyk, J.J. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatric Nephrol.* **2011**, *26*, 1095–1103. [CrossRef] [PubMed]
37. Lazdam, M.; de la Horra, A.; Pitcher, A.; Mannie, Z.; Diesch, J.; Trevitt, C.; Kylintireas, I.; Contractor, H.; Singhal, A.; Lucas, A.; et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: Is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* **2010**, *56*, 159–165. [CrossRef]
38. Keijzer-Veen, M.G.; Dülger, A.; Dekker, F.W.; Nauta, J.; Van Der Heijden, B.J. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 509–516. [CrossRef] [PubMed]
39. Hovi, P.; Andersson, S.; Räikkönen, K.; Strang-Karlsson, S.; Järvenpää, A.L.; Eriksson, J.G.; Pesonen, A.K.; Heinonen, K.; Pyhälä, R.; Kajantie, E. Ambulatory Blood Pressure in Young Adults with Very Low Birth Weight. *J. Pediatr.* **2010**, *156*, 54–59.e51. [CrossRef] [PubMed]
40. Chan, P.Y.; Morris, J.M.; Leslie, G.I.; Kelly, P.J.; Gallery, E.D. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int. J. Pediatr.* **2010**, *2010*, 280402. [CrossRef] [PubMed]
41. Evensen, K.A.; Steinshamn, S.; Tjønnå, A.E.; Stølen, T.; Høydal, M.A.; Wisløff, U.; Brubakk, A.M.; Vik, T. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early Hum. Dev.* **2009**, *85*, 239–245. [CrossRef] [PubMed]
42. Keijzer-Veen, M.G.; Kleinveld, H.A.; Lequin, M.H.; Dekker, F.W.; Nauta, J.; de Rijke, Y.B.; van der Heijden, B.J. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2007**, *50*, 542–551. [CrossRef]
43. Edstedt Bonamy, A.K.; Martin, H.; Jorreskog, G.; Norman, M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J. Intern. Med.* **2007**, *262*, 635–642. [CrossRef]
44. Rodríguez-Soriano, J.; Aguirre, M.; Oliveros, R.; Vallo, A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr. Nephrol.* **2005**, *20*, 579–584. [CrossRef]
45. Kistner, A.; Celsi, G.; Vanpée, M.; Jacobson, S.H. Increased systolic daily ambulatory blood pressure in adult women born preterm. *Pediatr. Nephrol.* **2005**, *20*, 232–233. [CrossRef]
46. Doyle, L.W.; Faber, B.; Callanan, C.; Morley, R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics* **2003**, *111*, 252–257. [CrossRef]
47. Kistner, A.; Celsi, G.; Vanpee, M.; Jacobson, S.H. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr. Nephrol.* **2000**, *15*, 215–220. [CrossRef] [PubMed]

48. Siewert-Delle, A.; Ljungman, S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: A population-based study of 49-year-old men. *Am. J. Hypertens.* **1998**, *11*, 946–953. [CrossRef]
49. Vanpee, M.; Blennow, M.; Linne, T.; Herin, P.; Aperia, A. Renal function in very low birth weight infants: Normal maturity reached during early childhood. *J. Pediatr.* **1992**, *121*, 784–788. [CrossRef]
50. Jung, K.; Jung, M. Cystatin C: A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* **1995**, *70*, 370–371. [CrossRef] [PubMed]
51. Hosten, A.O. BUN and Creatinine. In *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*; Walker, H.K., Hall, W.D., Hurst, J.W., Eds.; Butterworths: Boston, MA, USA, 1990.
52. Shlipak, M.G.; Katz, R.; Sarnak, M.J.; Fried, L.F.; Newman, A.B.; Stehman-Breen, C.; Seliger, S.L.; Kestenbaum, B.; Psaty, B.; Tracy, R.P.; et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* **2006**, *145*, 237–246. [CrossRef]
53. Shlipak, M.G.; Praught, M.L.; Sarnak, M.J. Update on cystatin C: New insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2006**, *15*, 270–275. [CrossRef]
54. Brennan, S.; Watson, D.; Rudd, D.; Schneider, M.; Kandasamy, Y. Evaluation of fetal kidney growth using ultrasound: A systematic review. *Eur. J. Radiol.* **2017**, *96*, 55–64. [CrossRef] *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 2951 17 of 17
55. Schreuder, M.F.; Bueters, R.R.; Allegaert, K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatr. Nephrol.* **2014**, *29*, 2083–2091. [CrossRef]
56. Vászrhelyi, B.; Tóth-Heyn, P.; Treszl, A.; Tulassay, T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol.* **2005**, *20*, 132–135. [CrossRef] [PubMed]
57. Barhight, M.; Altaye, M.; Gist, K.M.; Isemann, B.; Goldstein, S.L.; Akinbi, H. Nephrotoxic Medications and Associated Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. *J. Clin. Nephrol. Res.* **2017**, *4*, 1070. [PubMed]
58. Nada, A.; Bonachea, E.M.; Askenazi, D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *22*, 90–97. [CrossRef] [PubMed]
59. Gilarska, M.; Raaijmakers, A.; Zhang, Z.Y.; Staessen, J.A.; Levtchenko, E.; Klimek, M.; Grudzień, A.; Starzec, K.; Allegaert, K.; Kwinta, P. Extremely Low Birth Weight Predisposes to Impaired Renal Health: A Pooled Analysis. *Kidney Blood Press. Res.* **2019**, *44*, 897–906. [CrossRef]
60. Markopoulou, P.; Papanikolaou, E.; Analytis, A.; Zoumakis, E.; Siahianidou, T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr.* **2019**, *210*, 69–80.e65. [CrossRef]

61. Parkinson, J.R.; Hyde, M.J.; Gale, C.; Santhakumaran, S.; Modi, N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* **2013**, *131*, e1240–e1263. [CrossRef]
62. De Jong, F.; Monuteaux, M.C.; van Elburg, R.M.; Gillman, M.W.; Belfort, M.B. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* **2012**, *59*, 226–234. [CrossRef]
63. Kistner, A.; Jacobson, L.; Jacobson, S.H.; Svensson, E.; Hellstrom, A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr. Res.* **2002**, *51*, 675–680. [CrossRef]
64. 64. Brenner, B.M.; Chertow, G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **1994**, *23*, 171–175. [CrossRef]
65. Luyckx, V.A.; Bertram, J.F.; Brenner, B.M.; Fall, C.; Hoy, W.E.; Ozanne, S.E.; Vikse, B.E. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* **2013**, *382*, 273–283. [CrossRef]
66. Wühl, E.; Schaefer, F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* **2008**, *23*, 705–716. [CrossRef]

A
L
SE
P
NEO
ALSEPNEO