



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de enfermedad renal en niños aparentemente sanos con antecedente familiar de terapia de reemplazo renal



Mara Medeiros^{a,b,*}, Gioconda Daniela Andrade Veneros^c,
Georgina Toussaint Martínez de Castro^a, Lourdes Ortiz Vásquez^a,
Ana María Hernández Sánchez^a, Nadia Olvera^d, Gregorio Tomás Obrador Vera^e
y Luis Velásquez Jones^c

^a Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

^c Departamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^d Fundación Mexicana del Riñón A.C., México D.F., México

^e Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México D.F., México

Recibido el 28 de abril de 2015; aceptado el 28 de julio de 2015

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Detección de
enfermedad renal;
Factor de riesgo;
Niños;
Hematuria

Resumen

Introducción: Se ha mencionado que tener un familiar directo con enfermedad renal es un factor de riesgo para el padecimiento. El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de enfermedad renal temprana en niños familiares de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

Métodos: Se realizó un estudio de tamiz en niños aparentemente sanos, familiares en primer o segundo grado de pacientes con ERCT en programa reemplazo renal (hemodiálisis o trasplante renal). Previa firma de consentimiento informado se realizó el examen físico completo. Se tomó una muestra de sangre para la determinación de creatinina y electrolitos séricos, así como examen general de orina.

Resultados: Se incluyeron 45 sujetos, mediana de edad 9.6 años, 24 (53%) fueron varones. Se encontraron alteraciones urinarias/enfermedad renal en 11 niños (24.4%). La alteración urinaria más frecuente fue hematuria, encontrada en seis sujetos, seguida de microalbuminuria, encontrada en cuatro. Siete estaban en estadio 2 de enfermedad renal y cuatro en estadio 1.

* Corresponding author.

Correo electrónico: medeiro.mara@gmail.com (M. Medeiros).

KEYWORDS

CKD screening;
Risk factor;
Children;
Hematuria

Conclusiones: El estudio de los familiares de pacientes en terapia sustitutiva renal permite identificar individuos con etapas tempranas de enfermedad renal.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prevalence of kidney disease in asymptomatic children with family history of renal replacement therapy

Abstract

Background: Having a first- or second-degree relative with chronic kidney disease (CKD) has been reported as a risk factor for CKD development. The aim of the study was to determine the prevalence of CKD in children with a first- or second-degree relative undergoing renal replacement therapy (hemodialysis or renal transplant).

Methods: A screening study was performed in asymptomatic children with a family history of CKD in a first- or second-degree relative undergoing renal replacement therapy. Informed consent was obtained in all cases. A clinical examination was performed. Blood and urine samples were obtained for serum creatinine, serum electrolytes, urinalysis, and microalbumin/creatinine ratio.

Results: There were 45 subjects included with a median age of 9.6 years; 24 (53%) were male. Urinary abnormality/CKD was observed in 11 subjects (24.4%). The most common urinary abnormalities were hematuria (6/11) and microalbuminuria (4/11). Stage 2 CKD was found in seven subjects and four subjects with stage 1 CKD.

Conclusions: The study of families of patients undergoing renal replacement therapy is useful to identify children in early stages of kidney disease.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

Se considera como enfermedad renal crónica (ERC) el daño renal irreversible que puede progresar a enfermedad renal terminal¹. Se define como el daño renal por un tiempo igual o mayor a 3 meses, con presencia de anomalías estructurales y funcionales del riñón con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y una o más de las siguientes características: alteraciones en la composición de la orina o sangre, alteraciones en exámenes de imagen, alteraciones en la biopsia renal, o los pacientes que presenten TFG menor a 60 ml/min/1.73 m² por 3 meses o más con o sin los otros signos descritos previamente².

Existe poca información acerca de la prevalencia de las primeras etapas de la ERC durante la niñez, ya que los pacientes suelen ser asintomáticos. La mayoría de la información epidemiológica sobre la ERC se origina a partir de los datos disponibles sobre pacientes en estadio terminal (ERCT), cuando la terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante) es necesaria para mantener la vida. Se cree que los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad exceden por 50 veces a los ERCT³.

En 2008 se estimó una incidencia mundial de pacientes de 0-19 años en terapia de reemplazo renal de 9/1,000,000 (rango de edad de 4-18 años)¹. La etiología de la ERC es diferente en niños y adolescentes que en adultos. En los primeros son más comunes las alteraciones estructurales del tracto urinario y las glomerulopatías mientras que en los adultos

las principales causas son diabetes mellitus e hipertensión arterial⁴.

Se ha mencionado que el tener un familiar directo con enfermedad renal es un factor de riesgo para el padecimiento⁵. Por estas razones, el objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de enfermedad renal temprana en niños familiares de pacientes con ERC.

2. Métodos

Se realizó un estudio de tamiz que fue aprobado por las Comisiones de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se invitó a participar a niños y adolescentes menores de 18 años de edad, aparentemente sanos, familiares en primer o segundo grado de pacientes con ERC en programa de hemodiálisis o con trasplante renal, atendidos en el HIMFG. Se obtuvo el consentimiento informado del padre o tutor y se solicitó el asentimiento del menor en sujetos mayores de 6 años.

2.1. Procedimiento de estudio

Los participantes fueron citados en la consulta externa de Nefrología. Se realizó la historia clínica, el examen físico con antropometría (peso, talla, índice de masa corporal) y se midió la presión arterial. Se tomó una muestra de sangre para la determinación de creatinina y electrolitos séricos, así como un examen general de orina.

2.2. Definición de valores

Microalbuminuria: 30-300 mg/g

Albuminuria: > 300 mg/g

Hematuria: $\geq 1+$

Glucosuria: trazas o más

Nitritos: $\geq 1+$

Leucocituria en hombres: $\geq 1+$; en mujeres: $\geq 2+$ o $\geq 1+$ en aquellas con otras alteraciones urinarias (nitritos, microalbuminuria, glucosuria o hematuria).

Pre-hipertensión: presión arterial sistólica o diastólica por arriba del percentil 90 y menor que el percentil 95 para talla y sexo⁶.

Hipertensión: presión arterial sistólica o diastólica por arriba del percentil 95 para talla y sexo⁶.

Los estadios de ERC se clasificaron de acuerdo con las guías KDOQI² con base en la tasa de filtración glomerular de la siguiente manera:

Estadio 1: TFG >90 ml/min/1.73 m²

Estadio 2: TFG 89-60 ml/min/1.73 m²

Estadio 3: TFG 59-30 ml/min/1.73 m²

Estadio 4: TFG 29-15 ml/min/1.73 m²

Estadio 5: TFG <15 ml/min/1.73 m²

Tasa de Filtración glomerular (TFG): se utilizó la fórmula de Schwartz⁷ con la creatinina medida por el método de Jaffé.

2.3. Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se calcularon diferencias de medias y proporciones entre grupos (con alteraciones

urinarias/ERC o normales). Se utilizó el programa GraphPad Prism versión 5.0 para Mac OS X.

3. Resultados

Se incluyeron 45 sujetos, de los cuales 24 eran varones (53%), con una mediana de edad de 9.6 años. Las características demográficas y la antropometría se describen en la [tabla 1](#).

Se encontraron alteraciones urinarias/enfermedad renal en 11 niños (24.4%). La mayoría de los sujetos acudieron por tener un familiar en primer grado con ERC (padre/madre, hermano/hermana), y solamente uno por tener un familiar en segundo grado (primo).

En el 62% de los participantes la causa de enfermedad renal primaria en el familiar fue desconocida, pero esta prevalencia fue del 91% en los aquellos en quienes se documentaron alteraciones urinarias/enfermedad renal, y del 53% en los que tuvieron valoración renal normal ($p=0.032$).

En relación con la antropometría, no se encontraron diferencias en el valor Z de peso entre los niños con o sin alteraciones urinarias/enfermedad renal. Sin embargo, los niños afectados tuvieron un valor Z de talla significativamente menor (mediana -1.35 vs. -0.64, $p=0.05$).

Los hallazgos bioquímicos, la TFG y la prevalencia de hipertensión arterial en los participantes se muestran en la [tabla 2](#). La TFG fue de 82.6 ± 10 ml/min/1.73m² en los niños con alteraciones urinarias/enfermedad renal, en contraste con 93.5 ± 17 ml/min/1.73m² en aquellos con evaluación normal ($p=0.057$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los electrolitos séricos y en la creatinina sérica. Hubo una mayor prevalencia de hipertensión arterial en aquellos pacientes con alteraciones

Tabla 1 Características demográficas de los niños aparentemente sanos evaluados (n = 45)

	Todos (n = 45)	Alteraciones urinarias/ER (n = 11)	Evaluación renal normal (n = 34)	<i>p</i> *
<i>Edad en años (promedio \pm DS)</i>	9.2 \pm 5	10.2 \pm 1.8	8.9 \pm 0.8	0.44
<i>Sexo (n, %)</i>				0.73
Masculino	24 (53.3%)	5 (45.5%)	19 (55.9%)	
Femenino	21 (46.7%)	6 (54.5%)	15 (44.1%)	
<i>Parentesco con enfermo renal</i>				0.24
1er. grado	44 (97.8%)	10 (91%)	34 (100%)	
2o. grado	1 (2.2%)	1 (9.0%)	0 (0%)	
<i>Etiología de ERC en familiar</i>				
Desconocida	28 (62.2%)	10 (91%)	18 (53%)	0.032
Síndrome nefrótico	7 (15.6%)	1 (9%)	6 (17.6%)	0.66
Alteraciones estructurales	6 (13.3%)	0	6 (17.6%)	0.31
Otras	4 (8.9%)	0	4 (11.8%)	0.55
<i>Valor Z para peso</i>	-0.67 (-1.2, 0.3)	-0.34 (-1.2, 0.5)	-0.68 (-1.3, 0.20)	0.60
<i>Valor Z para talla</i>	-0.78 (-1.4, 0.2)	-1.35 (-1.8, -0.3)	-0.64 (-1.1, 0.30)	0.05
<i>Valor Z para IMC</i>	-0.18 (0.77, 0.81)	0.49 (-0.55, 0.85)	-0.41 (-0.95, 0.38)	0.21

ER: enfermedad renal; IMC: índice de masa corporal.

* Valor de *p* obtenido al comparar los grupos de alteraciones urinarias/enfermedad renal vs. evaluación renal normal, Se empleó t de Student para variables con distribución normal, prueba de Mann-Whitney para variables con distribución libre y prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Tabla 2 Hallazgos bioquímicos y prevalencia de pre-hipertensión arterial en los niños y adolescentes familiares de enfermos renales

	Todos (n = 45)	Alteraciones urinarias/ER (n = 11)	Evaluación renal normal (n = 34)	Valor de <i>p</i> *
Creatinina sérica (mg/dl)	0.60 ± 0.14	0.65 ± 0.15	0.58 ± 0.14	0.21
Tasa de filtración glomerular por fórmula de Schwartz (ml/min/1.73m ²)	90.7 ± 16.4	82.6 ± 10	93.5 ± 17	0.057
Sodio (mEq/l)	139 ± 2.9	139 ± 0.27	138 ± 2.6	0.50
Potasio (mEq/l)	4.1 ± 0.3	4.16 ± 0.35	4.08 ± 0.31	0.47
Cloro (mEq/l)	102 ± 1.6	102 ± 1.0	102.3 ± 1.7	0.75
Pre-HTA (n, %)	1 (2.2%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0.24
HTA (n, %)	4 (8.9%)	2 (18.2%)	2 (5.8%)	0.24

* *p* obtenida por prueba de t pareada o por prueba exacta de Fisher, según el tipo de variable. ER: enfermedad renal; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3 Hallazgos urinarios y estadificación en 11 niños con alteraciones urinarias/enfermedad renal

Hallazgos	n (%)
Hematuria	6 (54.5%)
Microalbuminuria	4 (36.4%)
Hematuria + leucocituria	1 (9.1%)
<i>Estadios de enfermedad renal</i>	
Estadio 1	4 (36.4%)
Estadio 2	7 (63.6%)
Estadio 3	0

urinarias/enfermedad renal (18% vs. 5.8%), pero no resultó estadísticamente significativa.

Los hallazgos urinarios y la estratificación de enfermedad renal en los once niños afectados se muestran en la [tabla 3](#). La alteración urinaria más frecuente fue hematuria (seis sujetos), seguida de microalbuminuria (cuatro sujetos). Siete estaban en estadio 2 de enfermedad renal y cuatro en estadio 1.

4. Discusión

En el presente estudio se encontró que el 24% de los niños aparentemente sanos con antecedente familiar de ERC tienen alteraciones urinarias/enfermedad renal. En otros países se ha reportado que los familiares en primer o segundo grado de pacientes con ERCT son de 2 a 3 veces más propensos a padecer una ERC^{5,8,9}. En adultos se ha observado que los individuos con historia familiar de ERC son también más propensos a tener diabetes y obesidad¹⁰.

En los niños, la primera causa de enfermedad renal son las alteraciones estructurales de los riñones y tracto urinario. El 25% de los familiares directos pacientes con alteraciones estructurales de riñón pueden estar también afectados y se han detectado más de 20 causas monogénicas de alteraciones estructurales^{11,12}. Llama la atención que en esta serie se desconocía la causa de la enfermedad renal en la mayor parte de los familiares de los participantes en el estudio, pero la proporción fue más alta (91%) en los sujetos con

alteraciones urinarias/enfermedad renal. Generalmente se etiquetan como causa desconocida cuando no hay antecedentes de glomerulopatía (edema, proteinuria), en los estudios de imagen no hay evidencia de alteración estructural de riñón o vías urinarias y los riñones son demasiado pequeños para realizar una biopsia renal.

Existen otras nefropatías hereditarias como ciertas variantes de síndrome nefrótico, síndrome de Alport o mutaciones en el gen *APOL* (que se ha descrito en afroamericanos)^{13,14}; recientemente se ha descrito que los niños con enfermedad renal crónica, debida o no a alteraciones estructurales, tienen una mayor prevalencia de desequilibrios genéticos, como el aumento en el número de copias de genes de gran tamaño, la duplicación de cromosoma X (síndrome XXX) o bien, la delección del cromosoma 17q12¹⁵. Sin embargo, no existen estudios al respecto en población mexicana.

En el trabajo realizado por Inserra y colaboradores en Argentina, se estudiaron 810 familiares de pacientes en hemodiálisis de los cuales 142 eran sujetos entre 5 y 18 años de edad. En esa población pediátrica encontraron una prevalencia de enfermedad renal del 14.1%¹⁶. No se menciona la edad de los pacientes en hemodiálisis, pero se asume que eran mayores de edad ya que el 96% de los sujetos pediátricos eran hijos de los pacientes; lo anterior difiere de los resultados observados en este estudio ya que todos los pacientes desarrollaron la enfermedad renal terminal en la edad pediátrica y fueron atendidos en el HIMFG.

El resultado normal en un tamiz no descarta que algunos sujetos puedan desarrollar enfermedad renal posteriormente. La recomendación es continuar participando en jornadas de detección oportuna, como lo hace el programa KEEP de adultos¹⁷. El diagnóstico temprano ofrece la oportunidad de realizar una biopsia renal y conocer la causa de la ERC familiar.

A pesar de referirse asintomáticos, el crecimiento de los niños con alteraciones urinarias/enfermedad renal se vio afectado (con un valor Z de talla significativamente menor que los participantes con evaluación renal normal), así como una TFG menor. La mayoría de los niños detectados por medio del tamiz se encontraron en estadio 2 de enfermedad renal; es decir, con una TFG entre 60 y 89 ml/min/1.73m².

Las limitaciones del estudio son el tamaño de muestra, el haber realizado únicamente una visita de estudio, el desconocer la etiología de la uremia en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ERCT en edad pediátrica y la falta de evaluación familiar de obesidad, hipertensión y conductas de riesgo.

Se considera que el estudio de los familiares de pacientes en terapia sustitutiva renal permite identificar individuos con etapas tempranas de enfermedad renal. Es importante tomar en cuenta este factor de riesgo en las estrategias para la detección temprana de la ERC en niños, ya que la intervención oportuna puede evitar o retrasar la progresión a etapa terminal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

El estudio fue financiado por Fondos Federales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, protocolo HIM/2012/060.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Germán Sosa, Humberto González, Alfredo Mendoza Chávez, Herlinda Reyes y Lourdes Ortiz en la toma y procesamiento de muestras.

Referencias

- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363–73.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111 6 Pt 1:1416–21.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1999–2009.
- Medeiros M, Muñoz-Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68:259–61.
- Lei HH, Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK, Coresh J. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1270–6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114 2 suppl:555–76.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571–90.
- McClellan WM, Satko SG, Gladstone E, Krisher JO, Narva AS, Freedman BI. Individuals with a family history of ESRD are a high-risk population for CKD: implications for targeted surveillance and intervention activities. *Am J Kidney Dis.* 2009;53 3 suppl 3:S100–6.
- Jurkovic C, Franch H, Shoham D, Bellenger J, McClellan W. Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1173–8.
- McClellan W, Speckman R, McClure L, Howard V, Campbell RC, Cushman M, et al. Prevalence and characteristics of a family history of end-stage renal disease among adults in the United States population: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) renal cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1344–52.
- Fletcher J, McDonald S, Alexander SI. Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA). Prevalence of genetic renal disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:251–6.
- Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:695–704.
- Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:426–33.
- Vehaskari VM. Genetics and CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18:317–23.
- Verbitsky M, Sanna-Cherchi S, Fasel DA, Levy B, Kiryluk K, Wuttke M, et al. Genomic imbalances in pediatric patients with chronic kidney disease. *J Clin Invest.* 2015;125:2171–8.
- Inserra F, de la Llave G, Alpino M, Castagna R, de la Fuente I, Dorado E, et al. [Survey of risk factors and renal disease in first-degree relatives of dialysis patients]. *Medicina (B Aires).* 2007;67:8–18.
- Obrador GT, Villa AR, Olvera N, Gutierrez V, Contreras D, Reyes R. Longitudinal analysis of participants in the KEEP Mexico's chronic kidney disease screening program. *Arch Med Res.* 2013;44:650–4.