



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DETERIORO DE LA  
FUNCIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN ADULTA JOVEN CON EL  
ANTECEDENTE DE PRE-TÉRMINO AL NACER**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIADA EN QUÍMICA  
FARMACOBIOLOGA**

QUE PRESENTA:

**Andrea Yépez Cortés**

**Director de tesis:**

Cleto Álvarez Aguilar  
Maestro en Ciencias Medicas  
(IMSS)

Morelia, Mich.  
México  
2016  
Febrero

**Colaboradores:**

Doctora en Farmacología Clínica

Anel Gómez García

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), IMSS

La presente investigación se realizó en:

**Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**

Facultad de Químico Farmacobiología

Tzintzuntzan #173, Col. Matamoros Morelia, Michoacán C.P. 58240

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), IMSS

Camino la arboleda #300, col. Ex Hacienda de San José de la Huerta C.P. 58330

## **AGRADECIMIENTOS:**

Mi agradecimiento se dirige a quien ha forjado mi camino y me ha dirigido en el camino correcto, a Dios, el que en todo momento está conmigo ayudándome a aprender de mis errores y a no cometerlos otra vez, eres quien guía el destino de mi vida.

Agradezco infinitamente a mi Facultad de Químico Farmacobiología por abrirme sus puertas a lo largo de estos cinco años para poder estudiar mi carrera, así como también a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.

Me gustaría agradecer sinceramente a *mi asesor de tesis* el M.C Cleto Álvarez Aguilar por su esfuerzo y dedicación. Sus conocimientos, sus orientaciones su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad y responsabilidad sin los cuales no podría tener una formación completa. A su manera ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración, así como en sentirme en deuda con el por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado esta tesis.

A la **DOCTORA** Anel Gómez García, ella es quien siempre me recibe con una sonrisa, quien me hace sentir mejor, quien nunca se estresa, quien siempre está contenta y predica con el ejemplo; ella me ha enseñado a ser perseverante y a no darme por vencida, ella es quien me abrió las puertas de su hogar y paso de ser mi profesora a ser mi amiga, no tengo las palabras exactas que describan mucho que la admiró y el respeto que le tengo, no me queda más que agradecer todo lo que ha hecho por mí y decirle que la quiero mucho.

A **mis sinodales, los profesores:** la D.C. Sandra Guadalupe Sánchez Ceja, el M.C Rodrigo Díaz Balcázar, el Químico José Jesús Villagómez Rangel, el M.C. Héctor Manuel Gallegos López y la EBC. Virginia Campos Cabrera; por su gran disposición y tiempo requerido para revisar mi tesis, así como por sus

aportaciones realizadas para que mi trabajo pudiera estar mejor. Además por todo lo aprendido en sus clases, por el empeño que pusieron para que mis compañeros y yo pudiéramos estar mejor preparados para cuando saliéramos de la Universidad, además por hacer de nosotros una mejor persona.

A mis tíos Julio, Martha y Vero por todo lo que me han enseñado, por sus consejos, por su apoyo incondicional a lo largo de todo este proceso a pesar de mis equivocaciones, por darme ánimo y por quererme tanto.

A mi mejor amiga, Nalle con quien he pasado grandes aventuras a lo largo de este trayecto desde nuestro laboratorio clandestino, hasta su taximóvil, gracias amiga por estar siempre a mi lado no solo en este proyecto sino en muchas cosas más y por darme ánimo cuando sentía que nunca iba a terminar la tesis, por siempre seguir todas mis locuras (aunque a veces no sean una buena idea). Sé que la vida nos depara muchas cosas buenas, y espero poder seguir las compartiendo contigo.

A mis amigas, Rosy y Eli; con quien pase la mayor parte del tiempo a lo largo de mi vida universitaria, con quien pasaba largas horas en el café antes de un examen, ellas estuvieron conmigo en los mejores y en los peores momentos, siempre me apoyaron; ellas me enseñaron que nuestra amistad será para toda la vida.

## DEDICATORIA

### *A mis padres*

Elvira y Jaime por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido un privilegio ser su hija son los mejores padres.

Agradezco la confianza y el apoyo brindado por mi madre que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos

A mi padre, por trabajar mucho y por tantos sacrificios para que mis hermanas y yo pudiéramos tener una buena educación, por cada palabra, por impulsarme con valor a tomar decisiones sin importar si están bien o mal.

### *A mis hermanas*

Fer y Liz Aunque la mayoría de las veces pareciera que estamos en una batalla hay veces que la batalla cesa y nos unimos para lograr nuestros objetivos. Agradezco por acompañarme a lo largo de este viaje y por todos los bonitos momentos que hemos pasado en trayecto.

### *A mi novio*

Alex que ha sido el impulso durante toda mi carrera, por apoyarme en todo momento y por no dejarme caer, tú mi compañero fuiste el que creyó en mí en todo momento incluso cuando quería darme por vencida. Tanto he ganado al tenerte a mi lado, tú me haces feliz. Gracias por tanto amarme.

## ABREVIATURAS

ECR	Enfermedad Renal Crónica
ppmh	Pacientes por millón de habitantes
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
RNBP	Recién Nacido con Bajo Peso
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCIU	Restricción de Crecimiento Intrauterino
BPN	Bajo Peso al Nacer
RPM	Rotura Prematura de Membrana
BP	Bajo Peso
PEG	Pequeño para la Edad Gestacional
EUA	Estados Unidos de América
PA	Presión Arterial
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
mmHg	Milímetro de Mercurio
HTA	Hipertensión Arterial
FG	Filtración Glomerular
CIUR	Crecimiento Intrauterino Retardado
RN	Recién Nacido
gr	Gramos
cm	Centímetros
SDG	Semanas de Gestación
ml/h	Milímetro por hora
UNAM	Universidad Autónoma de México
mg/dL	Miligramos por decilitro
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad

AU	Ácido Úrico
µg/ml	microgramo por mililitro
rpm	Revoluciones por minuto
°C	Grados centígrados
CT	Colesterol Total
CR	Creatinina
TG	Triglicéridos
GOD	Glucosa Oxidasa
POD	Peroxidasa
H <sub>2</sub> O	Agua
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrógeno
O <sub>2</sub>	Oxígeno
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
VLDL	Lipoproteína de muy Baja Densidad
LPL	Lipoprotein lipasa
GK	Glicerol quinasa
GPO	Glicerol-3-oxidasa
4-AF	4-Aminofenazona
EDTA	ácido etildiaminotetraacético
µl	microlitros
TMB	Sustrato enzimático
kD	kiloDalton
ml/min/m <sup>2</sup>	Milímetro por minuto por 1.73 metros cuadrados
IMC	Índice de Masa corporal
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogramo por metro cuadrado
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
CIBIMI	Centro de Investigación biomédica de Michoacán
GFR	Glomerular Filtration rate



## **GLOSARIO**

**Ácido Úrico:** Sólido en forma de escamas blanquecinas, ligeramente soluble en agua, cuya acumulación patológica produce cálculos y otros trastornos como la gota.

**Adulto joven:** Según la OMS, a este grupo pertenecen las personas entre 21 y 24 años de edad y corresponde con la consolidación del rol social.

**Bajo Peso al Nacer:** ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso al nacer de menos de 2 500 g.

**Colesterol:** Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua. Participa en la estructura de algunas lipoproteínas plasmáticas y a su presencia en exceso se le atribuye la génesis de la aterosclerosis.

**Colesterol HDL:** Lipoproteína de alta densidad que transporta el colesterol desde los tejidos del organismo hasta el hígado, retirando el colesterol de las arterias para su excreción hepática.

**Colesterol LDL:** Lipoproteína de baja densidad que transporta el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos.

**Creatinina:** Sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular. Deriva del metabolismo de la creatina muscular se convierte a creatinina y fosfocreatina en el tejido muscular.

**Enfermedad:** Se denomina enfermedad al proceso y a la fase que atraviesan los seres vivos cuando padecen una afección que atenta contra su bienestar al modificar su condición ontológica de salud. Esta situación puede desencadenarse por múltiples razones, ya sean de carácter intrínseco o extrínseco al organismo con evidencias de enfermedad.

**Enfermedad Renal Crónica:** Se entiende que existe un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica (ERC) cuando hay un índice de filtrado glomerular de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; y que existen diversos factores de riesgo.

**Glomérulo:** Cada uno de los diminutos ovillos de capilares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina.

**Glomeruloesclerosis:** algunos de los glomérulos resultan cicatrizados, mientras que otros permanecen normales. El término "segmentaria" significa que sólo parte de un glomérulo individual resulta dañado.

**Glucosa:** Aldohexosa de seis átomos de carbono. Sólido blanco, muy soluble en agua, de sabor muy dulce. Principal fuente energética para los organismos.

**Iatrogénicos:** nacimientos inducidos por intervención médica.

Índice de masa corporal: Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura, y que se emplea para medir la cantidad total de tejido graso de una persona.

Joven: Se denomina joven a aquella persona que se encuentra en un período temprano de su desarrollo orgánico. El término proviene del término latino “Juventus”, para referir a la edad situada entre la niñez y la edad adulta. Según la Organización de las Naciones Unidas la extensión de la juventud puede abarcar desde los 10 a los 24 años.

Microalbúmina: designa la presencia de albúmina en pequeñas cantidades en la orina.

Microalbuminuria: Hablamos de microalbuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina está comprendida entre 30 y 300 mg/24 horas. Este aumento débil de la albúmina en la orina suele indicar una nefropatía en su fase de inicio.

Nefrona: Unidad funcional del riñón. Se encarga del filtrado de las sustancias de desecho de la sangre para eliminarlas a través de la orina. Reabsorbe parte del agua y las moléculas útiles. Cada riñón tiene aprox. un millón de nefronas. Cada nefrona se compone de un corpúsculo renal y de un túbulo renal. El corpúsculo renal es la parte de la nefrona que filtra el plasma sanguíneo. El túbulo renal es la parte de la nefrona que reabsorbe agua y sustancias e iones útiles para el cuerpo.

Peso: Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados, o insaturados.

**Pre-término:** Se considera nacimiento prematuro o pre-término todo parto que se produce antes de completarse la semana 37 de gestación. Independientemente de peso al nacer (Organización Mundial de la salud).

**Salud:** es aquello que origina una alteración o rompe la armonía en un individuo, ya sea a escala molecular, corporal, mental, emocional o espiritual.

**Talla:** medida de una persona de los pies a la cabeza.

**Tasa de Filtrado Glomerular:** La tasa de filtración glomerular (TFG) es igual a la suma de las tasas de filtración de todas las nefronas funcionantes, por lo que la TFG es una medida aproximada del número de nefronas en funcionamiento.

**Tensión arterial:** Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Cada vez que el corazón late, bombea sangre hacia las arterias, que es cuando su presión es más alta. A esto se le llama presión sistólica. Cuando su corazón está en reposo entre un latido y otro, la presión sanguínea disminuye. A esto se le llama la presión diastólica.

**Triglicéridos:** Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados, o insaturados.

## RELACIÓN DE TABLAS

<b>Núm.</b>	<b>Denominación:</b>	<b>Página</b>
I	Características clínicas de la población de estudio	55
II	Características bioquímicas de la población de estudio	56
III	Correlación de las variables estudiadas	58

## RELACIÓN DE FIGURAS

<b>Núm.</b>	<b>Denominación:</b>	<b>Página</b>
I	Correlaciones significativas entre la Edad Gestacional y otras variables.	59
II	Correlaciones significativas entre el Peso al nacer con otros parámetros.	60
III	Correlación significativa entre la Microalbúmina con la Presión arterial sistólica.	60
IV	Correlaciones significativas entre el Índice de masa corporal con otras variables.	61
V	Correlaciones significativas entre la Presión arterial sistólica con otras variables	62

## RELACIÓN DE ANEXOS

<b>Núm.</b>	<b>Denominación:</b>	<b>Página</b>
I	Carta de consentimiento informado	81
II	Formato de captura de datos	83

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
Resumen	1
Abstract	2
1 Introducción	3
2 Antecedentes	5
3 Planteamiento del problema	21
4 Justificación	24
5 Hipótesis del trabajo	26
6 Objetivos	28
7 Material y métodos	30
8 Resultados	54
9 Discusión	63
10 Conclusiones	71
11 Referencias bibliográficas	73
12 Anexos	81
Total de páginas	85



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



## 1. RESUMEN

### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN ADULTA JOVEN CON EL ANTECEDENTE DE PRE-TÉRMINO AL NACER

**Antecedentes:** Cada año nacen unos 15 millones de niños pre-término, es decir, más de uno de cada 10. En el año 2012 la OMS publicó que las estimaciones en México fueron de 2 millones 216 mil 700 nacimientos, la tasa de nacimientos pre-término fue de 7.3 por cada 100, equivalente a 162 mil; existen diversos factores de riesgo que hacen que exista una Tasa de Filtrado Glomerular disminuida ( $<90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) como lo es el nacimiento pre-término. Por tanto es importante identificar el estadio de la enfermedad renal para valorar su tratamiento o prevenir los estadios superiores si se sabe que existen diversos factores de riesgo.

**Objetivo:** Evaluar la reserva funcional renal en individuos jóvenes que radica en Morelia, Michoacán con el antecedente de pre-término, mediante el cálculo de la tasa de filtrado glomerular.

**Material y métodos:** Es un estudio prospectivo, transversal, comparativo y clínico se analizaron a 80 individuos, agrupado en dos grupos: **Grupo 1:** 42 (52.5%) individuos que cumplieron con los criterios de inclusión donde el antecedente más importante es el nacimiento pre-término en edad gestacional y que se comparó con el **grupo 2:** grupo control de 38 (47.5%) individuos que reunió todas las características de los criterios de inclusión pero sin el antecedente de nacimiento pre-término en edad gestacional. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante pruebas de dispersión, correlación de Pearson para establecer asociación. Se consideró a  $p$  como significativa con un valor  $<0.05$ .

**Resultados:** Se observa únicamente una diferencia significativa en las concentraciones séricas del ácido úrico ( $5.30 \pm 1.21$  vs.  $4.36 \pm 1.80$ ), en la TFG ( $134.47 \pm 22.47$  vs.  $123.45 \pm 21.61$ ) y en las concentraciones de albumina en orina ( $8.75 \pm 9.04$  vs.  $4.97 \pm 4.10$ ). De hecho, en el grupo pre-término se observó que 19 sujetos tuvieron una TFG en el rango de hiperfiltración (TFG  $\geq 140$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC) en comparación a sólo 4 jóvenes del grupo control que cayeron en el rango de hiperfiltración; similarmente, 6 sujetos del grupo de pre-término tuvieron valores de albúmina en orina en rango de la microalbuminuria (20 a 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  orina); además en el grupo pre-término existen 9 sujetos con la concentración de ácido úrico elevado y solo 7 jóvenes del grupo con nacimiento a término.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren una posible asociación entre el antecedente de nacimiento pre-término y la elevada concentración de albúmina en orina, la TFG y la concentración de ácido úrico.

**Palabras clave:** nacimiento pre-término/ Tasa de Filtrado Glomerular/ Microalbúmina/ Ácido úrico/ Hiperfiltración glomerular



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



## 2. ABSTRACT

### RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DETERIORATION OF THE RENAL FUNCTION IN A YOUNG ADULT POPULATION WITH THE ANTECEDENT OF PRE-TERM BIRTH

**Antecedents:** Each year are born around 15 million children pre-term, more than one of each 10. In the year 2012 OMS published that estimates in Mexico were 2 million 216 thousand 700 births, the birth rate pre-term was 7.3 per 100, equivalent to 162 thousand; there are several risk factors that make for a rate of glomerular filtration rate decreased ( $<90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) as it is the birth pre-term. Therefore is important to identify the stage of kidney disease to assess its treatment or prevent the higher levels if it is known that there are several risk factors.

**Objective:** evaluate the renal functional reserve in young individuals that lives in Morelia, Michoacán with the antecedent of pre-term, through the calculation of the rate of glomerular filtration.

**Material and Methods:** In a prospective, transversal, comparative and clinical screening, 80 individuals were analyzed, grouped in two groups: **Group 1:** 42 (52.5%) individuals who met the inclusion criteria where the most important backdrop is the pre-term birth in gestational age and compared it with the **Group 2:** control group of 38 (47.5%) individuals who met all the characteristics of the inclusion criteria but without the antecedent of pre-term birth in gestational age. The statistical analysis was carried out by evidence of dispersion, Pearson correlation to establish an association. It was considered to p, as significant with a value  $<0.05$ . It is found only a significant difference in serum concentrations of uric acid ( $5.30 \pm 1.21$  vs.  $4.36 \pm 1.80$ ), in the Glomerular Filtration rate (GFR) ( $134.47 \pm 22.47$  vs.  $123.45 \pm 21.61$ ) and in the concentrations of albumin in urine ( $8.75 \pm 9.04$  vs.  $4.97 \pm 4.10$ ). In fact, in group pre-term it was noted that 19 subjects had a GFR in the range of hyperfiltration ( $\text{GFR} \geq 140 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) compared to only 4 youth of the control group that fell in the range of hyperfiltration; similarly, 6 subjects of group of pre-term had values of albumin in urine in the range of microalbumin (20 to 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  urine); in addition the group pre-term there are 9 subjects with the concentration of uric acid high and only 7 youth group with birth to term. Our results suggest a possible association between in history of pre-term birth and the high concentration of albumin in urine, the GFR and the concentration of uric acid.

**Key words:** pre-term birth/ GFR/ Microalbumin/ uric acid/ glomerular hyperfiltration



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

Se entiende que existe un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica (ERC) cuando hay un índice de filtrado glomerular de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; y que existen diversos factores de riesgo como edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas e infecciones urinarias; por otra parte si se tiene un filtrado glomerular de 90ml/min/1.73m<sup>2</sup> hay un daño renal con filtrado glomerular normal lo que nos indica alteraciones patológicas o marcadores de daño.

La ERC se considera problema de salud ya que su incidencia y prevalencia han aumentado progresivamente (desde 200 ppmh en México hasta 1100 ppmh en EUA) y su frecuencia alcanza los picos más altos después de los 65 años de edad.

Por tanto es importante identificar el estadio de la enfermedad renal crónica para valorar su tratamiento o prevenir los estadios superiores si se sabe que existen diversos factores de riesgo.

## 2. ANTECEDENTES

### 3. ANTECEDENTES

#### DEFINICIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome compuesto de una disminución variable en la Tasa de Filtración Glomerular, consecuencia de ello hay retención de catabolitos nitrogenados y agua en espacio extracelular llevando a la pérdida homeostasis hidro-electrolítica y ácido base. Estando en esta alteración hay de manera masiva e irreversible disminución por destrucción de las nefronas, ocasionando en las nefronas aún funcionantes un hiperfuncionamiento compensatorio de manera de adaptación resultado de aumento de presión capilar glomerular y del flujo sanguíneo hacia ellas. Dichos cambios con el tiempo empeoran el daño ya existente y ocasionan que los glomérulos con esas adaptaciones desarrollen esclerosis y mueran (1).

La enfermedad renal crónica queda definida por: 1.- lesión renal > 3 meses, confirmada por biopsia y/o estudios de laboratorio o de imagen, y/o 2.- filtrado glomerular <60 ml/min.  $1.73m^2$  durante > 3 meses (2).

#### EPIDEMIOLOGÍA

El recién nacido de bajo peso (RNBP), ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso al nacer de menos de 2 500 g (3). Como es de entenderse incluye a los prematuros y los de restricción de crecimiento fetal (RCIU). Este punto de corte para comparación internacional se basa en observaciones epidemiológicas donde los infantes que pesan menos de 2 500 g son aproximadamente 20 veces más propensos a morir y mayor morbilidad que los de mayor peso (4).

Cada año nacen unos 15 millones de niños pre-término, es decir, más de uno de cada 10. En el año 2012 la OMS publicó que las estimaciones en México fueron

de 2 millones 216 mil 700 nacimientos, la tasa de nacimientos pre-término fue de 7.3 por cada 100, equivalente a 162 mil (5). En 2010 en México, de cada 100 nacidos vivos, 8 nacieron con bajo peso, el 8.3% presentaron el bajo peso al nacer, los estados que más índice de personas pre-término presenta son, el Distrito Federal la entidad con el mayor porcentaje (11.6%), seguido por el Estado de México y Yucatán (10.5 y 9.7% respectivamente) (6).

Las repercusiones del BPN no se confinan sólo al período neonatal inmediato o al mediano plazo. El retardo en el crecimiento y desarrollo puede continuar hasta la edad adulta, e incluso manifestarse sobre la descendencia del afectado, de modo que la mortalidad por infecciones de adultos jóvenes que tuvieron BPN, puede llegar a ser hasta diez veces mayor, comparada con la de quienes tuvieron peso adecuado al nacimiento (7).

Estos pacientes también presentan enfermedades crónico degenerativas en la edad adulta, principalmente enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión arterial sistémica), diabetes tipo II, obesidad y osteoporosis que parecen tener más relación con la alimentación hiperproteica que a menudo se proporciona a estos pacientes, (8-9) o bien a las alteraciones del balance en los nutrientes y su acción sobre la vasculatura fetal (10).

Se ha demostrado que los individuos con bajo peso al nacer, tienen un número significativamente menor de nefronas que los normopeso. En esta nefrona, se produce hipertrofia y esto conlleva a una hipertensión intraglomerular (nefrona hiperfuncionante), que suele ocasionar en el tiempo una glomerulosclerosis y un desarrollo de la hipertensión arterial que, a su vez, acelera la glomerulosclerosis. Se crea así un círculo vicioso que contribuye a la reducción del número de nefronas en la edad adulta (11, 12)

## 1. Factores de riesgo que afectan la disminución de la función renal

Los factores de riesgo cardiovascular que favorecen la aparición o afectan la progresión de la ERC, pueden ser modificables y no modificables.

### 1.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

#### 1.1.1. NACIMIENTO PRE-TÉRMINO

Un embarazo humano completo dura 40 semanas. Se considera nacimiento prematuro o pre-término todo parto que se produce antes de completarse la semana 37 de gestación. Independientemente de peso al nacer (Organización Mundial de la salud). Aunque todos los nacimientos que se producen antes de completar las 37 semanas de gestación son nacimientos pre-término, la mayor parte de las muertes y los daños neonatales corresponden a los partos que se producen antes de la semana 34 de gestación (13,14). Por lo tanto, con frecuencia es conveniente considerar que los nacimientos prematuros pueden clasificarse a su vez en diversas categorías de prematuridad: pre-término muy extremo, pre-término extremo, pre-término moderado y en ocasiones pre-término tardío.

- Pre-término: nacimiento que se produce entre las semanas 23 y 37 semanas de gestación.
- Pre-término tardío: nacimiento que se produce entre las semanas 34 y 36 de gestación.
- Pre-término moderado: nacimiento que se produce entre las semanas de 32 a 34 de gestación.
- Pre-término muy extremo: nacimiento que se produce antes de las 28 semanas de gestación.

Los nacimientos pre-término pueden ser espontáneos y iatrogénicos (inducidos por intervención médica). Aproximadamente el 20% de todos los nacimientos de todos los nacimientos pre-término son iatrogénicos. En estos casos, es el

facultativo el que decide que el bebé debe nacer pre-término debido a complicaciones maternas o fetales, entonces el parto se induce médicamente o se practica una cesárea.

Nacimiento pre-término espontáneo

Según la clasificación tradicional, los nacimientos pre-término espontáneos se asocian con un parto prematuro o bien la rotura prematura de las membranas fetales (RPM) (15,16).

### 1.1.2. BAJO PESO AL NACER

Un recién nacido de bajo peso (BP) es todo aquel que pesa menos de 2,500 gramos al nacer, independientemente de la edad gestacional. Esta afirmación implica que no todos los recién nacidos de bajo peso invariablemente son bebés prematuros, aunque existe una relación obvia entre el peso al nacer y la prematuridad. En los países desarrollados, la mayor parte de los recién nacidos de bajo peso son prematuros. En los países menos desarrollados, la proporción de bebés de bajo peso nacidos a término es superior debido al mayor índice de desnutrición. Los pesos bajos al nacer pueden dividirse a su vez en subcategorías: bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer y bajo peso extremo al nacer.

- Bajo peso al nacer: menos de 2,500 g
- Muy bajo peso al nacer: menos de 1,500 g
- Bajo peso extremo al nacer: menos de 1,000 g

Los recién nacidos de bajo peso engloban tanto a los bebés nacidos pre-términos como a los bebés cuyo crecimiento en el útero ha sido deficiente. Todo recién nacido cuyo peso al nacer es notablemente inferior a la norma de la población general se denomina recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG). El nivel de corte normalmente se establece en un peso inferior al percentil 10 correspondiente a la edad gestacional. Por lo tanto puede deducirse que un recién nacido PEG es más pequeño que el 90 por ciento de todos los bebés nacidos con

la misma edad gestacional (17). El bajo peso al nacer se ha asociado con HTA por un número de nefronas reducido al nacer oligonefronia, que por la incapacidad de manejar cantidades altas de solutos y cargas de sal, lleva a hipertrofia compensatoria, que favorece la aparición de glomeruloesclerosis y ERC(18).

### 1.1.3. EDAD

La tasa de progresión de la ERC es influenciada por el incremento progresivo de la edad (19).

### 1.1.4. GÉNERO

En análisis univariados, el género masculino se asoció con mayor deterioro de la FG (20), pero este comportamiento no se ha podido confirmar en análisis multivariados (21).

## 1.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Dentro de los predictores de progresión acelerada de disminución renal se han documentado en la literatura como factores de riesgo los siguientes:

### 1.2.1. CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El corazón impulsa sangre continuamente hacia la aorta, la presión en ésta será evidentemente alta, aproximadamente 100mm Hg. También y debido a que el bombeo del corazón es pulsátil, la presión arterial fluctuará entre un valor sistólico de 120mm Hg y un valor diastólico de 80mm Hg, en general, la presión arterial está controlada independientemente del control del flujo sanguíneo local o del control del gasto cardiaco (22).

La elevación de las cifras de PA elevada a nivel sistémico, se han relacionado con un aumento de la presión a nivel del glomérulo, ocasionando alteraciones crónicas hemodinámicas de la arteriola aferente y llevando un fenómeno conocido como hiperfiltración adaptativa. Esta es posiblemente la fase inicial de la ERC. Los



cambios hemodinámicos de mayor relevancia en el proceso son:

- Respuesta compensadora de la nefrona para mantener el FG.
- Vasodilatación renal primaria, que ocurre en los pacientes con diabetes mellitus o varios desordenes.
- Reducción compensatoria de la permeabilidad de la pared del capilar glomerular a pequeños solutos y agua. La caída del FG es soportada por un aumento de la presión intraglomerular, respuesta mediada por una reducción del flujo hacia la mácula densa con la subsecuente activación túbulo glomerular (23).

#### CLASIFICACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SEGÚN LA CIE 10

	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Presión arterial óptima	< de 120	<80
Presión arterial normal	120-129	80 a 84
Presión arterial normal alta	130-139	85 a 89
HTA etapa 1	140-159	90 a 99
HTA etapa 2	160-179	100 a 109
HTA etapa 3	=180	=110
Hipertensión sistólica aislada	>140	<90

CLASIFICACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SEGÚN LA CIE 10 (18)

## CLASIFICACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL DE ACUERDO A SU ETIOLOGÍA

<b>I. Hipertensión diastólica</b>
a) Primaria, esencial o idiopática
b) Secundaria: 1. Renal 2. Endócrina 3. Coartación de la aorta 4. Hipertensión inducida por el embarazo 5. Trastornos neurológicos 6. Uso de medicamentos y otras sustancias
<b>II. Hipertensión sistólica</b>
a) Aumento del gasto cardiaco, b) Rigidez de la aorta
<b>CLASIFICACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL DE ACUERDO A SU ETIOLOGIA (18)</b>

## 1.2.1.1. Relación entre el pre-término y la presión arterial

La HTA es una de las más importantes causas de muerte prematura en todo el mundo, está presente en aproximadamente el 25% de los adultos y su prevalencia aumenta con la edad (24). Evidencias epidemiológicas sugieren que el bajo peso al nacer es un determinante importante para el desarrollo de hipertensión arterial (25, 26), enfermedad cardiaca isquémica (27, 28) y diabetes tipo 2 (29, 30). Esas observaciones sugieren que factores presentes en la vida prenatal generan alteraciones metabólicas persistentes, lo que predispone a la enfermedad en la vida adulta (31). A su vez, la restricción de crecimiento intrauterino afecta alrededor de 30 millones de nacimientos al año, y el 95% de esos bebés nacen en países pobres y en desarrollo, en las varias regiones del mundo (32). La correlación entre el bajo peso al nacer y el aumento de la presión arterial en niños y adolescentes no es un consenso, existen estudios que evidenciaron esa asociación (33, 34) y otros que no observaron un aumento de la presión arterial relacionada al BPN (35).

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema de salud mundial, por su impacto en la calidad y expectativa de vida en la población adulta. Se calcula una

prevalencia del 30 % con un aproximado de 58 millones de hipertensos (36). A pesar de los avances científicos en el campo de la medicina, no se ha podido esclarecer con exactitud los mecanismos fisiopatogénicos que influyen en el desarrollo de la hipertensión arterial. Factores genéticos, hábitos dietéticos como la ingesta de sal, alteraciones en el sistema renina-angiotensina, o en el sistema nervioso autónomo, entre otros, se han estudiado intensamente. Más recientemente se han evaluado otros factores como la disfunción endotelial y el papel del óxido nítrico y el de las endotelinas. También situaciones relacionadas con el desarrollo intrauterino como el bajo peso al nacer, se involucran entre los factores que pueden influir en la aparición en la edad adulta de cifras elevadas de tensión arterial. Se han propuesto varias hipótesis para explicar el posible mecanismo que interviene en la asociación entre el bajo peso al nacer y la hipertensión arterial. Se han señalado trastornos en la acción de sustancias tróficas placentarias con interferencia en la nutrición fetal, además de un posible déficit en la actividad placentaria de la enzima 11 Beta-HSD-II, e inactivación del cortisol materno y mayor exposición del feto a los glucocorticoides de la madre (37). Una de las teorías más aceptada en la actualidad es la que se basa en la oligonefropatía congénita, donde el crecimiento intrauterino retardado (CIUR) provoca una nefrogénesis incompleta. El feto humano necesita alcanzar 2 300 g de peso para completar la nefrogénesis, de manera que después del nacimiento no ocurre nefrogénesis, por lo que el número de nefronas es fijo durante la vida extrauterina (38). Se ha demostrado que los individuos con bajo peso al nacer tienen un significativo número menor de nefronas que aquellos con normopeso, según lo reportado por Leroy y otros, en 1991 (39).

En la nefrona hipertrófica se produce una hipertensión intraglomerular (nefrona hiperfuncionante), que suele ocasionar en períodos de años una glomerulosclerosis y desarrollo de la hipertensión arterial que a su vez acelera la glomerulosclerosis (40). Se crea así un círculo vicioso que contribuye a la reducción del número de nefronas en la edad adulta.

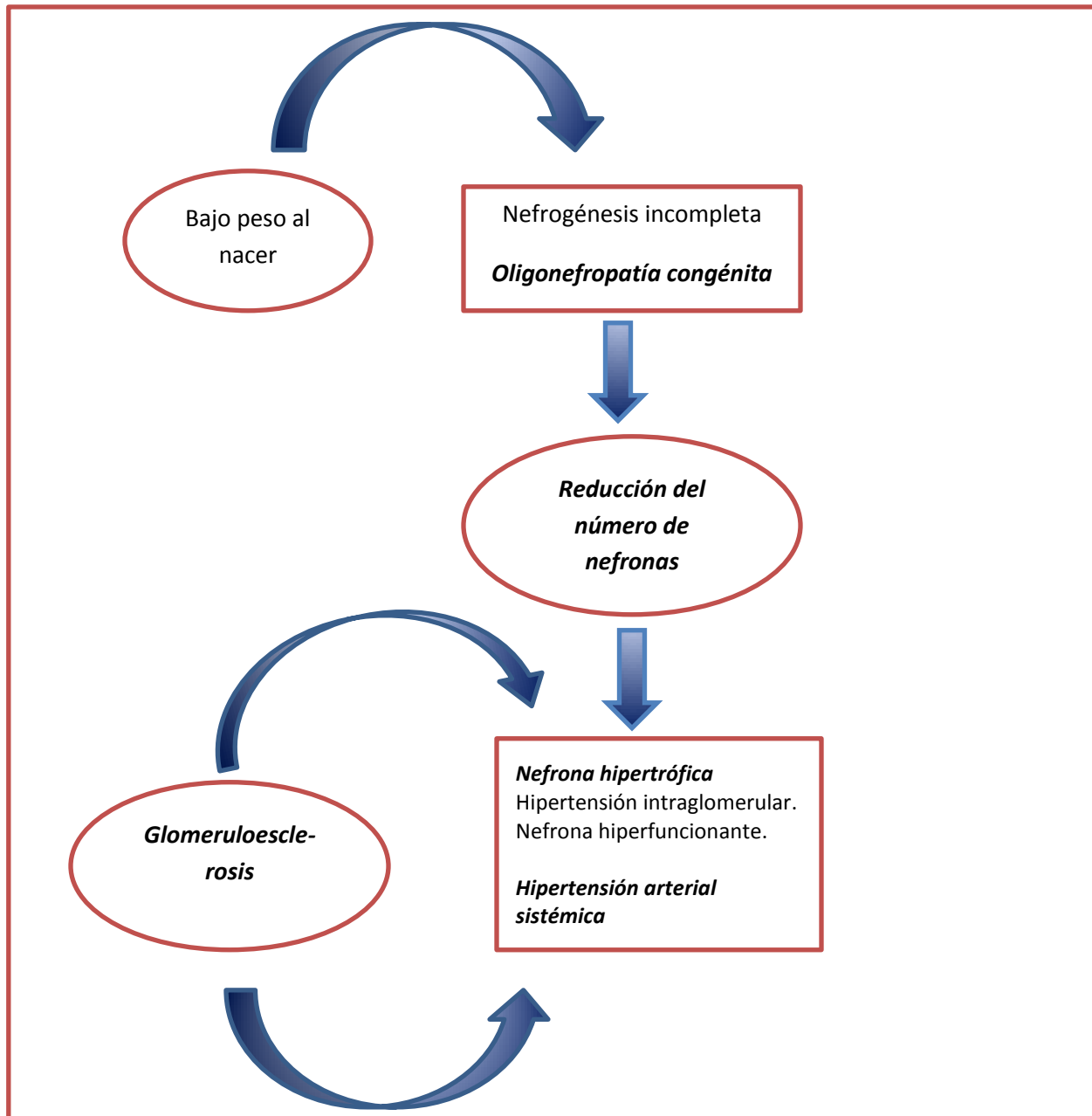


Imagen 1: En la nefrona hipertrófica se produce una hipertensión intraglomerular (nefrona hiperfuncionante), que suele ocasionar en períodos de años una glomerulosclerosis y desarrollo de la hipertensión arterial que a su vez acelera la glomerulosclerosis. Se crea así un círculo vicioso que contribuye a la reducción del número de nefronas en la edad adulta (41).

### 1.2.1.2. DAÑO RENAL AL EXISTIR UNA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

La presión arterial alta hace que el corazón trabaje más duro y, con el tiempo, puede dañar los vasos sanguíneos por todo el cuerpo. Si los vasos sanguíneos de los riñones se dañan, es posible que dejen de eliminar los desechos y el exceso de líquido del cuerpo. Entonces, puede que el exceso de líquido en los vasos sanguíneos aumente aún más la presión arterial. Es un ciclo peligroso.

La hipertensión puede ser el resultado de un exceso de líquido en los vasos sanguíneos normales o de la cantidad normal de líquido en vasos sanguíneos estrechos, duros u obstruidos.

La presión arterial alta es una de las causas principales de insuficiencia renal, también llamada enfermedad renal en estado terminal. Las personas con insuficiencia renal deben recibir un trasplante de riñón o someterse a tratamientos de diálisis; es decir, tratamientos regulares para purificar la sangre. Cada año, la presión arterial alta causa más de 25.000 casos nuevos de insuficiencia renal en los Estados Unidos (42).

### 1.2.1.3. ENFERMEDAD RENAL RELACIONADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre la enfermedad renal y patología cardiovascular es doble: por un lado, las enfermedades del riñón contribuyen al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y, por otro lado, las enfermedades cardiovasculares facilitan la aparición y la progresión de ciertas nefropatías. Así, mientras que determinadas alteraciones orgánica o funcionales del riñón contribuyen al desarrollo de la HTA, esta facilita el desarrollo de la nefrosclerosis (43).

## 2. Anatomía y fisiología renal

### FISIOLOGIA RENAL

El riñón tiene tres funciones principales. Como regulador de órganos, los riñones precisamente controlan la composición, el volumen de los fluidos del cuerpo y mantienen un equilibrio ácido-base tan bien como la presión sanguínea con variación de la excreción de agua y solutos. Como órgano excretorio, los riñones remueven varios nitrógenos metabólicos como producto final en la orina. En general, los riñones filtran el plasma en los glomérulos formando un ultrafiltrado libre de proteína. Este ultrafiltrado pasa por varios segmentos tubulares donde se reabsorben los constituyentes esenciales y secreción de los productos no deseados. El riñón como órgano endócrino produce importantes hormonas, como la renina, eritropoyetina y vitamina activa D<sub>3</sub> (calcitriol), los riñones participan en la degradación de varios componentes tanto endógenos como exógenos (44).

### ANATOMIA DE LOS RIÑONES

Los riñones están situados en la región retroperitoneal a lo largo de los músculos psoas. El hilio renal corresponde aproximadamente a las apófisis transversa de la primera vértebra lumbar. Los polos superiores están algo más cerca de la línea media. El polo superior izquierdo queda a la altura de la 11<sup>a</sup> costilla, el polo superior derecho un poco más bajo, por la posición del hígado.

Al nacer el riñón mide 4 – 5 cm de largo para llegar a 10 – 12 cm en el adulto.

El peso promedio del riñón del RN es de 23 gr. y de 125 gr. en el adulto.

En el RN el riñón es un órgano completo en cuanto al número de sus elementos, el crecimiento ulterior alarga y ensancha los túbulos, especialmente los contorneados y los glomérulos duplican su volumen.

Los riñones están sostenidos por:

Grasa perirrenal, dentro de la fascia perirrenal o cápsula de Gerota con su hoja anterior de Toldt y hoja posterior de Zuckerkandl que constituyen la celda renal.

Pedículo vascular renal Tono de los músculos abdominales Volumen de visceras

abdominales. El descenso que como promedio sufren los riñones durante la inspiración o al adoptarse la posición de pie es de 4 a 5 cm., que equivale a un cuerpo vertebral. Si el descenso es mayor se denomina Ptosis renal.

El riñón está envuelto por una cápsula renal, fibrosa, delgada y resistente y al corte longitudinal observamos el parénquima renal compuesto por la sustancia medular central formada por 8 a 12 pirámides cónicas de Malpighi en cada riñón.

Cuyas bases quedan en contacto con la corteza y sus vértices, que en su seno produce una eminencia denominada papila, perforada por 15 a 20 orificios (área cribosa) por los cuales se abren los conductos colectores a los cálices menores. Cada 4 a 7 pirámides forman una papila (cáliz menor). Rodeando las pirámides, excepto en la papila se encuentra la sustancia cortical, formada por una gruesa capa periférica que separa las pirámides de Malpighi de la periferia del riñón y por otra parte se hunde y penetra entre las pirámides mediante las columnas de Bertin. La porción periférica de la sustancia cortical está formada por las pirámides de Ferrein y el laberinto. La sustancia cortical contiene los glomérulos.

En el tejido intersticial o conectivo que separa los túbulos unos de otros y forma el retículo renal, se encuentran los vasos arteriales, venosos y linfáticos y los nervios del riñón. La pelvis renal puede ser intra o extrarenal y posee normalmente tres cálices mayores formados por la unión de 2 a 4 cálices menores (45).

## NEFROGENESIS

La nefrogénesis finaliza entre las 34 a 36 semanas de gestación (SDG), resultando en 700,000 a 1,000,000 de nefronas en cada riñón(46). Se inicia a partir de la yema ureteral con sucesivas dicotomizaciones o ramificaciones en cuyo extremo se localiza el blastema metanéfrico, con el que interactúa. Algunas de estas células mesenquimales inician una transición mesénquimo-epitelial que formará la mayoría del epitelio tubular. Tras la formación de vesículas y corpúsculos alargados en forma de coma, el extremo distal se une al brote ureteral y el proximal es invadido por células endoteliales inmaduras que inician la

glomerulogénesis y dan lugar a las nefronas.

El 60% de las nefronas forman en el tercer trimestre de gestación, dando lugar a 9 o 10 capas de glomérulos visibles en las preparaciones histológicas. La dotación o masa nefronal que se alcance en ese momento será aquélla con la que el individuo afrontará el resto de su vida. El riñón fetal en desarrollo es sensible a la masa corporal fetal, de tal forma que el tamaño renal al nacer y el peso están íntimamente relacionados. El peso al nacer es la pista más valiosa de la masa nefronal total (47). Las primeras nefronas se logran encontrar en la novena SDG; sin embargo, la producción de orina se da entre la 10-12 SDG. A las 20 SDG se producen 5 mL/h de orina que forman el 90% de líquido amniótico, alcanzando 50 mL/h a las 40 SDG. En el útero, la placenta mantiene la homeostasis y balance hidroelectrolítico (48) y un deterioro en la producción de orina origina oligohidramnios e hipoplasia pulmonar (49).

Los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer tienen pérdida de líquidos alta, la cual en su mayoría es insensible a través del epitelio respiratorio y la piel. La habilidad de los riñones inmaduros para compensar este desequilibrio es limitado; por lo tanto, es esencial no sólo mantener un balance hidroelectrolítico, sino permitir también que ocurran los cambios como son la contracción fisiológica del líquido extracelular, sin perturbar el estado hidroelectrolítico.

En estos recién nacidos se distinguen tres fases de adaptación renal: prediurética, diurética y de homeostasis.

La tasa de filtración glomerular es más baja y la capacidad de reabsorción de sodio en los túbulos proximales limitada. Aunque los prematuros pueden diluir su orina, no la pueden concentrar mostrando una osmolaridad a los tres días de vida de 400-500 mOsm/L, a diferencia del recién nacido de término que es de 600-800 mOsm/L. Como resultado, el requerimiento de agua es más alto en los pre-término (50).



### 3. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica según las guías k/doi 2002 de la national kidney foundation

Estadios de la insuficiencia renal crónica		
Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
—	Riesgo aumentado de ERC	60 con factores de riesgo*
1	Daño <i>renal</i> <sup>†</sup> con FG normal	90
2	Daño <i>renal</i> <sup>†</sup> con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

FG: filtrado glomerular. \*Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo social.

Daño *renal*<sup>†</sup>: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina >30mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en >17mg/g en varones y 25mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen (51).

#### 4. Medida de la función renal

La determinación de los diferentes estadios de la función renal puede ser de manera indirecta mediante algunas fórmulas tomando algunos parámetros bioquímicos y físicos del paciente o directamente mediante la recolección de orina de 24 horas para la cuantificación directa de la depuración de creatinina urinaria.

##### 1.- MDRD-7

$FG (ml/min/1,73m^2) = 170 \times [creatinina \text{ plasmática (mg/dl)}]^{-0,999} \times (edad)^{-0,176} \times [nitrógeno \text{ ureico (mg/dl)}]^{-0,17} \times [albúmina \text{ plasmática (g/dl)}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,18 \text{ si es de raza negra})$

##### 2.- MDRD abreviada o modificada

$FG (ml/min/1,73m^2) = 186 \times [creatinina \text{ plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es de raza negra})$

##### 3.- cockcroft-Gault

$Ccr (ml/min) = [(140 - edad) \times (\text{peso en Kg}) \times (0,85 \text{ si es mujer})] / (72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})$ .

-FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

\* la fórmula Cockcroft-Gault debe corregirse para  $1,73m^2$  de superficie corporal:

Fórmula de Dubois:  $SC (m^2) = 0,20247 \times \text{Altura (m)}^{0,725} \times \text{Peso (kg)}^{0,425}$

Fórmula de Mosteller:  $SC (m^2) = ([\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}] / 3,600)^{1/2}$

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las enfermedades crónicas no comunicables: diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica son responsables del 60% de las muertes en el mundo y se estima que serán la principal causa de discapacidad para el año 2020 (52).

De acuerdo con un estudio realizado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en la actualidad 9.5 millones de personas padecen enfermedad renal, de los cuales 129 mil presentan un estadio crónico.

Estadísticas nacionales revelan que la incidencia anual de la enfermedad en el país es de 40 mil personas; y se estima que para el 2025 el número de nuevos casos en su etapa terminal se incrementará en un 65.9 por ciento. Se calcula que la enfermedad alcanzará su número máximo de casos para el año 2043 y representará una inversión de 20 mil millones de pesos.

Al igual que con muchas otras enfermedades crónicas, la prevalencia de ERC aumenta con la edad, por lo que es superior al 20 por ciento en personas mayores de 60 años y el 35 por ciento, en los de más de 70 años. Sin embargo, 1 de cada 25 adultos jóvenes de entre 20 a 39 años también tiene esta condición; las personas de raza negra poseen el doble de probabilidades de ERC que los blancos, además de que los pacientes con diabetes o antecedentes de enfermedad cardiovascular registran la prevalencia más alta de ERC, llegando al 50 por ciento o más.

Las causas de la ERC son complejas e incluyen enfermedades comunes, como la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes, así como diversas enfermedades menos comunes que afectan principalmente al riñón.

Numerosos estudios nos mencionan que existe una gran importancia en la salud materna y fetal y la nutrición de la primera infancia en la prevención de la

enfermedad renal en la edad adulta. "El bajo peso al nacer y la prematuridad son factores de riesgo para la hipertensión, proteinuria y enfermedad renal crónica en la edad adulta", alertan los autores.

El bajo peso al nacer y la prematuridad se asocian con una reducción congénita en el número de nefronas (las unidades funcionales del riñón) que se vinculan con un mayor riesgo de presión arterial más alta y enfermedad renal posterior.

Toda una gama de factores pueden vincularse con bajo peso al nacer y la prematuridad, como la mala nutrición materna, factores sociales como la falta de atención prenatal, la edad de la madre (con madres adolescentes especialmente propensas a partos prematuros o niños nacidos con bajo peso), los factores ambientales, la exposición a las guerras y los conflictos y embarazos múltiples (53).

La anterior secuencia de ideas me lleva a plantearme la siguiente

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

***¿El nacimiento pre-término tiene relación con una tasa de filtrado glomerular menor en una población adulta joven que radica en la ciudad de Morelia Michoacán?***

## 4. JUSTIFICACIÓN

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La influencia que el desarrollo fetal tiene en la prevalencia y evolución de algunas de las enfermedades crónico degenerativas del adulto se ha puesto de manifiesto en las últimas dos décadas.

Personas con BPN suelen presentar enfermedades crónico degenerativas en la edad adulta, principalmente enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión arterial sistémica), diabetes tipo II, obesidad y osteoporosis que parecen tener más relación con la alimentación hiperproteica que a menudo se proporciona a estos pacientes, (54, 55).

Se sabe que los recién nacidos con bajo peso tendrían menor número de nefronas y, por tanto, menor área de filtración glomerular, lo que favorecería el desarrollo de HTA (56).

## 5. HIPÓTESIS DEL TRABAJO



## 5. HIPÓTESIS

EL NACIMIENTO PRE-TÉRMINO SE RELACIONA CON UNA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR MENOR EN UNA POBLACIÓN ADULTA JOVEN QUE RADICA EN MORELIA MOCHOACÁN.

## 6. OBJETIVOS

---

## 6. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar la reserva funcional renal en individuos jóvenes que radica en Morelia, Michoacán con el antecedente de pre-término, mediante el cálculo de la tasa de filtrado glomerular

### OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Conocer la reserva funcional renal en una población de adultos jóvenes que radican en la ciudad de Morelia, Michoacán que tuvieron nacimiento pre-término.
2. Investigar la presencia de microalbuminuria en dicha población.
3. Evaluar si es el bajo peso al nacer, el nacimiento pre-término o ambas condiciones se asocian con los valores de la presión arterial.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipo de Estudio.*

Se trata de un estudio transversal comparativo prospectivo.

### *Población de Estudio.*

Adultos jóvenes de apariencia sana, que radica en la ciudad de Morelia, Michoacán.

### *Tamaño de muestra.*

Con la siguiente ecuación se calculó el tamaño de la muestra, representativa de la población sujeta a estudio:

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{(2\pi_1)(1 - \pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:

$Z_{\alpha}$  = Valor de z correspondiente al nivel de confianza del 95% = 1.96.

$Z_{\beta}$  = Valor de z relacionado con  $\beta$  = -1.645

$\pi_1$  = Grupo de nacimiento pre-término que se espera tenga la función renal disminuida prematuros es igual al 70%.

$\pi_2$  = grupo control que se espera tenga la función renal disminuida el 32%.

$\pi_1 - \pi_2$  = diferencia entre proporción de grupo pre-término – proporción de grupo control, que sea clínicamente significativa.

$$n = \left[ \frac{1.96\sqrt{(2)(0.7)(1-0.7)} - (-1.645)\sqrt{(0.7)(1-0.7) + (0.32)(1-0.32)}}{0.7 - 0.32} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{1.96\sqrt{(2)(0.7)(0.3)} - (-1.645)\sqrt{(0.7)(0.3) + (0.32)(0.68)}}{0.38} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{1.96(0.6480) - (-1.645)(0.6539)}{0.38} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{2.3459}{0.38} \right]^2$$

**$n = 38.11$  adultos jóvenes que radican en Morelia Michoacán por grupo.**

## **Criterios de Selección.**

### ***Criterios de Inclusión:***

- Adultos jóvenes con antecedente de bajo peso al nacer o nacimiento pre-término que radiquen en la ciudad de Morelia, Michoacán.
- Edad comprendida entre 19 y 25 años.
- Que no estén ingiriendo fármacos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hipouricemiantes o antigotosos, hipotensores, o cualquier otro que pudiera alterar los resultados del estudio.

### ***Criterios de Exclusión.***

- Personas que no radiquen en la ciudad de Morelia, Michoacán.
- Edades menores a 19 o mayores a 25 años.
- Mujeres embarazadas o que dieron a luz en el año en curso.
- Personas que hayan sido diagnosticadas previamente con algún trastorno metabólico, crónico degenerativo o cardíaco.

### ***Criterios de eliminación:***

- Que no hayan dado su consentimiento informado o con información incompleta.

## **Variables de Estudio.**

- **Variable Independiente.**  
Antecedente de pre-término al nacer.
- **Variable Dependiente.**  
La función renal.

### Operacionalización de las variables

	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación de Variable	Indicador	Escala de Medición	Valores normales
<b>Peso</b>	Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados, o insaturados.	Kilogramos.	Cuantitativa.	Kilogramos con decimales.	Continua.	
<b>Talla</b>	Medida de una persona de los pies a la cabeza.	Metros.	Cuantitativa.	Metros con decimales.	Continua.	
<b>Índice de masa corporal</b>	Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura, y que se emplea para medir la cantidad total de tejido graso de una persona.	Kilogramos sobre metros cuadrados	cuantitativa	Kilogramos sobre metros cuadrados	Continua.	20 a 25 Kg/m <sup>2</sup>



<b>Tensión arterial:</b>	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón.	Milímetros	Cuantitativa.	Milímetros	Continua.	Tensión sistólica $\geq 140$ mm Hg
		de Mercurio.		de Mercurio.		Tensión diastólica $\geq 90$ mm Hg.
<b>Glucosa</b>	Aldohexosa de seis átomos de carbono. Sólido blanco, muy soluble en agua, de sabor muy dulce. Principal fuente energética para los organismos.	Miligramos	Cuantitativa.	Unidades	Continua.	Normal:
		por decilitro.		enteras.		75 a 115 mg/dL
<b>Ácido úrico</b>	Sólido en forma de escamas blanquecinas, ligeramente soluble en agua, cuya acumulación patológica produce cálculos y otros trastornos como la gota.	Miligramos	Cuantitativa.	Unidades	Continua.	Normal:
		por decilitro.		enteras.		Hombres 3.4 a 7mg/dL
						Mujer: 2.4 a 5.7 mg/dL

<b>Creatinina</b>	Sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular. Deriva del metabolismo de la creatina muscular se convierte a creatinina y fosfocreatina en el tejido muscular.	Miligramos por decilitro.	Cuantitativa.	Unidades enteras.	Continua.	Normal:
						Suero o plasma
						Hombre: 0.7-1.4 mg/dL
						Mujer: 0.6-1.1 mg/dL
<b>Colesterol</b>	Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua. Participa en la estructura de algunas lipoproteínas plasmáticas y a su presencia en exceso se le atribuye la génesis de la aterosclerosis.	Miligramos por decilitro.	Cuantitativa.	Unidades enteras.	Continua.	Normal:
						Inferiores a 200 mg/dL

<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad que transporta el colesterol desde los tejidos del organismo hasta el hígado, retirando el colesterol de las arterias para su excreción hepática.	Miligramos por decilitro.	Cuantitativa.	Unidades enteras.	Continua.	Normal:
						Hombre >40 mg/dL
						Mujer >50mg/dl

						Óptimo: <100  mg/dL.
<b>LDL:</b>	Lipoproteína de baja densidad que transporta el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos.	Miligramos  por decilitro.	Cuantitativa.	Unidades  enteras.	Continua.	Casi óptimo: 110-129 mg/dL  Alto:  130-189 mg/dL  Muy alto:  ≥190 mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados, o insaturados.	Miligramos  por decilitro.	Cuantitativa.	Unidades  enteras.	Continua.	Normal:  <150 mg/dL

<b>Microalbimuria:</b>	Presencia de cantidades comprendidas entre 30 y 299 mg/día de albúmina en la orina matinal.	Miligramos por día.	Cuantitativa.	Unidades enteras.	Continua.	Normal:  ≤20  µg/ml.
------------------------	---	---------------------	---------------	-------------------	-----------	----------------------------------

## METODOLOGIA

Se estudiaron a 80 individuos de ambos sexos con edad entre 19 y 25 años de la ciudad de Morelia, Michoacán los cuales fueron divididos en dos grupos:

Grupo 1 fue el grupo de estudio que cumplió con los criterios de inclusión donde el antecedente más importante es el nacimiento pre-término en edad gestacional y que se comparó con el grupo 2, grupo control que reunió todas las características de los criterios de inclusión pero sin el antecedente de nacimiento pre-término en edad gestacional.

A cada paciente que reunió los criterios de inclusión y que dieron su consentimiento verbal y por escrito; una vez informados ampliamente y con lenguaje sencillo de los objetivos del estudio deberán firmar la carta de consentimiento informado por escrito (anexo 1), se les dio cita en la Facultad de Químico Farmacobiología en Morelia, Michoacán para:

- Un interrogatorio dirigido investigando antecedentes de diabetes, hipertensión o enfermedad renal. (ANEXO 2)
- Se les midió la presión arterial con baumanómetro de mercurio previamente

calibrado, sentado en reposo por lo menos cinco minutos, sin haber ingerido bebidas cafeinadas, no haber fumado en los treinta minutos previos al estudio.

- Se les realizó la medición del peso corporal (Kg) en báscula con estadímetro con bata clínica y sin zapatos, la medición de la estatura (m) en posición erecta, con talones juntos y los pies separados en un ángulo de 60°, con la cabeza en un plano horizontal de Francfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo con la órbita), brazos libres a los costados y las palmas hacia las caderas. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), con la ecuación de Quetelet (peso (kg)/talla(m<sup>2</sup>).

Además a cada persona se le tomaron 7 ml de sangre venosa en tubo Vacutainer sin anticoagulante (rojo), el cual fue centrifugado a 4000 rpm durante 10 minutos para la obtención de suero el cual será alicuotado y congelado a una temperatura de -30°C hasta su procesamiento y que se utilizará para realizar la cuantificación en suero de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), proteínas totales, ácido úrico y creatinina (Cr). Además deberán de llevar una muestra de la primer orina de la mañana la cual igualmente será alicuotada y congelada a -30°C hasta su procesamiento y que será utilizada para la medición de albumina en orina.

#### Mediciones bioquímicas

Las mediciones de química clínica se realizarán por los métodos enzimático colorimétricos para glucosa, ácido úrico, triglicéridos, colesterol y por método colorimétrico la creatinina en un equipo semi-automatizado para determinación bioquímica; Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calcularon con la ecuación de Friedewald ( $LDL = CT - (HDL + TG/5)$ ).

## DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

### Técnicas de laboratorio a considerar:

- **Glucosa:**

Principio: Método GOD-PAP.

La glucosa se determina después de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona, catalizado por la peroxidasa, con fenol y 4-aminofenazona para formar un indicador de quinoneimina rojo-violeta.

Puede cuantificarse en sangre, suero, plasma heparinizado o EDTA plasma. La glucosa es estable durante 24 horas entre +2 y +8°C si el suero o plasma se prepara en los 30 minutos que siguen a su recolección.

Principio de Reacción:



Reactivos:

Componente de las soluciones

#### **R1. Reactivo glucosa**

Tampón fosfatos	50mmol/l, pH 7.0
Fenol	11mmol/l
4-aminofenazona	0.77mmol/l
Glucosa oxidasa	≥ 1.5 k U/l
Peroxidasa	≥ 1.5 k U/l
<b>CAL. Patrón</b>	Lote específico

Procedimiento para el ensayo de glucosa GOD-PAP sin desproteinización:

LONGITUD DE ONDA:	500 NM, HG 546NM
Cubeta:	1cm de espesor
Temperatura:	15-25 °C o 37°C
Medición:	Frente a blanco de reactivo

Pipetear en los tubos de ensayo:

	BLANCO $\mu\text{L}$	PATRÓN $\mu\text{L}$	MUESTRA $\mu\text{L}$
Patrón:	-	10	-
Muestra:	-	-	10
Reactivo:	1000	1000	1000

Mezclar, incubar mínimo 10 minutos a 37°C, medir la absorbancia del patrón (Apatrón) y la muestra (Amuestra) frente al reactivo blanco antes de 60 minutos.

- **Ácido Úrico:**

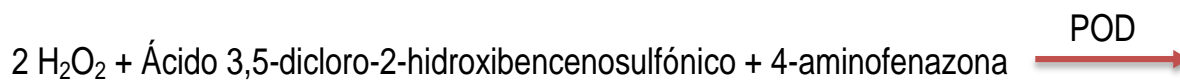
Principio: Método Uricasa-PAP.

Consiste en un método colorimétrico en el que el ácido úrico se convierte, catalizado por la uricasa en Alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado, catalizado por la peroxidasa, oxida el ácido 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencenosulfónico y la 4-aminofenazona para dar un compuesto de quinoneimina rojo-violeta.

Puede cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma.



Principio de Reacción:



N-(4-antipiril)-3-cloro-5-sulfonato-p-benzoquinoneimina.

Reactivos:

<b>R1</b> Tampón	fosfatos Ph 7.4	50 mmol/l
	2-4 Diclorofenol Sulfonato (DCPS)	4 mmol/l
<b>R2</b> enzimas	Uricasa	60mmol/L
	Peroxidasa (POD)	660mmol/L
	Ascorbato oxidasa	200mmol/L
	4-aminofenazona (4-AF)	1mmol/L
<b>ÁCIDO ÚRICO CAL</b>	Calibrador primario de ácido úrico.	6mg/dL.

Procedimiento:

1.- condiciones de ensayo:

Longitud de onda:	520nm (490-550)
Cubeta:	1cm paso de la luz
Temperatura:	37°C/15-25°C

2.- ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada

3.- pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Patrón $\mu\text{L}$	-	25	-
Muestra $\mu\text{L}$	-	-	25

4.- Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C o 10 minutos a 15-25°C.

5.- Leer la absorbancia (A) del patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color del reactivo es estable como mínimo 30 minutos.

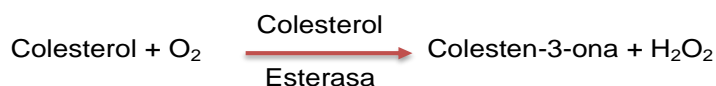
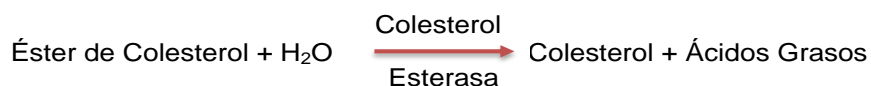
- **Colesterol:**

Principio: Método CHOD-PAP.

El colesterol se determina después de hidrólisis enzimática y oxidación. El indicador quinoneimina se forma a partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa.

Puede cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma.

Principio de Reacción:



REACTIVOS

<b>R1</b>	PIPES PH 6,9	90MMOL/L
TAMPÓN		
	Fenol	26mmol/L
<b>R2</b>	Colesterol esterasa (CHE)	300U/L
Enzimas		
	Colesterol oxidasa (CHOD)	300U/L
	Peroxidasa (POD)	1250 U/L
	4-Aminofenazona (4-AF)	0,4 mmol/L
<b>CHOLESTEROL CAL</b>	Patrón primario acuoso de colesterol 200mg/dl.	

Procedimiento:

1.- condiciones del ensayo:

LONGITUD DE ONDA:	505NM (500-550)
Cubeta:	1cm paso de la luz
Temperatura:	37°C/ 15-25°C

2.- ajustar espectrofotómetro a cero frente agua destilada.

3.- pipetear en una cubeta:

	BLANCO	PATRÓN	MUESTRA
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Patrón µL	-	10	-
Muestra µL	-	-	10

4.- Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C ó 10 min, a temperatura ambiente.

5.- leer la absorancia (A) del patrón y la muestra, frente al lanco de reactivo. El color es estable como mínimo 60 minutos.

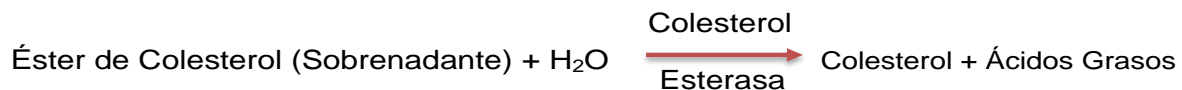
- **Colesterol HDL:**

Principio: Método Precipitante.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las fracciones de quilomicrones precipitan cuantitativamente al añadir ácido fosfotúngstico en presencia de iones de magnesio. Después de centrifugar, la concentración de colesterol se determina en la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que queda en el sobrenadante.

Pueden cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma.

Principio de Reacción:



R reactivo precipitante	ÁCIDO FOSFOTÚNGSTICO	14MMOL/L
	Cloruro magnesio	2mmol/L

Procedimiento:

1.- Dosificaren tubos de centrifuga:

R (µL)	100
Muestra (ml)	1,0

2.- mezclar y dejar reposar 10 minutos a temperatura ambiente.

3.- Centrifugar 20 min a 4000 r.p.m. ó 2 mín a 12000 r.p.m.

4.- Recoger el sobrenadante y procesar como muestra en la determinación total.

- **Triglicéridos:**

Principio: Método GPO-PAP.

Los triglicéridos se determinan a partir de la hidrólisis enzimática con lipasas El indicador es una quinonaimina formada por peróxido de hidrógeno, 4-aminofenazona y 4-clorofenol, bajo la influencia catalítica de peroxidasa.

Pueden cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma. Una vez separada, la muestra permanece estable por 7 días entre +2 y +8°C, o 3 meses a -20°C. Ésta debe recolectarse después de 12 a 14 horas de ayuno.

Principio de Reacción:



<b>R1 TAMPÓN</b>	GOOD PH 7,5	50MMOL/L
	p-Clorofenol	2mmol/L
<b>R2 Enzimas</b>	Lipoprotein lipasa (LPL)	150000U/L
	Glicerol quinasa (GK)	500U/L
	Glicerol-3-oxidasa (GPO)	2500U/L
	Peroxidasa (POD)	440U/L
	4-Aminofenazona (4-AF)	0,1mmol/L
	ATP	0,1mmol/L
<b>Triglicérido CAL</b>	Patrón primario acuoso de triglicéridos 200mg/dl.	

Procedimiento:

1.- Condiciones de ensayo:

CUBETA:	1CM PASO DE LA LUZ
Temperatura:	37°C/ 15-25°C
LONGITUD DE ONDA:	505 (490-550) NM

2.- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente agua destilada.

3.- Pipetear en una cubeta:

	BLANCO	PATRÓN	MUESTRA
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Patrón $\mu$ L	-	10	-
Muestra $\mu$ L	-	-	10

4.- Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C O 10 minutos a temperatura ambiente,

5.- Leer la absorbancia (A) del patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estale como mínimo 30 minutos.

- **Creatinina:**

Principio:

Jaffé. Colorimétrico-cinético

Principio del método:

El ensayo de la creatinina es el resultado de la degradación de la creatinina con el picrato de sodio descrito por Jaffé.

La creatinina reacciona con el picrato alcalino formando un complejo rojizo. El intervalo de tiempo escogido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración creatinina en la muestra ensayada.

Reactivos:

<b>R1</b> REACTIVO PÍCRICO	ÁCIDO PÍCRICO	17,5MMOL/L
<b>R2</b> Reactivo alcalinizante	Hidróxido sódico	0,29 mol/L
<b>Creatinina CAL</b>	Patrón primario acuoso de creatinina 2mg/dl.	

Procedimiento:

1.- Condiciones de ensayo:

CUBETA: 1CM PASO DE LA LUZ  
Temperatura: 37°C/ 15-25°C

2.- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente aguda destilada.

3.- Pipetear en una cubeta:

	BLANCO	PATRÓN	MUESTRA
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Patrón $\mu$ L	-	100	-
Muestra $\mu$ L	-	-	100

4.- Mezclar y poner en marcha el cronómetro.

5.- Leer la absorbancia ( $A_1$ ), al cabo de 30 segundos y al cabo de 90 segundos ( $A_2$ ), de la adición de la muestra.

6.- Calcular:  $\Delta A = A_2 - A_1$

- **Microalbúmina:**

Principio:

Microalbúmina es un inmunoensayo enzimático de fase sólida para la determinación cuantitativa de albúmina humana en orina. Está designado para el diagnóstico in vitro empleado como una ayuda en el diagnóstico de Microalbuminuria.



La albúmina tiene una masa molecular relativa de 66 kD. Se encuentra contenida en orina en muy pequeñas concentraciones.

En caso de un proceso de filtrado glomerular muy activo la secreción de albúmina puede elevarse sin existir problema o enfermedad renal subyacente. Esta situación es llamada Microalbuminuria. La detección de estas pequeñas cantidades secretadas (<20  $\mu\text{g}/\text{min}$  o ml) requiere sistemas de pruebas muy sensibles y técnicas inmunológicas.

#### Principio del Método:

La albúmina purificada se encuentra contenida en los micropocillos, las muestras de orina sin diluir son pipeteadas con peroxidasa unida a anti-albúmina humana en los pocillos. La microalbúmina, si está presente en la orina diluida competirá con albúmina cubierta por la unión del conjugado anti-albúmina. El lavado de los micropocillos remueve componentes inespecíficos. El sustrato enzimático en presencia de conjugado ligado hidroliza para formar una coloración azul. La adición de ácido detiene la reacción formado un producto final amarillo. La intensidad de esta coloración es cuantificada fotométricamente a 450nm. La concentración de color será inversamente proporcional a la concentración de albúmina presente en la muestra original.

#### Metodología:

Se añaden 20  $\mu\text{l}$  de muestra de orina sin diluir a los pocillos, posteriormente se añaden 100  $\mu\text{l}$  de solución de conjugado a cada uno y se incuban a temperatura ambiente por 30 minutos. Se desecha el contenido de los se lavan tres veces con 300  $\mu\text{l}$  de solución de lavado.

Posteriormente se añaden 100 $\mu\text{l}$  de sustrato TBM a cada pocillo y se incuba 15

minutos a temperatura ambiente. Se añaden 100µl de solución “stop” que se deja inmóvil por 5 minutos. La lectura de densidad óptica se realiza a 450nm durante los siguientes 30 minutos, y se calculan los resultados.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos se expresaron en promedio  $\pm$  desviación estándar. Se realizó prueba t de Student para muestras independientes para la comparación de las variables entre los grupos con antecedente pre-término al nacer y grupo control. Se realizó la correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables numéricas continuas. Se estableció diferencia estadística significativa con P valor  $< 0.05$ . Los datos se analizaron en el programa computacional SPSS versión 18.0 para Windows.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de todos los aspectos en cuanto al cuidado que se deberá tener con la seguridad y bienestar de los pacientes se respeta cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su título segundo, capítulo 1, artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen, contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal. Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este estudio y apegados a este reglamento, la investigación se clasifica en la siguiente categoría:

Categoría II. Investigación con riesgo mínimo: ya que se trata de un estudio comparativo y transversal, en el cual se realizaran procedimientos comunes de medición de la presión arterial, colecta de sangre venosa y preguntas dirigidas al paciente en estudio.

## 8. RESULTADOS

## 8. RESULTADOS

Se estudiaron 80 jóvenes ambos sexos, con una edad promedio de  $22.04 \pm 2.35$  años, de los cuales 42 (52.5 %) tenían el antecedente de haber nacido en pre-término y 38 (47.5 %) a término considerado como el grupo control; de ellos, 38 (48.8 %) correspondieron al género masculino y 41 (51.2 %) al género femenino.

Los resultados de las variables clínicas estudiadas se muestran en la Tabla 1. En ella se observa una diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacer y en las semanas de gestación en el grupo pre-término en comparación al grupo de sujetos con el antecedente de haber nacido a término ( $2.47 \pm 0.59$  vs  $3.39 \pm 0.31$ ,  $p < 0.0001$  y  $30.0 \pm 2.93$  vs  $38.68 \pm 0.66$ ,  $p < 0.0001$ ) respectivamente.

**Tabla 1.** Características clínicas de la población de estudio.

Parámetro	Grupo pre-término al nacer n=42	Grupo control n=38	P
Edad (años)	$22.05 \pm 2.81$	$22.03 \pm 1.74$	0.968
Talla (m)	$1.56 \pm 0.15$	$1.66 \pm 0.14$	0.163
Superficie corporal ( $m^2$ )	$1.79 \pm 0.20$	$1.74 \pm 0.20$	0.332
Peso actual (Kg)	$67.48 \pm 12.83$	$65.96 \pm 13.54$	0.608
IMC ( $Kg/m^2$ )	$23.39 \pm 3.53$	$23.61 \pm 3.82$	0.791
PAS (mmHg)	$112.50 \pm 13.33$	$110.24 \pm 11.14$	0.420
PAD (mmHg)	$70.95 \pm 7.23$	$69.47 \pm 9.31$	0.436
PAM (mmHg)	$65.10 \pm 11.48$	$64.16 \pm 8.47$	0.683
Peso al nacer (Kg)	$2.47 \pm 0.59$	$3.39 \pm 0.31$	0.000
Edad gestacional (sem)	$30 \pm 2.93$	$38.68 \pm 0.66$	0.000

IMC= Índice de masa corporal; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; PAM= Presión arterial media.

La Tabla 2 muestra los resultados de las variables bioquímicas de la población estudiada analizada entre el grupo pre-termino en comparación al grupo control. En ella se observa únicamente una diferencia significativa en las concentraciones séricas del ácido úrico ( $5.30 \pm 1.21$  vs.  $4.36 \pm 1.80$ ), en la TFG ( $134.47 \pm 22.47$  vs.  $123.45 \pm 21.61$ ) y en las concentraciones de albumina en orina ( $8.75 \pm 9.04$  vs.  $4.97 \pm 4.10$ ). De hecho, en el grupo pre-término se observó que 19 sujetos tuvieron una TFG en el rango de hiperfiltración (TFG  $\geq 140$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC) en comparación a sólo 4 jóvenes del grupo control que cayeron en el rango de hiperfiltración; similarmente, 6 sujetos del grupo de pre-término tuvieron valores de albúmina en orina en rango de la microalbuminuria (20 a 200  $\mu$ g/mL orina); además en el grupo pre-término existen 9 sujetos con la concentración de ácido úrico elevado y solo 7 jóvenes del grupo con nacimiento a término.

**Tabla 2.** Características bioquímicas de la población de estudio.

Parámetro	Grupo pretérmino al nacer n=42	Grupo control n=38	P
Glucosa (mg/dL)	74.28 $\pm$ 12.07	69.14 $\pm$ 14.62	0.090
Colesterol (mg/dL)	165.15 $\pm$ 66.10	145.76 $\pm$ 52.15	0.156
Triglicéridos (mg/dL)	122.10 $\pm$ 64.89	117.12 $\pm$ 37.77	0.680
HDL (mg/dL)	55.19 $\pm$ 14.63	57.82 $\pm$ 7.34	.324
LDL (mg/dL)	89.47 $\pm$ 63.99	73.64 $\pm$ 45.16	.213
Ácido úrico (mg/dL)	5.30 $\pm$ 1.21	4.36 $\pm$ 1.80	0.008
Creatinina (mg/dL)	0.75 $\pm$ 0.14	0.80 $\pm$ 0.16	0.230
Microalbúmina ( $\mu$ g/ml)	8.75 $\pm$ 9.04	4.97 $\pm$ 4.10	0.022
Tasa de filtración glomerular (ml/min)	138.77 $\pm$ 30.30	126.71 $\pm$ 28.84	0.075
Tasa de filtración glomerular corregido (ml/min/m <sup>2</sup> )	134.47 $\pm$ 22.47	123.45 $\pm$ 21.61	0.030

HDL= Lipoproteínas de alta densidad; LDL= Lipoproteínas de baja densidad;

TFG= Tasa de filtración glomerular.

La Tabla 3. Muestra los resultados de la correlación de Pearson de las variables de estudio. En ella se observa una correlación positiva entre las semanas de gestación al momento del parto y el peso al nacer ( $r=0.711$ ,  $p<0.0001$ ) y una correlación negativa con las concentraciones de albúmina en orina ( $r=-.235$ ,  $p<0.05$ ) y concentraciones séricas de ácido úrico ( $r=-.226$ ,  $p<0.05$ ). Existe una correlación negativa entre el peso al nacer con las concentraciones en orina de albúmina ( $r=-.284$ ,  $p<0.05$ ) de la misma forma se observa otra correlación negativa en el ácido úrico ( $r=-.235$ ;  $p<0.05$ ). Otras correlaciones significativas observadas fueron la microalbúmina y la PAS con una correlación negativa ( $r=-.233$   $p<0.05$ ); La TFG y el IMC muestran una correlación significativa de ( $r=.452$ ,  $p<0.0001$ ). Hay una correlación positiva entre el IMC y PAS( $r=.353$ ,  $p<0.01$ ), de la misma forma con la PAD( $r=.403$ ,  $p<0.0001$ ) y con el ácido úrico( $r=.240$ ,  $p<0.05$ ). Finalmente existe una correlación positiva entre la PAS con la PAD ( $r=.562$ ,  $p<0.0001$ ) y concentraciones séricas de ácido úrico ( $r=.372$   $p<0.01$ ).

**Tabla 3.** Correlación de las variables estudiadas.

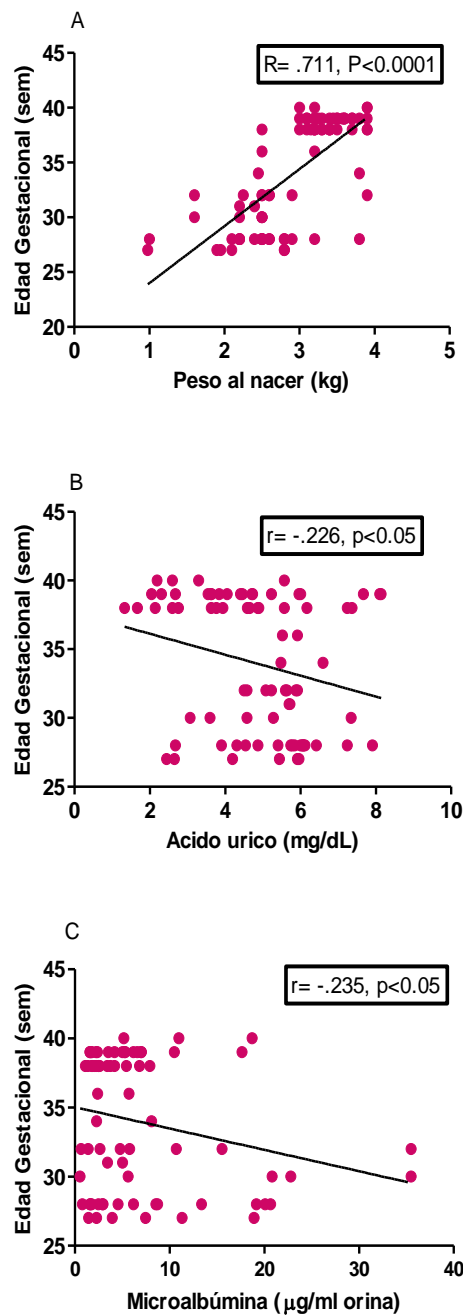
Variable	Sem Gest	P. nacer	µa	TFG	IMC	PAS	PAD	A. Úrico
Sem Gest	---							
P. nacer	.711*	---						
µa	-.235***	-.284***	---					
TFG	-.158	-.060	-.029	---				
IMC	0.020	-.036	-.136	.452*	---			
PAS	-.039	.013	-.233***	.148	.353**	---		
PAD	-0.060	-.054	-.135	.192	.403*	.562*	---	
A. Úrico	-.226***	-.235	-.031	.107	.240***	.372**	.200	---

µa= Microalbuminuria (µg/ml); TFG= Tasa de Filtración Glomerular (ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC); IMC= Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS=Presión arterial sistólica (mm/Hg); PAD= Presión arterial diastólica (mm/Hg).

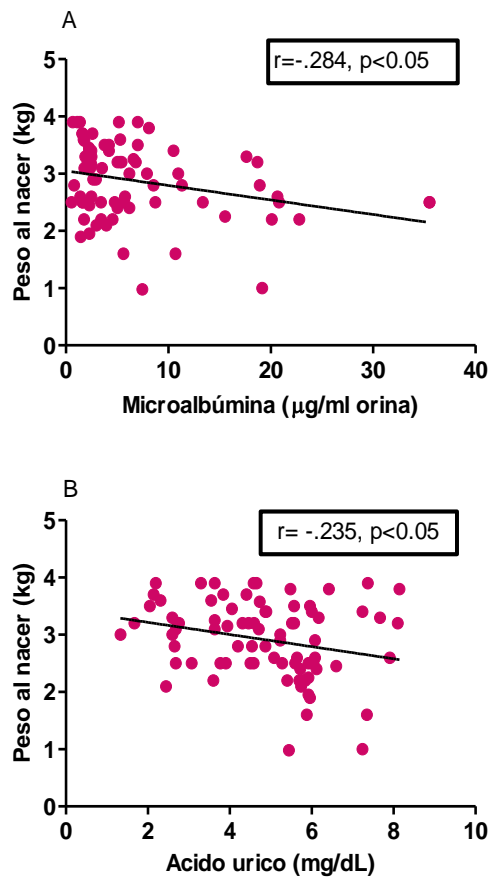
\* p<0.0001; \*\* p<0.01; \*\*\*p<0.05

Finalmente las Figuras 1 a 5 Muestran las correlaciones significativas de las variables de estudio.

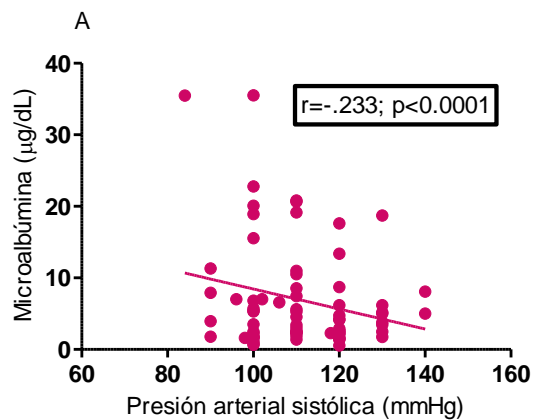




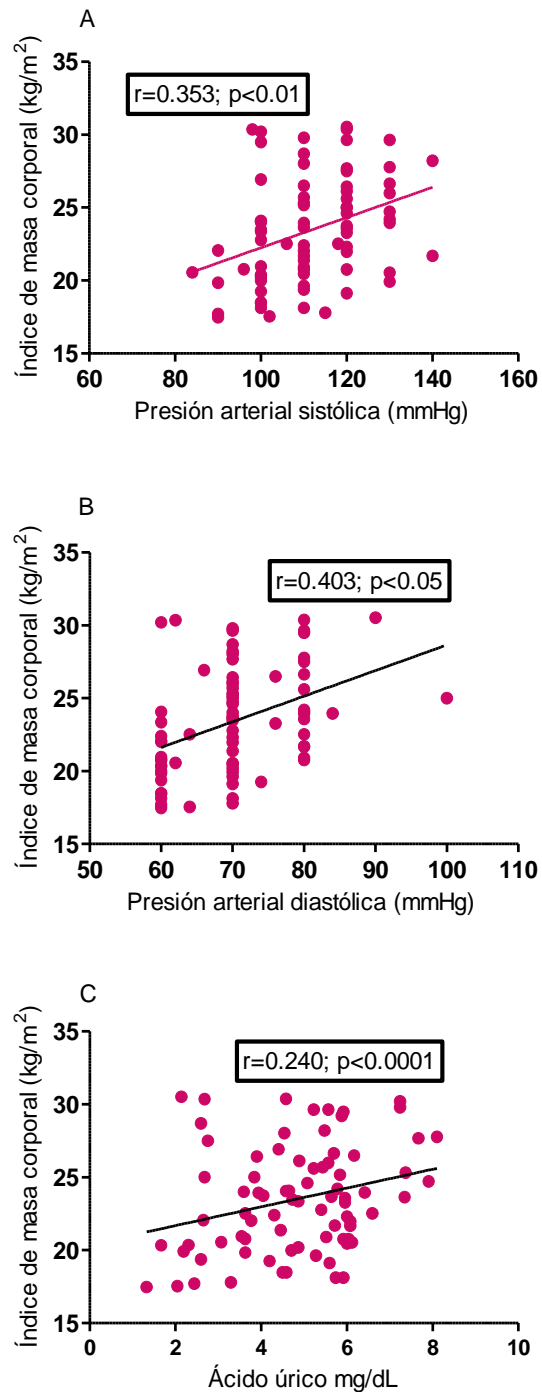
**Figura 1.** La figura 1 muestra las correlaciones significativas entre la Edad Gestacional con el peso al nacer (A), Edad Gestacional con las concentraciones séricas de Ácido Úrico (B) y de la Edad Gestacional con los valores de la albúmina en orina (C).



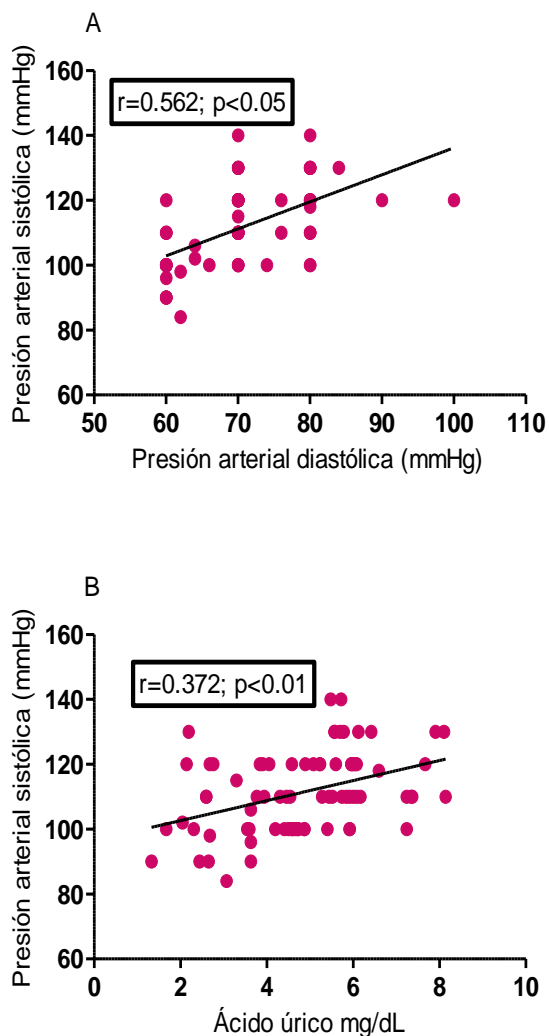
**Figura 2.** La Figura 2 muestra las correlaciones significativas entre el Peso al nacer con la Microalbúmina (A), el peso al nacer con el Ácido Úrico (B).



**Figura 3.** La Figura 3 muestra la correlación significativa entre la Microalbúmina con la PAS (A).



**Figura 4.** La Figura 4 nos muestra las correlaciones significativas entre el Índice de masa corporal con la Presión arterial sistólica (A), el índice de masa corporal con la Presión arterial diastólica (B) y el Índice de masa corporal con el Ácido Úrico (C).



**Figura 5.** La Figura 5 nos muestra las correlaciones significativas entre la Presión arterial sistólica con la Presión arterial diastólica (A) y la Presión arterial sistólica con el Ácido Úrico (B).

## 9. DISCUSIÓN

## 9. DISCUSIÓN

En el presente estudio, nosotros encontramos que los adultos jóvenes con el antecedente de haber nacido a pre-término tuvieron concentraciones mayores de albúmina en orina, una TFG mayor y las concentraciones séricas de ácido úrico en comparación al grupo de adultos jóvenes con el antecedente de haber nacido a término. De hecho, parte de los adultos jóvenes nacidos a pre-término tuvieron concentraciones de albúmina en orina minutada en el rango de la microalbuminuria (microalbumina entre 20 a 200  $\mu\text{g/mL}$  orina) y otros, valores en la TFG en el rango de la hiperfiltración glomerular ( $\text{TFG} \geq 140 \text{ ml/min/m}^2\text{SC}$ ).

Estos resultados son interesantes ya que sugieren daño renal temprano y un aumento en los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica.

Nuestros resultados están en acuerdo con estudios previos los cuales han mostrado que existe una relación entre el bajo peso al nacer, y el tamaño de los riñones, número de nefronas, volumen glomerular, presión arterial y un incremento en la excreción de albúmina en orina en personas con antecedente de nacimiento pre-término (57). Un estudio reciente realizado en habitantes de los países bajos en 368 sujetos 185 con antecedente de nacimiento pre-término y 183 con nacimiento a término, de  $19 \pm 0.2$  años, a los cuales se les midió las concentraciones de albúmina en orina minutada, los resultados refieren que la prevalencia de albúmina en orina en grado de microalbuminuria en los jóvenes con antecedente de haber nacido pre-término fue de 3.8 %; esta frecuencia es 2.4

veces mayor que los jóvenes con nacimiento a término (1.6%) (58). Otro estudio que incluyó a 668 sujetos entre los 4 y 72 años, mostró que personas con bajo peso al nacer presentan riñones más pequeños (medidos por ultrasonido), una mayor presión arterial sistólica, y concentraciones mayores de albúmina en orina ( $\geq 34$  mg/mmol) (59); además, el número de nefronas está inversamente relacionado con el volumen glomerular, sugiriendo que la glomerulomegalia es un marcador de un incremento de riesgo en grupos de pacientes o poblaciones con enfermedad renal crónica evidenciado por una caída en la TFG en la edad de adulto jóvenes (60).

En cuanto a la TFG como marcador directo de la función renal, en nuestro estudio no hubo ningún participante con TFG  $< 90$  ml/min/1.73SC, pero sí la encontramos aumentada en los jóvenes con el antecedente de nacimiento pre-termino; lo anterior, nos lleva a pensar en que una posible explicación sea lo reportado en la teoría defendida por Brenner. Brenner explica que la progresión de la insuficiencia renal y el daño estructural glomerular en los pacientes está en una relación directa con una reducción del número de nefronas funcionantes. Esta teoría está basada en experimentos animales, en los que la resección del 85% de la masa renal conduce a una esclerosis glomerular de las nefronas funcionantes. La reducción en el número de nefronas condicionaría una hiperfiltración en las nefronas intactas, con una disminución de la resistencia en arteriolas aferentes y eferentes (menor en estas) glomerulares y aumento del flujo y filtrado glomerular (61). Un riñón con número disminuido de nefronas, tiene una reserva renal menor para

adaptarse a excesos en la dieta o compensar el daño renal, por lo tanto puede tener un efecto sinérgico en el desarrollo posterior de hipertensión o enfermedad renal. Un estudio realizado por Vanpee et al. Encontró que la TFG no mostraba diferencia entre la persona nacida pre-término y la persona nacida a término en una población de 8 años de edad (62). Otro estudio realizado por Fagerudd et al. En el año 2006 en pacientes de  $33 \pm 9$  años, contó con 154 personas con antecedente de pre-término comparado con 155 personas control, se les determinó la TFG y los resultados obtenidos fueron ( $90 \pm 26$  vs.  $97 \pm 23$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) lo que nos muestra una diferencia significativa en las personas con antecedente pre-término (63).

Un estudio reciente con una muestra de 5362 personas que nacieron en el año de 1946 en Inglaterra, Escocia y Gales, se les determinó la TFG, las personas fueron divididas en dos grupos BPN (2192 personas) y control (con un peso normal al nacer). Los investigadores previamente habían estudiado si los pacientes tenían sobrepeso al ser adultos jóvenes (26 a 36 años) y que esto les pudiera llevar a tener sobrepeso en la edad adulta. Los resultados obtenidos fueron los siguientes la TFG a la edad de 60-64 años son asociados con el peso al nacer. Cada 1 Kg menor de PN es asociado con  $2.02$  mL/min  $1.73\text{m}^2$  (95% de intervalo de confiabilidad 0.79-3.25) menor de TFG al llegar a la edad adulta. Además el BPN está asociado con un incremento en la PAS a la edad de 60-64 años, pero no de la PAD. Aquellos con menor peso al nacer también tenían menos posibilidades de presentar sobrepeso a la edad de 36 (64).



En las últimas décadas se han realizado algunos estudios epidemiológicos con el propósito de esclarecer los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la hipótesis del “desarrollo original de la salud y la enfermedad” conocida como “hipótesis Barker” o la hipótesis del origen fetal de la enfermedad en el adulto (65). En este estudio, la mortalidad neonatal en el periodo de 1921-1924 fue positivamente relacionada a la enfermedad cardíaca isquémica en el periodo de 1968-1978. Otros estudios similares relacionados con el mismo objetivo posteriormente han sido publicados (66, 67, 68).

Aunque los mecanismos fisiopatológicos aún no están suficientemente claros, factores de riesgo genético y ambiental tienen un papel importante. Variaciones genéticas y expresión de genes pueden afectar la organogénesis. Desafortunadamente los factores de riesgo ambientales están presentes en el tiempo crucial del desarrollo orgánico lo que dificulta su evaluación. Algunos de los factores ambientales son el estrés perinatal, la hipoxia, el estado nutricional, retardo en el crecimiento intrauterino, retardo en el crecimiento extrauterino, uso de medicamentos nefrotóxicos, daño renal agudo, etc. Algunos reportes refieren también algunas alteraciones bioquímicas con una relación directa con el desarrollo de patología renal y cardiovascular; entre ellas, los niveles altos en sangre de ácido úrico como el reportado recientemente por Washburn et al. han sido relacionados (69).

En nuestro estudio al igual que Washburn et al. encontramos niveles séricos de ácido úrico superiores en los adultos jóvenes con el antecedente de haber nacido

pre-termino en comparación a los adultos jóvenes que nacieron a término. Otro estudio realizado en adolescentes con hipertensión, reportó una concentración de ácido úrico  $>5.5$  mg/dL en el 89% de los sujetos con hipertensión primaria (N = 63), el 30% de estos pacientes presentaba hipertensión secundaria (N = 40), y 0% de los sujetos control (N = 40), hipertensos (N = 22); este estudio revelo que los adolescentes con hipertensión primaria tuvieron el antecedente de bajo peso al nacer en comparación con los que presentan hipertensión secundaria. Esto es consistente con la hipótesis de Brenner que sugiere que un reducido número de nefronas es específico de la hipertensión primaria, opuesto a las causas de hipertensión secundaria. La correlación del ácido úrico y la presión arterial sistólica en los sujetos control y en los sujetos con hipertensión primaria era muy grande ( $r = 0.8$ ;  $p < 0.001$ ); a estos adolescentes se les preguntó si su madre o padre tenían hipertensión, resultando que en la hipertensión primaria el (41.3%) de las madres padecen esta enfermedad lo que los llevó a pensar que algunos factores maternos durante el embarazo (especialmente durante el tercer trimestre) son los responsables de la hipertensión, como lo es una elevada concentración de AU en la madre el cual puede cruzar la placenta e interferir con una disfunción endotelial, con un menor número de nefronas y al momento del nacimiento del bebé este va a tener una hiperfiltración en su glomérulo. Sigue siendo posible que un menor número de nefronas puede predisponer una hiperuricemia y como consecuencia incrementar la reabsorción proximal tubular lo cual podría estimular la absorción del ácido úrico (que está vinculada a la reabsorción del sodio en el túbulo

proximal) (70). Otro estudio realizado el Texas Children's Hospital con únicamente 5 participantes (niños) que tenían hipertensión y bajo peso al nacer antes de medicarlos tenían una concentración de ácido úrico  $>6.0$  mg/dl y un filtrado glomerular  $>90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; a estos 5 niños se les prescribió ~~medicó~~ Alopurinol 200mg por 4 semanas aunado a modificaciones alimenticias y ejercicio físico; una semana después de comenzado el tratamiento se les midió la presión arterial 3 veces y se les determinó la cantidad de ácido úrico confirmando un  $>40\%$  de descenso de los niveles de ácido úrico sérico (71). La hiperuricemia es muy común en personas con hipertensión, especialmente cuando la microalbúmina está presente. Una elevada concentración de ácido úrico sérico a sido asociado con un incremento de riesgo de padecer hipertensión (72). Nosotros coincidimos con un estudio de los factores de riesgo cardiometabólicos que es parte de Preterm Birth and Early life programming of adult health and disease, tomando como grupo de estudio 1: adultos jóvenes con antecedente pre-término temprano y BPN (134 personas  $<34$  semanas de gestación, grupo de estudio 2: nacimiento pre-término tardío (242 personas 34-36 semanas de gestación) y grupo control: personas con nacimiento a término (344 personas  $>37$  semanas de gestación) los tres grupos nacieron entre (1985-1986), el estudio se llevó a cabo en el norte de Finlandia. Se les tomo la presión arterial, y se les hizo una química sanguínea, obteniendo que la hipertensión es de 2 a 3 veces más común en adultos con nacimiento pre-término, adultos con nacimiento pre-término temprano presentan presión arterial sistólica de 3.0 mmHg mayor y presión arterial diastólica 2.6 mmHg

mayor que los controles; adultos con nacimiento pre-término presentan 2 veces más probabilidades de ser obesos que los controles esto está reflejado en el IMC y la circunferencia abdominal (73).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Una de ellas es el número de sujetos estudiados por lo se deberá diseñar estudios con igual y diferente metodología pero con mayor número de sujetos. Otra limitación es el no haber determinado sodio, ya que el sodio disminuido en la macula densa en el riñón hace que se libere la renina angiotensina y esto hace que se eleve la tensión arterial. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos sujetos que de acuerdo a los valores de la presión arterial cayeran dentro del rango de la hipertensión.

Una justificación es la limitación de recursos y el hecho de lo difícil que nos fue encontrar personas con antecedente pre-término entre las edades que comprende dicho estudio.

## 10. CONCLUSIONES

## 10. CONCLUSIONES

En este estudio se hizo evidente que haber nacido a pre-término se asocia con un deterioro de la función renal identificada por la presencia de albúmina en orina y por hiperfiltración glomerular. También hizo evidente la presencia de factores de riesgo para Enfermedad Cardiovascular y para Enfermedad Renal como es el caso de tener concentraciones séricas mayores del Ácido Úrico. Lo anterior sugiere que en las personas con el antecedente de nacimiento pre-término debe controlarse muy bien todos los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para enfermedad Renal Crónica y Enfermedad Cardiovascular. Deben de identificarse más las acciones del control prenatal para identificar los factores de riesgo relacionado con el parto prematuro con el propósito de un control adecuado y a tiempo para tratar de incidir favorablemente en este problema. Se requieren de estudios prospectivos para establecer si existe una causalidad directa de la prematurez con la función renal.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Antonio Méndez Durán, J. Francisco Méndez Bueno, Teresa Tapia Yáñez, Angélica Muñoz Montes, Leticia Aguilar Sánchez; Diálisis y trasplante: publicación oficial de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante, ISSN-e 1886-2845, Vol. 31, Nº. 1, 2010, p. 7-11
- 2.- Ajay K. Israni, B. L. (2007). Laboratory Assessment of Kidney Disease: Clearance, Urinalysis, and Kidney Biopsy. En S. A. Barry M Brenner, Brenner and Rector's The Kidney(8th ed., p. 724-58). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.
- 3.- Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Estado mundial de la infancia 2011. La adolescencia una época de oportunidades. [http://www.unicef.org/spanish/sowc2011/pdfs/SOWC-2011-Main-Report\\_SP\\_02092011.pdf](http://www.unicef.org/spanish/sowc2011/pdfs/SOWC-2011-Main-Report_SP_02092011.pdf), marzo de 2012
- 4.- Cruz Hernández, J., Hernández García, P., Yanes Quesada, M., Rimbao Torres, G., Lang Prieto, J. y Márquez Guillén, A. "Macrosomía neonatal en el embarazo complicado con diabetes", en: Revista Cubana de Medicina Integral General. Vol. 24, Núm. 3, 2008, p. 1-20.
- 5.- Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en; [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm\\_20120502/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm_20120502/es/)
- 6.- Berroterán O. Curva de peso del recién nacido. Rev Obstet Ginecol Venez. 1979;39: p.139-148.
- 7.- Ashworth-Hill A. Infección e inmunidad en lactantes de bajo peso al nacimiento. En: Nutrición inmunidad e infección en la infancia. Resumen del 45° Seminario de Nestlé Nutrition; 1999. p. 16-9.
- 8.- De Curtis M, Pieltan C, Rigo J. Nutrición en los lactantes de pre-término al momento del alta. En: Rähä N, Rubaltelli FF, editores. Las fórmulas infantiles: más cerca del patrón de referencia. Nestlé Nutrition Workshop Series 47 ° Pediatric Program Supplement; 2000. p. 37-9.
- 9.- Tontisirin K, Bhattacharjee L. Lastre global de la desnutrición y las infecciones en la infancia. En: Nutrición, inmunidad e infección en la infancia. Resumen del 45° Seminario de Nestlé Nutrition; 1999. p. 1-3.



- 10.- Boulton T. El concepto de encarrilamiento. En: Consecuencias a largo plazo de la alimentación durante la infancia. México: 36° Seminario de Nestlé Nutrición; 1994. p.11-3.
- 11.- Kupper N, Ge D, Treiber FA, Snieder H. Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertension*. 2006;47(5): p.948- 954.
- 12.-Langley Evans SC, Langley Evans AJ, Marchan MC. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem*. 2003;111:8-16.
- 13.-Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352: p.9-19.
- 14.-Veen S, Ens-Dokkum M, Schreuder A, Verloove-Vanhoric S, Brand R, Ruys J. Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very low birth weight infants at five years of age: the collaborative project on preterm and small for gestational age infants (POPS) in the Netherlands *Lancet* 1991;338:33-6.
- 15.-Di RenzoG, Roura L and the European association of perinatal medicine study on preterm birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J. Perinat Med*. 2006, 34;359-366.
- 16.-Hollier LM. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Feb;60(2):124-31.
- 17.-Villar J, Ezcurra EJ, Gurtner De La Fuente V, Campodonica I: Preterm delivery syndrome: the unmet need. In *New perspective for the effective treatment of preterm labour-an international Consensus*. Keirse MJ (Ed.), Research and Clinical forums, Wells Medical Turnbridge Wellsm UK, 1994; 16:9-38.
- 18.- Hernández Hernández MA, Revisión clínica hipertensión arterial sistémica. En:<http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfm106/revisionclinica.html>
- 19.- Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR: Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*11:2000; 319 -329.
- 20.- Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: A prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 11:1996; 1542 -1546.

- 21.- Himmelfarb J. Chronic kidney disease and the public health: gaps in evidence from interventional trials. *JAMA* 2007;297:2630.
- 22.- Dr. Arthur C. Guyton, Tratado de Fisiología Médica, octava edición, editorial interamericana Mc Gravv-Hill, págs. 154-156
- 23.- D'achiardi Rey, Roberto, Vargas, Juan Guillermo, Echeverri, Jorge Enrique, Moreno, Mauricio, & Quiroz, Gustavo. (2011). Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Revista Med*, 19(2), 226-231. Retrieved January 17, 2016, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562011000200009&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562011000200009&lng=en&tlng=es) .
- 24.-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Crishman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 complete report. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
- 25.- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298: 564-7.
- 26.- Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000; 18: 815-31.
- 27.- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmons SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Bone Miner J*. 1993; 307: 1519-24.
- 28.- Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997; 315: 396-400.
- 29.- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 278-84.
- 30.- Mcmillen C, Jeffrey SR. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005; 85: 571-633.

- 31.- De Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: S83-S93.
10. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *BMJ.* 1995; 311: 773-6.
- 32.- Law CM, Egger P, Dada O, Delgado H, Kylberg E, Lavin P, et al. Body size at birth and blood pressure among children in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2001; 30: 52-7.
- 33.- Falkner B, Hulman S, Kushner H. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence. *Hypertension.* 2004; 43: 203-7.
- 34.- Taylor SJ, Whincup PH, Cook DG, Papacosta O, Walker M. Size at birth and blood pressure cross sectional study in 8-11 year old children. *BMJ.* 1997; 314: 475-80.
- 35.- Rodgers A, Vaughan P. *World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. [Consulta: 6 agosto 2009]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/>
- 36.- Chobanian AV, Bakris GL, Black H, Cushman WC, Green LA, Izzo Jet al. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206
- 37.- Bianchi G, Cusi D, Gatti M, Lupi GP, Ferrari P, Barlassina C, et al. A renal abnormality as a possible cause of «essential» hypertension. *Lancet.* 1979 enero 27;313 (8109):173-177
- 38.- AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. *Hypertension.* 1991;18:49-53.
- 39.- Ortiz PA, Garvin JL. Intrarenal transport and vasoactive substances in hypertension. *Hypertension.* 2001;38:621.
- 40.- Rettig R, Grisk O. The kidney as a determinant of genetic hypertension: evidence from renal transplantation studies. *Hypertension.* 2005;46:463-468.
- 41.- Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58(2):770-3.

- 42.- United States Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services; 2007
- 43.-Villar J, Ezcurra EJ, Gurtner De La Fuente V, Campodonica I: Preterm delivery syndrome: the unmet need. In *New perspective for the effective treatment of preterm labour-an international Consensus*. Keirse MJ (Ed.), Research and Clinical forums, Wells Medical Turnbridge Wellsm UK, 1994; 16:9-38.
- 44.- nutrition in kidney diese, segunda edicion, autor, Laura D. Byham- Gray. Editorial humana press p. 4.
45. Dr. Juan A. Hinostroza F; Aparato Genitouterino,Temuco, Marzo del 2006, [http://www.med.ufro.cl/clases\\_apuntes/cursos\\_clinicos/urologia/documentos/apuntes-anatom-urogenital.pdf](http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/cursos_clinicos/urologia/documentos/apuntes-anatom-urogenital.pdf)
- 46.-Su WS, Stonestreet B. Core concepts: neonatal glomerular filtration rate. *Neoreviews* 2010; 11: e714-21.
- 47.-Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17-25.
- 48.-Kelly K, Seri I. Renal developmental physiology: relevance to clinical care. *Neoreviews* 2008; 9: e150-e161.
- 49.- Jones L, Romero- Navarro B. Fisiología renal del feto y del recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 156-63.
- 50.-Lorenz J. Fluid and electrolyte therapy in the very low-birth weight neonate. *Neoreviews* 2008; 9: e102-e108.
- 51.- S. Soriano Cabrera, Definición y clasificación de los estadios dela enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica 2004; NEFROLOGÍA. Volumen 24. Suplemento N° 6.
- 52.- Cusumano, A; Inserra, F. Enfermedad renal crónica: Necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. revista de nefrología, diálisis y trasplante. 27. nº 3.
- 53.- Warshaw JB. Intrauterine growth retardation. *Pediatr Rev* 1986; 8: 107-14.

54.- De Curtis M, Pieltan C, Rigo J. Nutrición en los lactantes de pretérmino al momento del alta. En: Rähä N, Rubaltelli FF, editores. Las fórmulas infantiles: más cerca del patrón de referencia. Nestlé Nutrition Workshop Series 47<sup>o</sup> Pediatric Program Supplement; 2000. p. 37-9.

55.- Nora Inés Velázquez Quintana, Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. En: Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.61 no.1 México feb. 2004

56.- Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelièvre-Pégorier M, Leroy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:175-180.

57.- Singh GR, Hoy WE. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: Findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis* 2004;43:254-259. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys. The relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2115-2122

58.- Mandy G. Keijzer-Veen, Marlies Schrevel, Matijin J.J Finken, Friedo V. Dekker: Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 16: 2762-2768, 2005.

59.-Lucas SR, Costa S, V, Miraglia SM, Zaladek GF: Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine under nutrition. *Pediatr Nephrol* 11: 719-723, 1997

60.- Hoy VVE, Douglas- Denton R, Hughson M, Cass MD, Jonh-son K: A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl* 63: S31-S37, 2003.

61.- M.G Keijzer-Veen, A.J Van der Heijden: The effect of preterm birth on kidney development and kidney function over time. *Preterm Birth – Mother and Child* (Ed), ISBN: 978-953-307-828-1, 2012

62.- Vanpee M, Blenow M, Linne T, Herin A. Renal function in very low birth weight infants: Normal maturity reached during early childhood. *Pediatr.* 1992; 121 (5 pt 1): 784-8.

- 63.- Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K et al. Low birth weight does not increase the risk of nephropathy in finnish type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial. Transplant.* 2006; 21 (8): 2159-65.
- 64.- Richard J. Silverwood, Mary Pierce, Rebeca Hardy: Low birth weight, later renal function, and roles af adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney international* (2013) 84, 1262-1770.
- 65.-Barker DJ, smond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-1081.
- 66.-Barker DJ, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in dults life. *Lancet* 1993;341:938-941.
- 67.-Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000;355:2135-2136;
- 68.-Barker DJ, Bogdy SP. Devepmental antecedents of cardiovascular disease: A Historical Perspective. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9):2537-2544.)
- 69.- Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O'Shea M. Preterm birth is associated with higher uric acid levels in adolescents. *J of Pediatrics* 2015;167:76-80
- 70.- Shirley DG, Walter SJ: Acute and chronic changes in renal function following unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 40:62-68, 1991
- 71.- Daniel I. Feig, Takahiko nakagawa, S. Ananth Karumanchi, William J. Oliver. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International*, Vol. 66 (2004), p. 281-287.
- 72.- Chobian AV, Barkris GL, Black HR, Cuchman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seven report of join national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289-72.
- 73.- Marika Sipola-Leppänen, Marja Väärasmäki, Marjaana Tikanmäki, Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *American Journal of Epidemiology*, 2015, p. 1-13.

## 12. ANEXOS



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA.

Morelia, Michoacán a \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_

—

ACEPTO EN FORMA VOLUNTARIA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN ADULTA JOVEN CON EL ANTECEDENTE DE PRE-TÉRMINO AL NACER**

El objetivo de este trabajo es demostrar si existe alguna asociación entre el haber nacido con un peso menor a 2,500 kg al nacer o haber nacido antes de los nueve meses que normalmente dura un embarazo con la función de mis riñones identificada por una medición que se llama tasa de filtrado glomerular y que normalmente debe de ser igual o mayor a 90ml/min. Se me explico que el filtrado glomerular es la cantidad de líquido que pasa a través de los riñones por minuto y que cada año se pueden perder miles de nefronas y esto hace que la cantidad de líquido se vea disminuido lo que me puede llevar a desarrollar de manera prematura daño renal.

Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir en ayuno para una extracción de sangre venosa, tendré que acudir con un frasco estéril que contenga una muestra de la primera orina de la mañana, se me harán algunas preguntas referentes a mi estado de salud. El investigador responsable me ha informado que un probable riesgo de la toma de



sangre es un posible moretón, que generalmente desaparece en un término de 48h, el inconveniente es la molestia de un piquete al momento de la toma de muestra venosa. El beneficio derivado de mi participación en el estudio es que voy a conocer mi estado de salud y en especial si tengo factores de riesgo de daño renal, si mis estudios de laboratorio arrojan algún resultado anormal, me sugerirá qué medidas tomar y si requiero atención médica me sugerirá asistir al médico familiar para mi atención oportuna.

El investigador me ha dicho que tendré acceso a mis resultados y se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclararme dudas que le plantee acerca de mi participación o cualquier asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que yo lo considere conveniente.

El investigador responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador Responsable

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2

Morelia, Mich., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**Anexo 2**

Nombre \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

Sexo:            Masculino        Femenino   

Edad: \_\_\_\_\_

Nacimiento:                      pre-término                          A termino   

Semanas de gestación: \_\_\_\_\_

Peso actual: \_\_\_\_\_      Peso al nacer: \_\_\_\_\_

c. cintura (cm): \_\_\_\_\_    c. cadera (cm): \_\_\_\_\_    Tensión arterial (mmHg): \_\_\_\_\_

IMC (Kg/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_    Talla(cm): \_\_\_\_\_

¿Tienes Familiares con antecedentes como lo siguientes? SI  NO  NO SE

DIABETES	<input type="checkbox"/>	ENFERMEDAD RENAL	<input type="checkbox"/>
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	Tabaquismo	<input type="checkbox"/>
		¿Qué tan frecuente? Especifica cuantos al día:	
Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	Otras	<input type="checkbox"/>
¿Qué tan frecuente? Especifica:		Especifica cuál:	

¿Padeces de alguna enfermedad? SI  NO  NO SE

DIABETES <input type="checkbox"/>	ENFERMEDAD RENAL <input type="checkbox"/>
Hipertensión <input type="checkbox"/>	Tabaquismo <input type="checkbox"/>
	¿Qué tan frecuente? Especifica cuantos al día:
Alcoholismo <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>
¿Qué tan frecuente? Especifica:	Especifica cuál:

## RESULTADOS

GLU (mg/dL)	CREA (mg/dL)	AU (mg/dL)	TGS (mg/dL)	COL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	µalbúmina (µg/ml)