



---

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Tesis

Actividad de renina plasmática y frecuencia de hipertensión arterial en niños monorrenos

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Médica Cirujana y Partera  
Lindsay Zarahí Plata López

Dirección de tesis:  
Doctor en Ciencias con Especialidad en Farmacología  
Daniel Godínez Hernández

Maestro en Ciencias de la Salud  
Jorge Ignacio Tapia Garibay



Morelia, Michoacán  
México  
Julio 2016



SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN  
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
GOBIERNO DEL ESTADO  
2012 - 2015

**ASUNTO:** Aprobación de Protocolo de Investigación

Morelia, Mich., 6 de Marzo de 2015

**M.C. y P. LINDSAY ZARAHÍ PLATA LOPEZ  
P R E S E N T E.-**

Por medio del presente informo que su Proyecto de Investigación titulado "**ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA Y ANGIOTENSINÓGENO URINARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MONORREÑOS**", ha sido *Aprobado por las Comisiones de Investigación y de Bioética de este Hospital Infantil "Eva Sámano de López Mateos"*.

*Registro No. HIM/CN/01/2015*

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ TOLEDO  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN**



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

C.c.p. Archivo.-

icehp\*

Int. Bosque Cuauhtémoc, S/N Centro.  
C.P. 58000 Morelia, Michoacán, México.  
Tel. (443)312-25-20 / 312-25-21

La Maestría en Ciencias de la Salud de la  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo  
Pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia  
del CONACyT

La estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Recibió beca del CONACyT

durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, aprobó la memoria de tesis  
que presentó:

Medica Cirujana Partera LINDSAY ZARAHÍ PLATA LÓPEZ

Doctora en Ciencias Fisiológicas

Bertha Fenton Navarro

---

Doctora en Ciencias Químico Biológicas

Martha Eva Viveros Sandoval

---

Doctora en Ciencias con Especialidad en Farmacología

Marcia Yvette Gauthereau Torres

---

### **Dirección de tesis**

Doctor en Ciencias con Especialidad en Farmacología

Daniel Godínez Hernández

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Maestro en Ciencias de la Salud

Jorge Ignacio Tapia Garibay

Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos” SSM

### **Colaboradores**

Médico Especialista en Pediatría y Nefrología Pediátrica

Jorge Iván Aguirre Martínez

Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos” SSM

La presente investigación se realizó en:

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

División de Estudios de Posgrado

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

Laboratorio de Farmacología

Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Servicio de Urología y Nefrología

Laboratorio de análisis clínicos

Servicio de Ultrasonido

Morelia Michoacán

*A mi familia, siempre presente e impulsándome a llegar más lejos*

*A mis amigos, los cuales me acompañaron a cada paso*

*A mis profesores, los cuales me entregaron sus enseñanzas*

*Al personal del hospital, los cuales me apoyaron con su trabajo*

*A los pacientes y sus familiares, que se enfrentan todos los días con la  
enfermedad*



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR IGNACIO CHÁVEZ"



**Actividad de renina plasmática y frecuencia de hipertensión arterial en niños monorrenos**

La participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la fisiología de la tensión arterial (TA) y en la homeostasis del sodio y agua ha sido reconocida por décadas. La hipertensión arterial sistémica (HAS) es una de las mayores causas de enfermedad en el mundo occidental. Sus causas son heterogéneas e incluyen tanto factores genéticos como ambientales, y diversas observaciones apuntan a una contribución importante del riñón para su génesis. La condición de presentar un menor número de nefronas, como el caso de pacientes monorrenos, ya sea por padecimientos congénitos o adquiridos, se ha asociado con un incremento de la masa renal durante la vida del paciente, debido a hipertrofia glomerular, hiperperfusión e hiperfiltración que conllevan a esclerosis glomerular, todo esto predispone a desarrollar HAS, proteinuria y enfermedad renal crónica. En niños con expectativa de vida más larga que los adultos, podría suponerse un mayor riesgo de desarrollar estas alteraciones. Pocos estudios o ninguno han abordado directamente la posible activación fisiopatológica de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes monorrenos y su relación a la presencia de HAS. **Objetivo general:** Evaluar modificaciones en la TA, y en la actividad de renina plasmática (ARP) en pacientes pediátricos monorrenos. **Diseño:** Clínico, observacional, longitudinal, prospectivo y analítico. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes de hasta 18 años del HIM, ambos géneros, con diagnóstico de agenesia renal o que se les haya realizado uninefrectomía. Se dividieron en 2 grupos: el primero de pacientes normotensos y el segundo de pacientes hipertensos. Se realizó determinación de la ARP en sangre venosa por radioinmunoanálisis y se evaluaron parámetros clínicos, de laboratorio clínico y gabinete. **Resultados:** Se reclutaron 25 pacientes con una media de edad de 7.67 años  $\pm$  5.06 años, 6 pacientes (20%) se catalogaron con HAS. En los pacientes normotensos (n=19), la tensión arterial sistólica (TAS) tuvo una media de 92.21 $\pm$ 12.14mmHg y en los pacientes con HAS (n=6) de 119 $\pm$ 5.62mmHg; y la tensión arterial diastólica (TAD) fue de 60.63 $\pm$ 8.71mmHg y de 76.67 $\pm$ 2.10mmHg, con una p=0.00 para ambas mediciones entre ambos grupos. La hipertrofia renal compensadora se observó en el 20% de los pacientes. El grupo normotenso presentó una tasa de filtrado glomerular (TFG) mayor que el grupo hipertenso (97.86 $\pm$ 20.23ml/min/1.73m<sup>2</sup> vs. 63.62 $\pm$ 8.90ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente). La ARP fue mayor en el grupo hipertenso (3.55 rango intercuartílico [RIC] 2.02-4.05ng/ml/h vs 0.9 RIC 0.6-0.9ng/ml/h, p=0.01), sin encontrarse relación entre está y las distintas variables clínicas y de laboratorio. Un factor de riesgo importante para el desarrollo de HAS fue la presencia de malformación de vías urinarias. **Conclusiones:** En los pacientes con HAS se observó un aumento en la concentración de la ARP en comparación con los pacientes con cifras de TA normales.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial sistémica, renina, niños, monorreno, sistema renina angiotensina.





FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR IGNACIO CHÁVEZ"



**Plasmatic renin activity and frequency of hypertension  
in children with solitary kidney**

Renin angiotensin system plays a central role in the physiology of blood pressure and in sodium and water balance. Hypertension is one of the main causes of disease around the world. Its causes are heterogenic and include genetic and environmental factors, many of these observations lead to an important contribution of the kidney for hypertension genesis. Having a lower number of nephrons, like the case of patients with solitary kidney, congenital or acquired, is associated with an increase of the renal mass during patient lifetime, due to hyperperfusion and hyperfiltration that lead to glomerular sclerosis, all of these factors predispose to hypertension development, proteinuria and chronic kidney disease. In children, with a life expectancy higher than adults, it could be assumed an increased risk of developing these alterations. Few or no studies have addressed directly the pathophysiological activation of the renin-angiotensin system in solitary kidney patients and its relationship with the presence of hypertension. **Aim:** To study modifications in blood pressure, and plasmatic renin activity (PRA) in solitary kidney pediatric patients. **Study design:** Clinic, observational, longitudinal, prospective and analytic. **Material and methods:** Patients up to 18 years old were included from the Hospital Infantil de Morelia, both genders, with diagnostic of unilateral renal agenesis or uninephrectomized. They were divided in 2 groups; one with normotensive patients and a second one with hypertensive patients. PRA levels were determined on venous blood samples by radioimmunoassay and also were measured clinical parameters, laboratory and imaging studies. **Results:** 25 patients were recruited with a mean age of 7.67 years  $\pm$  5.06 years, 6 patients (20%) were catalogued with hypertension. The normotensive patients had a mean systolic blood pressure of  $92.21 \pm 12.14$ mmHg and the hypertensive patients  $119 \pm 5.62$ mmHg; and the diastolic blood pressure were  $60.63 \pm 8.71$  mmHg and  $76.67 \pm 2.10$ mmHg in the hypertensive group. The normotensive group presented a higher glomerular filtration rate (GFR) than the hypertensive group ( $97.86 \pm 20.23$ ml/min/ $1.73m^2$  vs.  $63.62 \pm 8.90$ ml/min/ $1.73m^2$ , respectively). The PRA was higher in the hypertensive group (3.55 interquartile range [IQR] 2.02 - 4.05 ng/ml/h vs. 0.90 RIC 0.60 - 0.90 ng/ml/h,  $p=0.01$ ), without relation between these and the diverse clinic and laboratory variables. One risk factor for the development of hypertension was the presence of congenital anomalies in kidneys and urinary tract. **Conclusions:** It was observed in hypertensive patients with solitary kidney a higher level of PRA in comparison with the patients with normal blood pressure.

## Abreviaturas

Ac	Anticuerpo	IVU	Infección de vías urinarias
Ang I	Angiotensina I	M	Masculino
Ang II	Angiotensina II	MAPA	Monitoreo ambulatorio de tensión arterial
Ag	Antígeno	mg	Miligramo
Agt	Angiotensinógeno	mm	Milímetro
ARP	Actividad de renina plasmática	ml	Mililitro
ARU	Agenesia renal unilateral	Na <sup>+</sup>	Sodio
AT	Receptor de angiotensina	ng	Nanogramo
cols	Colaboradores	NUS	Nitrógeno ureico sanguíneo
CrS	Creatinina sérica	RIA	Radioinmunoensayo
CrU	Creatinina urinaria	RIC	Rango intercuartílico
DE	Desviación estándar	rpm	Revoluciones por minuto
dl	Decilitro	RMQ	Riñón multiquístico displásico
ECA	Enzima convertidora de angiotensina	RUF	Riñón único funcional
ERC	Enfermedad renal crónica	RVU	Reflujo vesicoureteral
EUP	Estenosis ureteropielica	SDG	Semanas de gestación
F	Femenino	SRA	Sistema renina-angiotensina
h	Hora	TA	Tensión arterial
HAS	Hipertensión arterial sistémica	TAD	Tensión arterial diastólica
HIM ESLM	Hospital Infantil de Morelia "Eva Samano de López Mateos"	TAS	Tensión arterial sistólica
IC95%	Intervalo de confianza 95%	TFG	Tasa de filtrado glomerular
IMC	Índice de masa corporal	TW	Tumor de Wilms

## Relación de cuadros

I.	Comparación de las características antropométricas en pacientes monorrenos normotensos e hipertensos.	36
II.	Comparación de las variables clínicas y paraclínicas en pacientes monorrenos normotensos e hipertensos.	39
III.	Correlación de Pearson de la TAS y TAD de pacientes con RUF con variables antropométricas.	42
IV.	Correlación de Spearman de la TAS y TAD de pacientes con RUF con variables antropométricas.	43
V.	Correlación de Pearson y Spearman entre longitud renal y variables antropométricas y de laboratorio clínico.	44
VI.	Correlación ARP con TAS, TAD y variables paraclínicas en niños monorrenos normotensos e hipertensos.	46
VII.	Comparación de las variables clínicas y paraclínicas en pacientes monorrenos MAVU- y MAVU+.	49

## Relación de figuras

1.	Diseño de estudio en relación a origen de RUF, presencia de MAVU y de HAS.	37
2.	Frecuencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes monorrenos de acuerdo a su patología de base.	38
3.	Tensión arterial sistólica de pacientes monorrenos de acuerdo a la edad.	41
4.	Tensión arterial diastólica de pacientes monorrenos de acuerdo a la edad.	41
5.	Dispersión de la actividad de renina plasmática respecto a la edad en pacientes monorrenos.	45
6.	Actividad de renina plasmática con variables significativas de acuerdo a grupo etario.	47
7.	Concentración actividad de renina plasmática en pacientes con RUF de acuerdo a su patología de base	48

## Relación de anexos

Anexo 1	Carta de consentimiento informado
Anexo 2	Tamaño renal de acuerdo a Han y Babcock
Anexo 3	Percentiles de tensión arterial del National Heart, Lung and Blood Institute
Anexo 4	Tablas de peso y talla de 0 a 36 meses de la CDC
Anexo 5	Tablas de peso y talla de 2 a 20 años de la CDC
Anexo 6	Tablas de IMC de la CDC

## Índice

Introducción	1
Marco teórico	3
Justificación	18
Hipótesis de trabajo	19
Objetivos	20
Material y métodos	21
Análisis estadístico	33
Aspectos éticos	34
Resultados	35
Discusión	51
Conclusiones	58
Bibliografía	59
Anexos	68

Total de páginas: 78

## Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un problema de salud pública con una prevalencia del 35% en región de las Américas. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año. A causa de que la presión sanguínea tiende a permanecer dentro de los mismos percentiles a través de la vida, los niños hipertensos se convertirán en adultos hipertensos. Una intervención temprana puede prevenir el desarrollo de complicaciones propias de la HAS, como lo es hipertrofia cardíaca, infarto agudo al miocardio, nefropatía hipertensiva o enfermedad cerebrovascular<sup>[1,2]</sup>. Las causas de la HAS son heterogéneas e incluyen factores genéticos y ambientales. Diversas observaciones apuntan a que el riñón desempeña una participación importante en la génesis de la HAS<sup>[3]</sup>.

Desde los años 80 se propuso que un menor número de nefronas predisponen tanto a HAS como a enfermedad renal. También se señaló que la HAS y la insuficiencia renal progresiva pueden ser iniciadas y aceleradas por hipertrofia glomerular e hipertensión intraglomerular que se desarrolla al disminuir el número de nefronas. Esto ha sido corroborado por múltiples estudios en humanos como en animales, con causas diversas tanto congénitas como adquiridas, como lo son el retraso en el crecimiento intrauterino y enfermedades que disminuyen el número de nefronas (agenesia renal y uninefrectomía<sup>[4-6]</sup>).

Por definición, la presencia de un riñón funcional desde la niñez implica reducción de la masa renal durante un periodo de tiempo más largo en comparación con adultos, lo que sugiere que niños con un riñón funcional presentan un mayor riesgo para el desarrollo de HAS, proteinuria y enfermedad renal crónica. En niños con HAS es común el daño a órgano blanco, mas no se ha establecido grado y duración de la elevación de la tensión arterial (TA) para llegar a producir este daño<sup>[7]</sup>.

La importancia del Sistema Renina Angiotensina (SRA) en el control de la TA como en la homeostasis hidroelectrolítica es indiscutible a raíz de numerosos estudios clínicos como experimentales<sup>[8]</sup>.

La actividad de renina plasmática (ARP), mide la capacidad de la renina para producir angiotensina I (Ang I) a partir de angiotensinógeno y se utiliza para valorar el grado de activación del SRA. La HAS basada en ésta, la clasifica de acuerdo a su

mecanismo fisiopatológico en: 1) hipertensión por sodio-volumen e 2) hipertensión por renina o vasoconstricción, es decir, por incremento de volumen o incremento de las resistencias vasculares<sup>[9,10]</sup>. Estudios clínicos recientes demuestran que un tratamiento antihipertensivo guiado por la medición de la ARP es más efectivo en reducir la TA y lograr un mayor control de las cifras de TA en comparación con las medidas estándar de su manejo, ya que al identificar el estado de la renina (alto o bajo), se puede llegar a reducir medicación innecesaria. De igual forma, la medición de la ARP está directamente asociada con la morbimortalidad cardiovascular subsecuente en pacientes hipertensos. En uropatías obstructivas se ha relacionado que una mayor concentración de ARP se asocia con el desarrollo de enfermedad renal crónica<sup>[11-13]</sup>.

Por lo anterior, nuestra pregunta de investigación es: ¿Existe variación en la actividad de renina plasmática en los pacientes pediátricos monorrenos al presentar HAS?



## Marco Teórico

### *Masa Renal*

Los riñones son un par de órganos encapsulados que se ubican en el área retroperitoneal, éstos cuentan con una arteria renal que entra y una vena renal que sale de cada riñón en el hilio.

El desarrollo del aparato urinario y renal se desarrolla a partir del mesodermo intermedio, que formará la cresta nefrógena. En el embrión humano, los riñones se desarrollan presentando tres grupos de riñones. El primer grupo, pronefros, son estructuras transitorias y no funcionales que aparecen a comienzos de la cuarta semana. El segundo, mesonefros, aparece a finales de la cuarta semana, son funcionales de forma transitoria por aproximadamente 4 semanas. El tercer grupo, metanefros, aparece a partir de la quinta semana y comienzan a funcionar 4 semanas después y son los riñones definitivos<sup>[14]</sup>.

La sangre se filtra en los riñones, lo cual elimina desechos y regula los electrolitos extracelulares y el volumen intracelular. La unidad funcional del riñón es la nefrona, una estructura que consiste en un penacho de capilares, denominado glomérulo, rodeado de una envoltura fina llamada cápsula de Bowman y un sistema de túbulos renales. Entre el glomérulo y la cápsula se encuentra un espacio hacia el cual trasuda parte del suero de los capilares. El líquido se conoce como ultrafiltrado, constituido por agua, iones y cristaloides y deja atrás las proteínas y elementos figurados de la sangre. Éste se vierte hacia un sistema tubular que nace del espacio de Bowman, a su vez, estos conductos se vacían hacia túbulos más anchos que alcanza la pelvis renal, uréter y por último la vejiga y de ahí se expulsa al exterior durante la micción. La función de las estructuras tubulares es reducir 99% del volumen, reabsorber lo necesario y excretar lo nocivo. Esto se logra gracias a que ambos riñones filtran alrededor de 100 a 120 ml/min de plasma sanguíneo. Del filtrado glomerular que penetra el túbulo proximal, entre el 60 y el 65% se reabsorbe en este segmento, lugar donde se lleva un transporte activo de sodio ( $\text{Na}^+$ ), el paso de agua y otros solutos, y la secreción de ion hidrógeno y algunos cationes y aniones. En el asa de Henle se reabsorbe el 25% del filtrado que escapa la reabsorción en el túbulo proximal, gracias al mecanismo multiplicador por contracorriente. El túbulo distal reabsorbe aproximadamente el 5% de cloruro de sodio, filtrado a través de cotransportadores de acuerdo a la ingesta dietética y otros estímulos<sup>[15-17]</sup>

La masa renal normal presenta una gran variación en el número y tamaño de nefronas, su unidad funcional, de hasta un rango de 10 veces en el número, y 5 veces en el tamaño glomerular. Este número se relaciona al género (mayor en el género masculino), peso al nacimiento, edad y raza<sup>[15]</sup>.

Existen diversas condiciones que propician una menor masa renal como lo son, la restricción del crecimiento intrauterino, la carencia de proteínas de la madre durante la gestación del producto, la prematurez del producto, así como diversas patologías congénitas como: la agenesia renal, la hipoplasia renal, el riñón multiquístico, el riñón en herradura, oligonefronia y patologías que disminuyen la masa renal a causa de la pérdida de nefronas (adquiridas) o que se requiera realizar nefrectomía, como el reflujo vesicoureteral, estenosis ureteropélica, estenosis uretral, litiasis renal, tumores renales, trauma renal, etc.<sup>[18]</sup>.

En los años 80's, Brenner y colaboradores postularon la hipótesis de hiperfiltración, en la cual al reducir la masa renal y por tanto el número de nefronas, se desarrollará HAS, proteinuria y glomeruloesclerosis. La base para esta hipótesis es que la hiperfiltración de las nefronas restantes conlleva a hiperfiltración glomerular y un balance de sodio alterado con una subsecuente hipertensión glomerular. Estas alteraciones en la hemodinámica glomerular causan daño glomerular, lo que resulta en proteinuria y glomeruloesclerosis con una mayor pérdida de nefronas y por tanto inicia un círculo vicioso que termina en falla renal, debido a que éstas no pueden regenerarse<sup>4,19</sup>. Posteriormente la HAS desarrolla una serie de cambios progresivos en el riñón, como arterioesclerosis, fibrosis cortical, atrofia y pérdida tubular y glomeruloesclerosis, reconocidos como nefroesclerosis o nefropatía hipertensiva<sup>[20]</sup>.

Diversos estudios confirman esta hipótesis a través de numerosos ensayos tanto en animales como clínicos, estos realizados con numerosas variables y en distintos momentos de la maduración renal para disminuir la cantidad de nefronas, desde la vida intrauterina como en el retraso en el crecimiento intrauterino hasta en el posparto cuando la maduración renal se ha completado, como lo es la uninefrectomía.

Algunos de los estudios realizados en modelos animales fueron probados en ratas, ovinos, etc., a los cuales se les realizó uninefrectomía en diversos momentos de su maduración renal, donde se concluyó que la resección del 50% de la masa del riñón reducen la función renal, causa aumento de la TA, la cual fue mayor al incrementar el sodio de la dieta y en el estudio conducido por Woods y colaboradores también se

observó proteinuria en ratas uninefrectomizadas<sup>[21,22,6]</sup>. También se ha observado que un riñón, el cual no ha completado su maduración, es más susceptible al desarrollo de daño renal ya que la nefrectomía neonatal y adulta difiere en lo que respecta a los efectos sobre la TA. En el estudio realizado por Carlström y cols., se evaluó la TA, la función renal y además los cambios histológicos renales en grupos de ratas con relación a la dieta, el primer grupo se sometió a uninefrectomía y dieta alta en sodio; el segundo a uninefrectomía y dieta normal; el tercero fue el grupo control, con dieta alta en sodio; y el cuarto control con dieta normal. Con excepción del grupo control (dieta normal), todos los grupos presentaron un aumento de la TA; la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue menor en los grupos con uninefrectomía en comparación con los controles. Con relación a la histología, el primer grupo mostró los cambios más significativos entre los grupos hipertensivos, además, existió una gran variabilidad en los tejidos desde lesiones moderadas a severas que incluyeron un aumento de la matriz glomerular, cambios extracapilares con semilunas, atrofia y dilatación tubular e inflamación intersticial, también se observaron cambios vasculares con hipertrofia de la media; contrariamente, los grupos con uninefrectomía y dieta normal y el grupo control con dieta hipersódica no mostraron infiltración con células inflamatorias y los cambios eran en menor grado, a pesar de que se observaron cambios fibróticos en túbulos y glomérulos<sup>[23]</sup>.

Vehaskari y cols. usaron un modelo en rata Sprague-Dawley preñada con privación de proteínas en la dieta, con lo que se indujo retraso en el crecimiento intrauterino de la descendencia. Encontraron que las ratas preñadas con dieta baja en proteína tuvieron menos crías que las ratas con dieta normal, y éstas presentaron tanto un peso corporal y de los riñones entre un 15 – 20% menor que las crías del grupo control. Los riñones de las ratas del grupo de estudio mostraban células apoptóticas en corteza y médula, sin estar restringido a un tipo celular en específico y el número de glomérulos por riñón descendió un 28% en machos y un 29% en hembras en comparación con el grupo control. A partir de la sexta semana se incrementó la TA en las crías de ratas con dieta baja en proteínas en comparación con el grupo control. A la 4ª semana de vida de las crías, momento cuando aún no se presentaba el aumento en la TA, la ARP tuvo una concentración baja en las crías de madres con dieta baja en proteína, más la concentración de aldosterona fue mucho mayor en este grupo en comparación con el control y a las 8 semanas permanecieron las diferencias estadísticamente significativas tanto en la ARP como en la aldosterona plasmática<sup>[24]</sup>.

Wang y cols. (2014), desarrollaron un modelo de agenesia renal en rata, en el cual también se demostró hipertrofia renal y glomerular desde el primer mes de vida, en comparación con su control de dos riñones, asimismo, el grupo de estudio tenía 19% menos nefronas vs. el respectivo riñón del grupo control. Estas ratas también presentaron proteinuria a partir del 5º mes, un descenso en el aclaramiento de creatinina y un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) a partir del 10º, y hasta el 20º mes, se llegó a observar aumento de la TA <sup>[25]</sup>.

En pacientes, la disminución de masa renal funcional puede presentar un origen primario (congénito) o secundario posterior a una nefrectomía unilateral debido a anomalías en el riñón o en vía urinaria. Entre las primeras, podemos encontrar la agenesia renal unilateral (ARU), la cual involucra la ausencia completa de desarrollo de tejido renal y uréter ipsilateral en el periodo fetal, con una incidencia estimada de 1 por cada 500 a 1000 nacimientos. La hipoplasia renal unilateral es la disminución del tejido renal unilateral, así como una menor cantidad de nefronas en éste y se presenta en una frecuencia de 1.68%. La displasia renal multiquística unilateral o riñón multiquístico (RMQ), es una anomalía de diferenciación metanéfrica, caracterizada por la presencia de un mesénquima indiferenciado y tubos colectores inmaduros, en su forma clásica sin tejido renal funcional, es una anomalía frecuente con una incidencia estimada de 1 por cada 4300 nacimientos <sup>[18,26,27]</sup>.

La nefrectomía unilateral es realizada posterior a una pérdida de la función debido a infecciones recurrentes del tracto urinario, la cual puede ocurrir con o sin la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU), estenosis ureteropielica (EUP) u otras patologías obstructivas como las valvas de uretra posterior, éstas con una frecuencia estimada de 47.47%, 10.84% y 2.24%, respectivamente. En el HIM ESLM SSM, se obtuvo del departamento de estadística un egreso hospitalario a causa de EUP de 7 pacientes en el 2014 y 6 durante el 2015; y de RVU 4 en el 2014 y 7 en el 2015<sup>26</sup>. También puede ser adquirido debido a traumas que lesionen el parénquima renal o tumores de este, como el tumor de Wilms (TW), diagnóstico que usualmente se acompaña del uso de quimioterapia y/o radioterapia.

El estudio KIMONO (Kidney of MONofunctional Origin) estudió el desarrollo de lesión renal, definida como la presencia de HAS y/o albuminuria y/o alteración en la TFG y/o uso de tratamiento nefroprotector, en niños y adolescentes menores de 18 años con riñón único funcional (RUF) de etiología variable ya sea congénito o adquirido, así como la

presencia de anomalías congénitas del riñón y tracto urinario, en una población de 206 niños de forma retrospectiva. En éste, se evaluaron variables clínicas como de laboratorio con una media de seguimiento de 6 (DE 4.1) años. Se demostró que el 43% de los niños presentaban hipertrofia renal, se identificó HAS en 15% de los niños con RUF de causa primaria (congénito) y el 11% de niños con RUF de causa secundaria (adquirido); 1 de cada 8 niños presentó albuminuria, mientras que una gran proporción de niños ya se encontraban en terapia nefroprotectora durante el estudio. El 32% de los de los niños cumplieron con criterios para lesión renal, de estos el 32% con RUF primario y el 31% secundario, y gracias a un modelo longitudinal se observó que la TFG disminuye a partir de la pubertad, con el aumento subsecuente de enfermedad renal crónica en la adultez. Asimismo, evidenció que la lesión renal fue más frecuente en pacientes con malformación de la vía urinaria (MAVU+) en riñón ipsilateral ( $p= 0.02$ ). Este estudio revela que cerca de un tercio de todos los niños con RUF presentan HAS, albuminuria o uso de terapia nefroprotectora a temprana edad<sup>[18]</sup>.

En el estudio conducido por Siomou y cols. en el cual evaluaron signos tempranos de deterioro en la tasa de filtrado glomerular (TFG), tamaño renal por ultrasonido, funcionamiento renal por escaneo con Tc-99 ácido dimercaptosuccínico y TA en niños con RUF debido a ARU, riñón unilateral no funcional o uninefrectomía, del nacimiento hasta los 15.5 años comparándolo con un grupo control de niños sanos con dos riñones, los pacientes con RUF presentaron una TAS y TAD mayor ( $p < 0.01$ ), un mayor tamaño renal ( $p < 0.0001$ ), una TFG menor ( $p < 0.001$ ), una mayor excreción de proteínas en recolección de orina de 24h, en pacientes con un Tanner mayor a 1 ( $p < 0.05$ ), en comparación con el grupo control. Además, el aclaramiento de creatinina no difirió entre el control y el grupo con RUF<sup>[28]</sup>. Por otro lado, se ha observado que la excreción de microalbuminuria aumenta en relación al tiempo de vida con la presencia de RUF, teniendo una mayor prevalencia cuando se ha presentado RUF por más de 5 años<sup>[29]</sup>.

Schreuder y cols. estudiaron a 66 pacientes menores de 18 años con RUF debido a URA y RMQ, es decir, RUF de origen congénito vs. niños sanos con dos riñones, con los siguientes hallazgos: los pacientes con RUF presentaron una menor TFG ( $p < 0.001$ ) y reabsorción tubular de fosforo ( $p < 0.001$ ) y una mayor excreción fraccionada de sodio ( $p= 0.001$ ) que el grupo control. El 50% de esta población, presentó HAS, uso de terapia antihipertensiva y/o microalbuminuria ( $p= 0.003$ ). También se estudió la relación de bajo peso al nacimiento en los pacientes con RUF ( $n=10$ ), encontrando que estos pacientes

presentan un menor tamaño renal ( $p= 0.036$ ), una mayor excreción fraccionada de sodio ( $p= 0.015$ ) y una menor TFG ( $p= 0.008$ ) en comparación con los pacientes con RUF con un peso apropiado para la edad gestacional ( $n=56$ )<sup>[19]</sup>.

Otros estudios enfocados a una patología como la ARU, al compararla con controles sanos, demostraron que 57% de la población monorrena presentó HAS a través de la medición de la TA de forma clínica y solo 1 niño con ambos riñones, 43% presentó deterioro de la función renal y ningún niño en el grupo control, asimismo no se observó proteinuria a través del índice proteinuria/creatinuria más si se observó albuminuria en 13% de los niños con ARU. Además, a 4 pacientes se les realizó biopsia renal debido a proteinuria o hematuria persistente, donde se encontraron los siguientes hallazgos: en 1 paciente glomeruloesclerosis focal y segmentaria, en 2 pacientes, hipertrofia compensatoria glomerular con una membrana basal glomerular delgada y en 1 paciente nefropatía idiopática membranosa<sup>[30]</sup>. También se ha evaluado la TA a través de MAPA en niños con ARU, a los que se les realizó nefrectomía y un grupo control sano, donde se observó que la media de TA de 24 horas (h) fue mayor en el grupo de URA vs. el control ( $p<0.00$ ), mas no se vio esta diferencia en el grupo de nefrectomía vs el control<sup>[31]</sup>.

Igualmente, se ha valorado la reserva funcional renal, definida como la capacidad de incrementar la TFG de acuerdo a la demanda metabólica y evaluada tras una carga oral de proteínas. En niños con RUF se demostró que estos pueden tener una disminución en ésta, lo que implica que las nefronas se encuentran en un estado permanente de hiperfiltración glomerular<sup>[32]</sup>.

El bajo peso al nacimiento es un indicador de restricción del crecimiento intrauterino, que es asociado a la presencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 en el adulto. Se ha mostrado que los niños con restricción del crecimiento intrauterino presentan una menor masa renal junto con un mayor riesgo de presentar disminución de la función renal e HAS sensible a sal<sup>[33]</sup>. Martínez-Aguayo y cols. encontraron que niños con bajo peso al nacimiento presentan mayores concentraciones de aldosterona sérica y cortisol sérico, así como mayores índices de TAS y TAD, sin encontrar relación con la ARP y la tasa aldosterona/renina<sup>[34]</sup>.

Con estos antecedentes se ha buscado evaluar la TA en niños con RUF con el fin de buscar la presencia de HAS de forma más eficaz, debido a que estos pacientes de forma frecuente presentan HAS enmascarada o HAS reactiva, entre estos métodos se encuentra monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). En algunos estudios han

encontrado que niños con RUF evaluados con monitoreo clásico de TA, de los cuales, pocos contaban con diagnóstico de HAS, a través del MAPA, el diagnóstico de HAS aumentó en esta población, lo que sugiere que el MAPA debería formar parte del manejo clínico de los pacientes con RUF. Asimismo, en comparación con un control de dos riñones, observaron que los niños con RUF tienen una carga de TAS y TAD media mayor que el control<sup>[35,36]</sup>.

El tamaño y morfología renal pueden verse alterados debido a enfermedades renales o que lleguen a afectar estos, y muchas enfermedades cursan con alteración del tamaño renal. La ecografía renal provee un método útil, accesible, no invasivo y económico para realizar de forma confiable la medición de este órgano. No existen estudios en población mexicana para determinar el tamaño renal normal, lo que nos obliga a basarnos en estudios realizados en otras poblaciones y que lo correlacione con diversas medidas antropométricas<sup>[38]</sup>.

Como se observó en los estudios previos, los pacientes con RUF pueden presentar hipertrofia del parénquima renal, de igual manera niños con un menor tamaño renal al esperado presentan una menor TFG y/o una mayor incidencia en lesión renal<sup>[38-40]</sup>.

Todo esto nos sugiere que existe una relación inversa con la dotación de nefronas y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares e HAS posteriormente en la vida.

### ***Hipertensión Arterial Sistémica***

La HAS es un problema de salud pública a nivel mundial, contribuye a la carga de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y enfermedad renal, así como a la mortalidad y discapacidad prematuras por éstos. La detección temprana y el tratamiento apropiado reducen la presencia de complicaciones, más el control de la HAS no siempre se logra y en muchas ocasiones los pacientes no tienen acceso a los tratamientos o tienen mal apego al tratamiento.

En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año. Entre ellas, las complicaciones de la HAS causan anualmente 9.4 millones de muertes. En el 2008 se habían diagnosticado con HAS aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años a nivel global<sup>[1]</sup>.

De acuerdo con la ENSANUT 2012, en México la prevalencia actual de HAS en mayores de 20 años, es del 31.5% (IC 95% 29.8 -33.1), de éstos solo el 73.6% recibe tratamiento farmacológico y menos de la mitad se encuentran en buen control. En el estado de Michoacán se detecta una prevalencia de HAS por diagnóstico médico del 14.3%<sup>[41]</sup>.

En la población pediátrica la HAS es una condición médica frecuente, con una prevalencia estimada entre el 2 y el 5% en pacientes en edad escolar. Al igual que en la población adulta ésta se clasifica de acuerdo a su causa: en primaria o de origen desconocido y secundaria, que es debida a una anomalía en algún sistema, como el cardiovascular o renal. La HAS secundaria es más frecuente en niños que en adultos, y sus causas más comunes incluyen enfermedad renal, coartación de la aorta y enfermedades endocrinas<sup>[42]</sup>.

En México, no se cuenta con guías que establezcan los valores de TA para definir la HAS en edad pediátrica. De acuerdo con el Cuarto Reporte de Presión Alta en Niños y Adolescente, ésta es definida como una tensión arterial sistólica (TAS) y/o una tensión arterial diastólica (TAD) que es igual o mayor al percentil 95 de acuerdo a la edad, sexo y talla en 3 o más ocasiones; y la prehipertensión como una TAS o TAD mayor o igual al percentil 90 y menor al percentil 95, en adolescentes con niveles de TAS y/o TAD mayor o igual a 120/80 mmHg pero menor al percentil 95 deben ser considerados como prehipertensos<sup>[43]</sup>.

La TA es definida como la fuerza por unidad de superficie ejercida por la sangre contra las paredes vasculares. Esta fuerza se encuentra estrechamente regulada, ya que una presión baja, causa perfusión insuficiente de los órganos, con disfunción y en último término muerte de los tejidos infraperfundidos, en contraste, las presiones más altas, que impulsan un flujo de sangre superior a la demanda metabólica, no proporcionan beneficios y pueden inducir disfunción y daño a los vasos sanguíneos y órganos. El control de la TA puede ser visto a través de la perspectiva de la ecuación de Poiseuille:  $TA = \text{gasto cardíaco} \times \text{resistencia periférica}$ . Existen diversos sistemas que participan en el control de la TA como: el sistema renina-angiotensina (SRA), el sistema nervioso, los electrolitos corporales, los vasos sanguíneos y el corazón, así como otros componentes neurohormonales por mencionar algunos<sup>[17]</sup>.

Dentro de la fisiopatología de la HAS, se encuentran múltiples factores como lo son: el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), la sobreproducción de hormonas ahorradoras de sodio y vasoconstrictoras, la alta ingesta



de sodio, la inadecuada ingesta de potasio y calcio, el incremento en la secreción o la inapropiada actividad de renina, con un incremento resultante en la producción de angiotensina II y aldosterona (SRAA), la deficiencia de vasodilatadores, la alteración en la expresión del sistema de cinina-caliceína, las anormalidades en los vasos de resistencia, la diabetes mellitus, la obesidad, el incremento en la actividad de factores de crecimiento, las alteraciones en los receptores adrenérgicos y las alteraciones en el transporte iónico<sup>[17]</sup>.

### ***Sistema Renina Angiotensina***

El SRA tiene una participación principal en la regulación del sodio y excreción de agua, mantiene un equilibrio en el sodio corporal y en el balance de líquidos. Su estudio se remonta hace más de 100 años con el descubrimiento de la renina por Tigerstedt y Bergman, más aún no se comprende la totalidad de este sistema, contrariamente, sigue incrementándose en su complejidad<sup>[44]</sup>.

En la vía clásica de este sistema, la renina, una enzima proteolítica que se sintetiza como una preprohormona inactiva, en las células yuxtglomerulares en la arteriola aferente del glomérulo renal, sitio donde es almacenada y liberada por un proceso de exocitosis en respuesta a la disminución en la presión de perfusión renal, disminución en la concentración de cloruro en la mácula densa del túbulo distal, aumento en la descarga de los nervios renales (receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos) y regulada por la retroalimentación negativa por una acción directa de la Ang II en las células yuxtaglomerulares. Una vez en el torrente sanguíneo, la renina actúa sobre su substrato, el angiotensinógeno, secretado en su mayor parte por el hígado, para formar el decapeptido inactivo, Ang I. Este es hidrolizado mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA), una exopeptidasa unida a membrana de varios tipos celulares, la cual remueve el dipéptido C-terminal para formar el octapéptido Ang II<sup>[45,46]</sup>.

La Ang II es el producto más activo de este sistema, aunque ahora se conocen otros péptidos activos de la angiotensina que incluyen la Ang III, Ang IV y Ang 1-7. La Ang II a través de los receptores de angiotensina 1 ( $AT_1$ ) estimula la contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos, aumenta la contractilidad muscular, estimula la secreción de la aldosterona, la liberación de catecolaminas por la médula adrenal y terminaciones de los nervios simpáticos, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y estimula la sed y el apetito. La Ang II también regula el transporte de  $Na^+$  en las células epiteliales del

intestino y el riñón. Además de sus efectos fisiológicos, la Ang II local, de igual forma, a través del receptor  $AT_1$  induce inflamación, crecimiento celular, regula la expresión de genes de sustancias bioactivas y activa múltiples vías de señalización intracelular, lo que puede llegar a contribuir al desarrollo de lesión tisular<sup>[46,47]</sup>.

La Ang II a través del receptor de angiotensina II ( $AT_2$ ) media vasodilatación y efectos antiproliferativos y apoptóticos en músculo liso vascular e inhibe el crecimiento y la remodelación en corazón. Se cree que los receptores de tipo 4 ( $AT_4$ ) median la liberación del inhibidor del activador del plasminogeno-1 por la Ang II, la Ang III y Ang IV. Se desconoce la función de los receptores tipo 3<sup>[46]</sup>.

Posteriormente, se descubrió que la formación de Ang I y Ang II no se limita a la circulación sistémica, su producción se lleva a cabo en tejido vascular y otros tejidos como son corazón, vasos sanguíneos periféricos, cerebro, glándulas suprarrenales, tejido adiposo, ovarios, testículos, glándula pituitaria, piel y riñón. También se descubrió que además de la ECA, existen otras enzimas como la proteasa de serina tipo quimasas, la cual puede mediar más del 80% de formación de Ang II en el corazón y más del 60% en los vasos sanguíneos, la actividad de ésta enzima no se ve afectada por los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Por último, la Ang II es metabolizada por peptidasas, la cual transforman de Ang II a angiotensina III y posteriormente a angiotensina IV<sup>[46,48]</sup>.

En estudios recientes se ha encontrado que la concentración de Ang II originada en el riñón es regulada de forma diferente en éste. En particular, la Ang II contenida en el tejido renal es mucho mayor de lo que podría ser explicado en base del equilibrio con la concentración de la Ang II circulante. Más aún, la demostración de una mayor concentración de Ang II en regiones específicas y compartimientos dentro del riñón indica regulación selectiva y local de la regulación del Ang II intrarrenal. También ha sido demostrado que la Ang II producida de forma local en los riñones ejerce una influencia regulatoria en la función y en la hemodinamia renal como factor paracrino<sup>[47]</sup>.

### ***Polimorfismos del SRA***

Desde los años 90 se han encontrado diversos polimorfismos de los distintos componentes del SRA que contribuyen al desarrollo de enfermedades que causan HAS. El polimorfismo M235T AGT TT fue el primero en ser asociado con la HAS, se relaciona

con una mayor concentración de angiotensinógeno en sangre y además en pacientes con glomerulonefritis este genotipo se ha asociado a una progresión más rápida de la enfermedad hacia insuficiencia renal en estadio terminal. Sin embargo, éste sólo se ha corroborado en la población caucásica, ya que en pacientes afroamericanos se ha encontrado una alta prevalencia del M235T AGT TT sin tener relación con el desarrollo de HAS.

Ellis y cols. (2013), asociaron las causas de mortalidad y readmisión hospitalaria en pacientes con enfermedad coronaria con el alelo T de AGT M235, y estos pacientes tuvieron un inicio más temprano de la enfermedad<sup>[49]</sup>.

También se ha encontrado que pacientes con HAS presentan una gran prevalencia del polimorfismo de la ECA DD o el alelo D, asimismo, en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal, la progresión de la enfermedad fue mayor con el genotipo DD. No se han encontrado resultados consistentes, lo cual podría ser explicado debido a la gran heterogeneidad genética y ambiental entre los distintos grupos étnicos<sup>[50-52]</sup>.

En el año 2011, en niños michoacanos uninefrectomizados se reportó que existe relación entre la HAS y el polimorfismo DD de la ECA ( $p > 0.001$ ) con una mayor importancia en pacientes con ARU, neoplasias renales y malformaciones congénitas renales y de la vía urinaria, también se demostró que el desarrollo de hipertrofia renal compensatoria fue de los factores más importantes para el desarrollo de HAS<sup>[53]</sup>.

Este incremento genético en la actividad del SRA puede llevar a una mayor formación de angiotensina II (Ang II) en corazón, vasos sanguíneos y tejido renal, lo que predispone a daño cardiovascular y renal.

### ***Mecanismos de daño renal***

Entre los mecanismos asociados a la hipótesis de hiperfiltración de Brenner, la disminución de la masa renal ocasiona diversas alteraciones funcionales, como son: el incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular, vasodilatación preglomerular, aumento de la fracción de filtración y proteinuria; así como diversos cambios histológicos: alteraciones en las células epiteliales glomerulares (vacuolización, separación de la membrana basal), proliferación de células y matriz mesangial, glomeruloesclerosis progresiva, dilatación

tubular y formación de pseudoquistes e infiltración celular intersticial, seguida de fibrosis progresiva, los cuales llegan a progresar a la lesión histopatológica denominada glomerulosclerosis focal y segmentaria. Este proceso ocasiona lesión a los podocitos y a la microvasculatura de los glomérulos, lo que causa proteinuria y fibrosis. Todos estos cambios aunque permiten conservar la TFG, a largo plazo, llegan a ser nocivos y por lo tanto pueden concluir en HAS e IRC. Tanto las alteraciones funcionales, como hipertróficas son consideradas mecanismos de daño renal y pueden tener un efecto sinérgico, es decir un capilar glomerular dilatado en el seno de hipertrofia glomerular global, será más sensible a los daños inducidos por un aumento en la presión hidrostática de su interior<sup>[54,55]</sup>.

Los podocitos expuestos al aumento del flujo y presión del ultrafiltrado sufren estiramiento de sus prolongaciones y deformación celular debido a la alteración del citoesqueleto de actina y también ocasiona aumento en la expresión de la ciclooxigenasa-2, a la producción mayor de prostaglandina E2 y del receptor de prostanoides EP2 que altera la permeabilidad de las proteínas<sup>[56]</sup>.

La proteinuria y de forma más específica la microalbuminuria son marcadores de lesión renal. El segundo de forma más específica para hiperfiltración glomerular, estos se han encontrado presentes en concentraciones patológicas en numerosos estudios en animales como clínicos al estudiar RUF o disminución de masa renal. Shirzai y cols. encontraron que niños con RUF, con una evolución de mayor a 5 años, presentaban una mayor excreción de microalbuminuria comparado con los que tenían menos de 5 años con esta condición<sup>[29]</sup>.

La presencia de proteínas en la luz tubular estimula diversos mecanismos y secreción de citocinas como la endotelina 1, la cual es un péptido vasoconstrictor que estimula la proliferación de las células renales y de la matriz extracelular, con lo cual se favorece un ambiente inflamatorio, además se sobreexpresa la proteína 1 quimioatrayente de monocitos y las RANTES cuya función es la atracción de monocitos, macrófagos y linfocitos T. Incluso, se ha observado que los compuestos unidos a las proteínas tales como los ácidos grasos libres también pueden ser responsables del estado proinflamatorio. La presencia de macrófagos contribuye a la liberación de factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento transformador  $\beta$ , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el inhibidor del activador del plasminógeno 1, quienes promueven la fibrogénesis, recalcando el factor de crecimiento transformador  $\beta$  como uno

de los más importantes y producido como resultado del aumento de Ang II durante la hiperfiltración<sup>[54,57]</sup>.

Wasilewska y cols., evaluaron la concentración de factor de crecimiento transformador  $\beta$  en niños con RUF congénito, encontrando que éstos, presentaban una cantidad mayor de éste en comparación con niños sanos con dos riñones (85pg/mg Cr vs. 32.53pg/mg Cr;  $p < 0.01$ ) y presentando una correlación positiva con el tamaño renal en esta población, sugiriendo que el aumento del factor de crecimiento transformador  $\beta$  puede ser resultado de la hipertrofia e hiperfiltración<sup>[58]</sup>. Nuevos estudios se han propuesto bloquear al factor de crecimiento transformador  $\beta$ , para impedir el progreso de fibrosis y por lo tanto la pérdida de la función, obteniendo resultados inesperados, ya que se ha encontrado que el bloqueo de éste, causa fibrosis en el mismo o mayor grado y por lo tanto, también presenta propiedades antiinflamatorias, como lo es la diferenciación de macrófagos a M2 y la autofagia, entre otros. Lo anterior sugiere que bajo condiciones patológicas, es posible que el balance hacia la vía profibrótica se deba a la desregulación de los mecanismos inhibitorios que causan la fibrosis renal y no sólo al exceso del factor de crecimiento<sup>[59]</sup>.

Además de los efectos profibróticos del factor de crecimiento transformador  $\beta$ , la Ang II causa proliferación de células mesangiales, endoteliales y fibroblastos en el intersticio, hipertrofia en las células del túbulo proximal y de la rama ascendente de asa de henle, sitios donde se realiza una gran reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Entre otros efectos de la Ang II se encuentra la posible activación de apoptosis bajo ciertas condiciones y la estimulación de la síntesis de las citocinas proinflamatorias previamente mencionadas. La presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis de Ang II donde favorece la permeabilidad tubular y proteinuria debido al aumento de presión del capilar intraglomerular y pérdida de la nefrina, entre otros<sup>[60]</sup>.

### ***Actividad de Renina Plasmática***

La ARP mide la capacidad de la renina para producir Ang I a partir de angiotensinógeno y se utiliza para valorar el grado de activación del SRA. En el año 2001, Laragh describió una estrategia para la evaluación y el tratamiento de la HAS, basado en la medición de factores hormonales implicados en el control de la TA y describió que el control de la TA a largo plazo, está controlado por dos fuerzas que interactúan: el

contenido de sodio-volumen y la actividad vasoconstrictora del SRA. También clasificó a la HAS de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico en:

1) Hipertensión por sodio-volumen, en el cual el aumento de la TA se debe a un efecto hidráulico debido al aumento del volumen circulante, ya que el sodio por sí solo no tiene un efecto directo en la presión.

2) Hipertensión por renina o vasoconstricción, el aumento de la secreción de la renina por las células del aparato yuxtaglomerular tiene un efecto vasoconstrictor inducido por el incremento plasmático de Ang II, alterando el calibre de las arteriolas. De la misma manera, los cambios en el Na<sup>+</sup> corporal son inducidos por cambios recíprocos en el ARP para mantener la homeostasis en la TA<sup>[10]</sup>.

El uso de la ARP en pacientes con HAS primaria, de forma previa al tratamiento antihipertensivo, ha demostrado presentar utilidad clínica. En cohortes donde se evaluaron pacientes con HAS en los cuales hubo la necesidad de evaluar la concentración de la ARP en comparación con pacientes hipertensos manejados de forma habitual, se observó que la cohorte con una concentración mayor de ARP utilizan más fármacos antihipertensivos que el resto, y los pacientes con una menor ARP también utilizan más medicamentos que los que presentan una ARP elevada. Esto sugiere que los pacientes en los que se requiere una evaluación con ARP podrían ser de un difícil control de cifras tensionales. El tratamiento individualizado basado en ARP supone la posibilidad de evitar la polifarmacia en muchos pacientes para alcanzar metas de control de cifras de TA<sup>[61]</sup>.

Se ha evaluado la ARP con relación a los desenlaces de mortalidad cardiovascular en pacientes con HAS. El estudio ASCOT sugiere una asociación entre la elevación de la ARP basal y un subsecuente desarrollo de daño renal, más no presenta utilidad en predecir eventos cardiovasculares en pacientes con HAS sin enfermedad renal crónica<sup>[62]</sup>.

En pacientes con enfermedades obstructivas del tracto urinario, como lo son: las valvas de uretra posterior, patología que, presenta un alto riesgo de desarrollar ERC, se observó que pacientes con decremento de la TFG, presentaron una concentración mayor de ARP, que pacientes con una TFG normal<sup>[13]</sup>.

La tasa de aldosterona/renina se ha relacionado con el grosor de la íntima y de la media de la carótida, como un marcador potencial de daño vascular en niños con HAS primaria<sup>[7]</sup>.

### ***Radioinmunoensayo (RIA)***

Acrónimo del inglés Radioimmunoassay, éste se basa en la competencia que se establece, para unirse a anticuerpos específicos, entre la sustancia a cuantificar y cantidades conocidas de la misma sustancia marcada con un radioisótopo. Al establecerse esta competencia, resulta que a mayor cantidad de sustancia a cuantificar presente, menor será la cantidad de sustancia radioactiva que se une al anticuerpo y viceversa. Los resultados se obtienen al medir la radioactividad de la sustancia marcada unida al anticuerpo y la sustancia marcada libre, mediante un contador de centelleo. En el RIA directo la fase sólida se une a una cantidad conocida de anticuerpos en diferentes concentraciones conocidas del antígeno marcado, se incuban con una concentración constante de la muestra de la que se desea conocer la concentración del antígeno en cuestión<sup>[63]</sup>.

El ensayo de ARP se basa en la producción de Ang I por la renina plasmática, actuando sobre el AGT plasmático. La ARP es dependiente de la concentración tanto del AGT como de la renina<sup>[64]</sup>.

## Justificación

La HAS ha alcanzado cifras epidémicas a nivel mundial, predominando en los países menos desarrollados y en la población adulta, pero en la población pediátrica es altamente infradiagnosticada, es conocido que la HAS en niños y adolescentes es un factor de riesgo temprano para mortalidad y morbilidad cardiovascular en la edad adulta.

En la población con predisposición a la HAS, como lo es, el estado de monorreno, se desconoce en qué momento aparecerá ésta, y sí será de difícil control o tendrá complicaciones de forma temprana. Por lo tanto, es necesario un control de TA rutinario mediante el monitoreo ambulatorio, para realizar el diagnóstico de HAS, mas no siempre es posible realizarla, ya que se requiere de un esfigmomanómetro en el domicilio así como conocimiento para utilizarlo. Al momento de detección de cifras de TA a niveles de HAS e iniciar un tratamiento antihipertensivo, ya existe un daño renal establecido, el cual puede progresar hasta insuficiencia renal crónica.

La relación de HAS y el SRA se conoce desde hace décadas, así como la existencia de un SRA renal el cual se puede activar de forma independiente y en años más recientes se han identificado la presencia de diversos polimorfismos del SRA asociados a la presencia y/o difícil control de la HAS.

La ARP, cada día es más empleada para evaluar la HAS así como para utilizarse en el seguimiento del tratamiento, además de ser un factor del pronóstico renal en ciertas patologías como la HAS y uropatías obstructivas. Pocos estudios han abordado directamente la posible activación fisiopatológica de los diversos componentes de este sistema en pacientes monorrenos y su relación con la presencia de HAS.

Por lo tanto, es necesario implementar estudios de laboratorio auxiliares en la valoración de la HAS y que tengan un valor pronóstico que permita crear estrategias terapéuticas, antes de que se presenten lesiones en el RUF permitiéndonos prolongar la vida funcional de este.



### **Hipótesis de trabajo**

Los pacientes monorrenos que muestren hipertensión arterial sistémica presentarán una actividad de renina plasmática más alta que los pacientes que no presenten hipertensión arterial sistémica.

## Objetivos

### *Objetivo General:*

- Evaluar modificaciones en la tensión arterial y en la actividad de renina plasmática en pacientes pediátricos monorrenos.

### *Objetivos Específicos:*

1. Identificar la presencia de hipertrofia compensatoria en el riñón restante
2. Determinar la frecuencia de hipertensión arterial sistémica en niños monorrenos.
3. Identificar factores de riesgo adicionales para hipertensión arterial sistémica en niños con un riñón.
4. Determinar la actividad de renina plasmática en pacientes pediátricos monorrenos.

## Material y métodos

### *Tipo de estudio:*

Clínico, observacional, longitudinal, prospectivo y analítico<sup>[65]</sup>.

### *Población y muestra:*

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de ARU o que se les haya realizado uninefrectomía en algún momento de su vida, y que se encuentren en vigilancia en la consulta externa de Urología y Nefrología del Hospital Infantil de Morelia, Michoacán “Eva Sámano de López Mateos” (HIM ESLM SSM).

Debido a la pequeña población de estudio y la falta de un número estadístico confiable en relación a la prevalencia de la patología estudiada, el tamaño de muestra se tomó a conveniencia, invitando a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo comprendido entre septiembre del 2014 y diciembre del 2015.

### *Criterios de inclusión*

- Pacientes que acudan a la consulta externa de Urología y/o Nefrología del HIM ESLM SSM y que tengan un seguimiento rutinario
- Con ARU o se les haya realizado uninefrectomía
- Tutores legales firmen el consentimiento informado

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes que presenten hidronefrosis en RUF
- Pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento antineoplásico o tengan menos de 6 meses de haber discontinuado la quimioterapia.
- Pacientes con patología cardíaca o endocrinopatías que sea causa de HAS
- Uso de diuréticos o terapia antihipertensiva
- Pacientes con infección urinaria al momento de la recolección de orina

*Criterios de eliminación*

- Tutores que deseen retirar al paciente del protocolo
- No completen las variables del estudio

**Descripción de variables**

## I. Variables sociodemográficas

Variable	Definición operacional	Escala de la variable	Operacionalización de la variable
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Años
Grupo etario	Grupo de individuos pertenecientes a una determinada edad.	Nominal	-Neonato: 0 a 28 días -Lactante: 1mes a 2 años -Pre-escolar: 2 a 5 años -Escolar: 6 a 11 años -Adolescencia: 12-18 años
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos desde un punto de vista sociocultural y no solamente biológico.	Nominal dicotómica	Masculino o femenino
Riñón ausente	Riñón faltante debido a un evento quirúrgico o la ausencia de este desde el nacimiento	Nominal dicotómica	Derecho o izquierdo
Tiempo de vida con un riñón	Tiempo transcurrido a partir del evento quirúrgico a la fecha o del nacimiento en caso de agenesis renal	Cuantitativa discreta	Años y meses en menores de 1 año

## II. Variables clínicas y antecedentes de importancia

Variables	Definición operacional	Escala de la variable	Operacionalización de la variable
Talla	Altura de un individuo	Cuantitativa discreta	Centímetros (cm)
Peso	Cantidad de masa que posee una persona	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Índice de masa corporal (IMC)	Asociación entre la masa y talla de un individuo	Cuantitativa continua	Kilogramo sobre metro cuadrado (kg/m <sup>2</sup> )
Área de superficie corporal	Calculo de la superficie del cuerpo humano	Cuantitativa continua	Metro cuadrado (m <sup>2</sup> )
Tensión arterial	Fuerza que lleva la sangre a todas las partes del cuerpo	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
Hipertensión arterial sistémica	Aumento de la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias en cada latido.	Cualitativa ordinal	-Hipertensión grado 1: TAS y/o TPAD del percentil 95 al 99 más 5mmHg. -Hipertensión grado 2: TAS y/o TAD mayor al percentil 99 más 5mmHg -Prehipertensión: TAS y/o TAD mayor o igual al percentil 90 y >95 -Normotensión: TAS y/o TAD menor al percentil 90 Valores propuestos por el 4th report on diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents (2004). Anexo 3
Tasa de filtrado glomerular estimada (eTFG)	Estimado del volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cuantitativa continua	-1 Semana (Masculino[M] y Femenino[F]): 40.6±14.8 (DE) -2-8 semanas (M y F): 65.8± 24.8 ->8 semanas (M y F): 95.7± 21.7 -2-12 años (M y F) 133.0 ± 27.0 -13-21 (M): 140.0 ± 30.0 -13-21 (F): 126.0 ± 22.0

			Valor superior al valor máximo por edad será considerado hiperfiltración. Calculado a través de fórmula de Schwartz con y sin NUS.
Semanas gestación de nacimiento	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento.	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación (SDG)
Recién nacido prematuro	Recién nacido que nace antes de la semana 37 de gestación.	Nominal dicotómica	Si / No
Peso al nacimiento	Peso al nacimiento	Cuantitativa continua	Kilogramo (kg)
Bajo peso al nacimiento	Peso de un recién nacido menor a 2,500 gramos	Nominal dicotómica	Si / No
Antecedentes heredo-familiares de HAS	Familiares de primer o segundo grado con HAS	Nominal dicotómica	Si / No

### III. Variables de laboratorio clínico y estudios de gabinete

Variable	Definición operacional	Escala de la variable	Operacionalización de la variable
Creatinina sérica (CrS)	Compuesto proveniente de la degradación de creatina	Cuantitativa continua	Miligramo sobre decilitro (mg/dl)
Nitrógeno ureico sanguíneo (NUS)	Nitrógeno circulante en forma de urea	Cuantitativa continua	Miligramo sobre decilitro (mg/dl)
Ácido úrico	Producto del metabolismo de purinas	Cuantitativa continua	-Recién nacidos: 2-5 mg/dL -Niños 3,5-6 mg/dL -Adolescentes 4-7mg/dL Valor superior al valor máximo por edad, será considerado hiperuricemia
Creatinina urinaria (CrU)	Miligramos de creatinina excretados en orina	Cuantitativa continua	Miligramo sobre decilitro (mg/dl)

Proteínas en orina	Cantidad de proteínas en orina	Cuantitativa continua	Miligramo sobre decilitro (mg/dl)
Índice proteinuria / creatinuria	Relación entre proteínas y creatinina en orina.	Cuantitativa continua	Valor normal de acuerdo a edad. Menores 2 años <0.5mg/mg Mayores a 2 años <0.2mg/mg
Actividad de renina plasmática	Estudio que mide la capacidad de renina para producir Ang I a partir de angiotensinógeno.	Cuantitativa continua	Valor normal de acuerdo a edad. -1-12 meses: 4-8ng/ml/h -1-3 años: 1-9ng/ml/h -6-15: 1.4-2.6ng/ml/h De acuerdo al método Laragh Por encima de 1ng/ml/h: exceso de renina Por debajo de 1ng/ml/h: exceso de volumen.
Longitud renal	Longitud del diámetro comprendido entre el polo superior e inferior del riñón	Cuantitativa discreta	Milímetros (mm)
Hipertrofia renal compensatoria	Aumento del tamaño renal normal de acuerdo a la talla y al riñón evaluado (izquierdo o derecho).	Cualitativa ordinal	-Hipertrofia renal: riñón con una longitud <1.96 desviaciones estándar (DE) a la media para la talla. -Tamaño renal normal: riñón entre el intervalo de confianza 95 de acuerdo a la talla. -Hipotrofia renal: riñón con una longitud >1.96 DE a la media para la talla. De acuerdo a los valores propuestos Han y Babock (1985) Anexo 2.

*Procedimiento:*

Se realizó una invitación al estudio a todos los pacientes monorrenos de 0 a 18 años, que son atendidos por parte de los servicios de Urología y Nefrología, a los cuales se les informó, los objetivos del estudio, beneficios e inconvenientes y se les proporcionó el consentimiento informado (anexo 1). Los tutores legales de los pacientes firmaron dicho consentimiento informado de forma previa a la inclusión en el estudio.

A los pacientes se les realizó historia clínica completa, con antecedentes perinatales y neonatales de importancia, exploración física con toma de signos vitales, la TA se evaluó al menos 3 ocasiones, en días distintos. En una segunda cita se obtuvo con el apoyo de las químicas del Laboratorio Clínico del HIM ESLM SSM una muestra de sangre venosa y urinaria, y en este laboratorio se procesaron las muestras para los siguientes estudios, biometría hemática, glucemia sérica, urea, creatinina, ácido úrico, examen general de orina (EGO), proteínas y creatinina en orina al azar o de 24 horas.

Se registraron los resultados de las variables de estudio en una hoja de cálculo (Excel) diseñada exprofeso. Además, las variables se catalogaron en percentiles o como normal, bajo o alto para la edad, según el caso.

Se dividieron los pacientes, inicialmente, en dos grupos de acuerdo a sus cifras de tensión arterial, el primero, niños monorrenos normotensos y el segundo, niños monorrenos hipertensos. Otras formas en las que se realizaron los grupos son, de acuerdo al origen del RUF ya sea congénito o adquirido.

*Variables antropométricas:*

Se determinó la talla y el peso en una báscula de plataforma BAME sin zapatos, con los talones juntos, la espalda recta y los oídos y nariz a la misma altura en mayores de 2 años, en menores de dos años se utilizó una báscula pesa bebé, y a través de un infantómetro, se colocó al lactante en posición supina, se midió la distancia de la corona de la cabeza hasta el talón para valorar la talla, el peso se expresó en kilogramos y la talla en centímetros. Posteriormente, a través de las tablas de crecimiento propuestas por la CDC<sup>[66]</sup> (Anexos 4-5) se les clasificó en el percentil que correspondió, esta usa los percentiles 5 y el 95 como los valores de corte más extremos lo que indica un crecimiento anormal, es decir por debajo del percentil 5, peso o estatura baja para la edad y por



encima del percentil 95, mayor peso o estatura para la edad. Además en niños mayores de dos años se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$$

A través del IMC y las tablas propuestas por las CDC, de acuerdo al sexo y edad, podemos clasificar a los niños en<sup>[66]</sup>: (Anexo 6)

<b>Categoría nivel de peso</b>	<b>Rango percentil</b>
<b>Bajo peso</b>	Menos del percentil 5
<b>Peso saludable</b>	Percentil 5 hasta debajo del percentil 85
<b>Sobrepeso</b>	Percentil 85 hasta por debajo del percentil 95
<b>Obeso</b>	Igual o mayor al percentil 95

Se obtuvo el área de superficie corporal a través de la fórmula de Dubois, con la siguiente formula:

$$\text{SC} = 0.007184 \times a^{0.725} \times p^{0.425}$$

Siendo la “a” la altura en cm, el peso (p) en kg y su resultado en metros cuadrado (m<sup>2</sup>)<sup>[67]</sup>.

Asimismo, se catalogaron de acuerdo a su grupo etario, en lactantes, 1 mes a 1.9 años, pre escolares, 2 años a 5.9 años, escolares, 6 a 11.9 años y adolescentes, de 12 a 18 años.

#### *Variables clínicas:*

Posterior a la firma de consentimiento informado y autorización por los tutores del ingreso del menor al estudio, se realizó una historia clínica enfocada a la condición de estudio, con toma de signos vitales y exploración física, siguiendo la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico, incluyendo los siguientes apartados<sup>[68]</sup>:

- Ficha de identificación, nombre del menor y tutores, fecha de nacimiento del menor y edad, lugar de residencia y un teléfono para contacto.
- Antecedentes heredofamiliares, relacionados a enfermedades renales y/o, HAS, enfocándonos en familiares de primer y segundo grado.

- Antecedentes personales no patológicos, especialmente enfocados en la ingesta de agua, alimentación y aseo del menor.
- Antecedentes perinatales y postnatales, características de la gestación y del trabajo de parto, semanas de gestación, diagnóstico prenatal de malformación de la vía urinaria (MAVU+), forma de obtención del producto, peso y talla al nacimiento del producto, así como complicaciones maternas como preeclampsia o eclampsia.
- Antecedentes personales patológicos, padecimientos asociados, patologías que afecten el riñón y/o vía urinaria u otros antecedentes de importancia.
- Padecimiento actual, motivo de atención, diagnóstico de la presencia de riñón único funcional, con tiempo de evolución y síntomas asociados, así como terapéutica y respuesta a esta.
- Resultados previos de laboratorio y gabinete, entre estos últimos el ultrasonido renal, gammagrama renal y/o cistouretrografía y/o urografía excretora.
- Interrogatorio por aparatos y sistemas.
- Exploración física, habitus exterior, signos vitales, así como inspección general<sup>[68,69]</sup>.

La TA se midió a través de un esfigmomanómetro aneroide marca Hergom (modelo BA400), con brazaletes correspondientes para peso y talla de cada paciente para los lactantes, preescolares y escolares, y para los adolescentes y los escolares donde se requirió se utilizó un esfigmomanómetro aneroide marca medimetrics (modelo 5763-C), mientras este se encontraba en posición de sedestación en el brazo izquierdo al inicio y al final de la consulta, en al menos 3 consultas distintas, con previo reposo de al menos 5 minutos.

<b>Edad</b>	<b>Ancho del brazalete(cm)</b>	<b>Longitud del brazalete (cm)</b>
<b>Recién nacido</b>	4	8
<b>Lactante</b>	6	12
<b>Escolar</b>	9	18
<b>Adulto estándar</b>	13	30

Para este procedimiento, se procuró que el paciente estuviera lo más tranquilo posible y toda medición mientras este se encontraba llorando no fue tomada en cuenta en los resultados del estudio.

Se define como HAS cuando la TAS y/o la TAD sea igual o mayor al percentil 95 de acuerdo a la edad, sexo y talla determinada en 3 o más ocasiones distintas; la cual será dividida en estadio 1 que abarca desde el percentil 95 al percentil 99 más 5mmHg y en estadio dos, por encima del percentil 99 más 5mmHg; prehipertensión como una TAS o TAD mayor o igual al percentil 90 y menor al percentil 95, en adolescentes con niveles de TA mayor o igual a 120/80mmHg pero menor que el percentil 95, fueron considerados como prehipertensos. Para fines prácticos, en este trabajo se denominó hipertensión a cualquier aumento de TA por encima del percentil 90<sup>[43]</sup>. (Anexo 3)

#### *Variables paraclínicas:*

Las determinaciones analíticas se realizaron bajo las mismas condiciones para todos los pacientes, estas se obtuvieron por la mañana entre las 8:00am y 9:00am cuando los pacientes se encontraban en ayuno por al menos 10hrs.

Con ayuda de las químicas del Laboratorio Clínico del HIM ESLM SSM se obtuvo una muestra de sangre venosa mediante punción de alguna de las venas del área antecubital del brazo derecho, en tubo morado (EDTA K2) para la medición del ARP y en tubo rojo sin anticoagulante, con activador de coagulación, con silicón para el resto de mediciones de química clínica.

La muestra del tubo EDTA K2 fue centrifugada de forma inmediata a 3000 revoluciones por minuto (rpm) por 10 minutos, separando el plasma, el cual fue almacenado en tubos eppendorf de 2 ml previamente esterilizados a -80°C. La muestra fue enviada a laboratorio particular en la Ciudad de México, para la determinación de ARP a través de radioinmunoanálisis de forma que esta, estuviera congelada durante el envío. Esto fue necesario debido a la técnica, ya que es la más utilizada en los estudios previos y la cual cuenta con valores de referencia establecidos para la edad de los pacientes, que son los siguientes:

<b>Edad</b>	<b>ARP</b>
<b>1 – 12 meses</b>	4 – 8 ng/ml/h
<b>1 – 3 años</b>	1 – 9 ng/ml/h
<b>6 – 15 años</b>	1.4 - 2.6ng/ml/h

También se clasificó respecto al método Laragh, definiendo exceso de renina cuando excedió el punto de corte de 1ng/ml/h y como exceso de volumen, cuando fue menor a esta cifra.

El resto de estudios de química clínica evaluados, creatinina sérica, urea, nitrógeno ureico sanguíneo (NUS), ácido úrico, se obtuvieron en un analizador de química clínica UNICEL DXC800 con reactivos comerciales para UNICEL.

A través de la creatinina sérica se calculó la TFG a través de la fórmula de Schwartz

$$\text{TFG} = \frac{k * \text{talla}}{\text{CrS}}$$

Ésta utiliza la talla en centímetros y “k” es una constante para la edad, de la primera semana de vida hasta los dos años 0.45, 0.55 de los dos años hasta los 21 en niñas y adolescentes, 0.55 de los 2 años hasta los 13 en niños, y de los 13 hasta 21 años 0.7 en adolescentes varones<sup>[70]</sup>.

Los valores de referencia son los siguientes:

<b>Edad y género</b>	<b>TFG ± DE</b>
1 semana (♀ y ♂)	40.6 ± 14.8
2 – 8 semanas (♀ y ♂)	65.8 ± 24.8
> 8 semanas (♀ y ♂)	95.7 ± 21.7
2 – 12 años (♀ y ♂)	133.0 ± 27.0
13 – 21 años (♀)	126 ± 22.0
13 – 21 años (♂)	140 ± 30.0

A pesar de que esta fórmula se encuentra en las guías K-DOQI para la enfermedad renal crónica en niños y adolescentes, se ha demostrado que llega a sobre estimar la TFG, por lo que existe una variante de esta fórmula donde además de la CrS, se utiliza el NUS y la talla se expresa en metros<sup>[71]</sup>.

$$TFG = 40.7 * (talla / CrS)^{0.640} * (30/NUS)^{0.202}$$

Los valores de referencia para el ácido úrico, respecto a la edad y género son los siguientes:

<b>Edad (años)</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
<b>1-3</b>	1.8 – 5.0	1.8 – 5.0
<b>4-6</b>	2.2 – 4.7	2.2 – 4.7
<b>7-9</b>	2.0 – 5.0	2.0 – 5.0
<b>10-11</b>	2.3 – 5.4	3.0 – 4.7
<b>12-13</b>	2.7 – 6.7	3.0 – 5.8
<b>14-15</b>	2.4 – 7.8	3.0 – 5.8
<b>16-19</b>	4.0 – 8.6	3.0 – 5.9

Todo valor por encima del valor superior para la edad, fue considerado hiperuricemia<sup>[72]</sup>.

Se solicitó al paciente o los tutores del paciente en caso de los lactantes una muestra urinaria de la primera orina del día, recolectada en un frasco estéril o bolsa recolectora estéril de uso pediátrico, con la cual, en el mismo laboratorio se realizó un examen general de orina (EGO), proteínas y creatinina en orina de 24 horas o al azar dependiendo de la edad del menor, los dos últimos realizados en el analizador de química clínica UNICEL DXC800. Además, se solicitó urocultivo, para comprobar la ausencia de infección en vías urinarias (IVU) de pacientes con riesgo, como pacientes del sexo femenino lactantes y preescolares o que se conozcan con historia de IVU's de repetición, este fue realizado en el laboratorio de microbiología del HIM ESLM SSM.

En los casos donde existía evidencia de infección urinaria se dio tratamiento con antibiótico y se volvió a tomar la muestra en un periodo mínimo de una semana posterior a finalizar el tratamiento, corroborando nuevamente con un EGO y/o urocultivo dependiendo del caso.

Esto debido a que cualquier infección urinaria y la probable medicación bajo la que se encuentren los pacientes, puede alterar la excreción urinaria de los diversos productos evaluados.

Las proteínas y creatinina en orina de 24 horas se le solicitó a los pacientes mayores de 8 años, y en menores, lo mismo en orina al azar, así como cuando esta no se recolectó de la forma adecuada. Se hizo así con la finalidad de evaluar el índice proteinuria creatinuria (Índice ProtU/CrU), el cual se calcula dividiendo las proteínas en miligramos por mililitro sobre la creatinina en miligramos por mililitro de orina. Se considera normal cuando este índice, es menor a 0.5 en menores de 2 años y menor a 0.2 en mayores de dos años<sup>[72]</sup>.

Cabe mencionar que los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms se encontraban en vigilancia y por tanto sin recibir tratamiento antineoplásico alguno por al menos 1 año al momento de la toma de muestra y todos los pacientes incluidos con RMQ se les realizó nefrectomía renal unilateral del lado afectado.

Se hizo ultrasonido renal en el HIM ESLM SSM por médicos especialistas en radiología pediátrica de esta institución, con el paciente en posición supina y/o prona a través del ultrasonido SONOACE 8000 SE con transductor convexo de 3.5MHz y con apoyo del transductor lineal de 7.5MHz en escala de grises, utilizando también doppler color y doppler poder, a excepción de 5 pacientes los cuales acudieron a servicios particulares. Por este medio se determinaron los diversos diámetros renales con el fin de observar la posible presencia de hipertrofia compensatoria en el riñón restante, en el estudio únicamente se tomó en cuenta el diámetro longitudinal del riñón para valorar hipertrofia, debido a la ausencia de todas las mediciones en todos los pacientes, y se buscaron de forma intencionada la presencia de otras alteraciones anatómicas. Se utilizaron las tablas de longitud renal para la edad y talla publicadas por Hank BK y cols. en 1985<sup>[37]</sup> (Anexo 2). En estas se aprecia la media de longitud renal en mm y un límite superior e inferior considerados como normales, que corresponden a 1.96 DE de la media, de acuerdo a la edad en años así como por la talla. Todo nivel por encima del límite superior para la talla fue considerado hipertrofia renal.

## **Análisis estadístico**

Se realizó recopilación en una hoja de cálculo diseñada exprofeso. Las variables no numéricas se expresaron como proporción y las numéricas como media y desviación estándar en caso de presentar distribución paramétrica, y como mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso de distribución no paramétrica.

Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante prueba de T de student y ANOVA para variables numéricas con distribución paramétrica y con prueba de U de Mann Whitney y Kruskal Wallis cuando no siguieron una distribución paramétrica, para variables nominales se utilizó la prueba exacta de Fischer.

También se analizó la asociación entre los biomarcadores con las variables clínicas a través de correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a su distribución.

Se consideró significancia estadística cuando p fue menor de 0.05<sup>[73,74]</sup>.

## Aspectos éticos

Se reservó el anonimato para todos los pacientes participantes en cuanto a su nombre y condiciones particulares, los datos de todos los individuos se manejaron con confidencialidad de acuerdo a las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su Título quinto, Capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud<sup>[75]</sup>.

Este estudio se realizó de acuerdo con la guía tripartita con los lineamientos para las Buenas Prácticas según lo definió la Conferencia Internacional de Armonización<sup>[76]</sup> y con base en los principios éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en materia de Investigación para la Salud<sup>[77]</sup>.

A cada participante se le informó del objetivo y características del estudio, de posibles inconvenientes y la fecha de entrega de resultados. Se buscó su participación voluntaria y por escrito, misma que se confirmó en la carta de consentimiento informado (Anexo 1). Su identidad se mantendrá en el HIM ESLM SSM, donde acudirán, para su seguimiento y evaluación. El personal médico que participó en el estudio está calificado por capacitación y experiencia para realizar sus respectivas tareas.

También se ajusta a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, se toma en cuenta lo contenido en la normatividad mexicana. Esta investigación presenta un riesgo mínimo para la salud del paciente<sup>[75]</sup>.

Asimismo, se respetarán las enmiendas de la Declaración de Helsinki de 1964, revisión última en 2012, los principios contenidos en el código de Nüremberg, el informe de Belmont y el código de Reglamentos Federales de Estados Unidos<sup>[78]</sup>.

Se cuenta con la autorización por parte de la comisión de Investigación y la comisión de Bioética del Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos” SSM con número de oficio **HIM/CN/01/2015** con fecha del 6 de marzo del 2015.



## Resultados

Se reclutaron 29 pacientes de 0 a 18 años de edad, los cuales cumplieron con los criterios de selección y firmaron la carta de consentimiento informado. De estos, se excluyeron 4 por no completar las variables del estudio, por lo que se analizaron 25 pacientes agrupados en dos grupos, monorrenos normotensos e hipertensos.

### ***Características antropométricas***

La media de edad fue de 7.67 DE $\pm$ 5.06 años en todos los pacientes, y de acuerdo a su grupo etario fueron: lactantes 4 (16%), preescolares 7 (28%), escolares 6 (24%), adolescentes 8 (32%).

Del total de pacientes, 15 (60%) correspondieron al sexo femenino y 10 (40%) al masculino. Las características antropométricas se encuentran expresadas en el cuadro I.

En relación a la talla, 3 (12%) de ellos se encuentran por debajo del percentil 5 y por tanto considerados con talla baja para la edad, de acuerdo al peso, 5 (20%) con bajo peso para la edad. Además, de acuerdo con el IMC, encontramos que 4 (16%) se encuentran en bajo peso, 19 (76%) en normopeso, 1 (4%) en sobrepeso y 1 (4%) en obesidad.

El riñón único en la mayoría de los casos fue el riñón derecho, en el 56% de los casos.

### ***Variables clínicas y paraclínicas***

Las patologías de acuerdo a su origen fueron las siguientes:

Adquirido: 1) RVU y/o EUP: 7 (28%)

2) TW: 7 (28%)

Congénito: 1) RMQ: 7 (28%)

2) ARU: 4 (16%)

La media de edad a la cual se realizó la nefrectomía fue de 2.01 (DE  $\pm$ 2.37) años y la media de seguimiento en el hospital fue de 5.64 (DE  $\pm$  5.43) años.

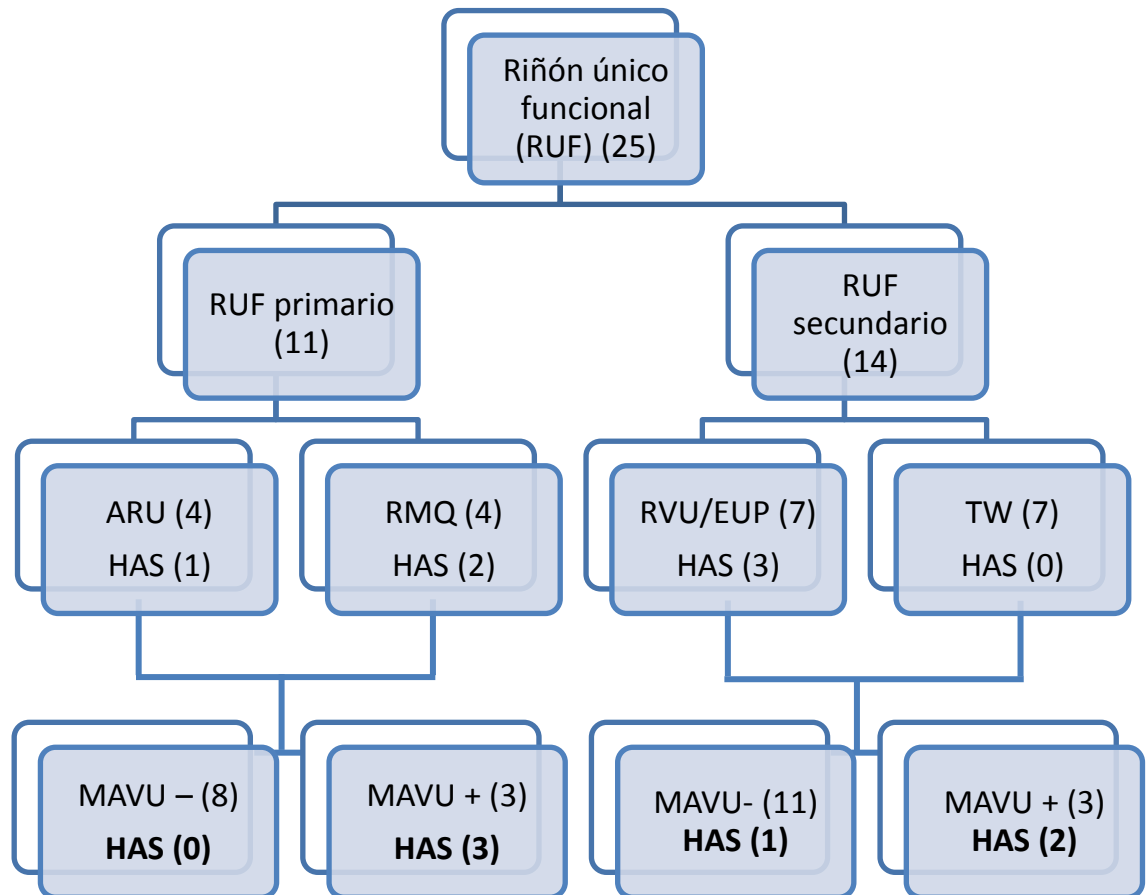
Cuadro I. Comparación de las características antropométricas en pacientes monorrenos normotensos e hipertensos

	<b>Grupo 1 Monorrenos normotensos  (n=19)</b>	<b>Grupo 2 Monorrenos hipertensos  (n=6)</b>	<b>T de student/<sup>Exacta de</sup> Fischer</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	7.11 (4.49)	9.43 (6.75)	0.97	0.34
<b>Grupo etario</b>			4.66	0.19
Lactante	2 (8%)	2 (8%)		
Pre escolar	7 (28%)	0 (0%)		
Escolar	5 (20%)	1 (4%)		
Adolescente	5 (20%)	3 (12%)		
<b>Género</b>			2.33	0.17
Femenino	13 (25%)	2 (8%)		
Masculino	6 (24%)	4 (16%)		
<b>Riñón ausente</b>			0.36	0.66
Izquierdo	10 (40%)	4 (16%)		
Derecho	9 (36%)	2 (8%)		
<b>Origen</b>			0.11	1.00
Congénito	8 (32%)	3 (12%)		
Adquirido	11 (44%)	3 (12%)		
<b>Edad nefrectomía</b>	1.21 (.25-3.69)	0.34 (.16-2.02)	-1.08	0.27
<b>Años con 1 riñón</b>	4.75 (4.83)	8.46 (6.69)	1.49	0.14
<b>Talla (cm)</b>	117.57 (27.77)	128.5 (45.17)	0.56	0.59
<b>Peso (kg)</b>	25.98 (15.61)	35.49 (21.29)	0.72	0.47
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	16.94 (2.88)	20.10 (3.87)	1.85	0.08
<b>SC (m<sup>2</sup>)</b>	0.90 (0.38)	1.10 (0.55)	1.02	0.31

\*El IMC solo se calculó para mayores de dos años; valores expresados como media y DE en variables numéricas, y en no numéricas frecuencia y porcentaje. \*\* Prueba U de Mann Whitney, mediana y RIC.

Una patología asociada que se llegó a observar en esta población, fue la acidosis tubular renal en 3 casos, 2 lactantes y uno preescolar. Asimismo, como antecedentes personales patológicos, encontramos las malformaciones de la vía urinaria (MAVU+) que

afectaron el riñón único o uropatía obstructiva baja, de estas encontramos: un paciente (adolescente) que presentó valvas de uretra posterior, la cual fue corregida quirúrgicamente cuando se encontraba en edad de lactante; un paciente (lactante) con retención urinaria debido a vejiga neurogénica a la cual se le colocó una sonda vesical para derivar la orina; un paciente (lactante) presentó RVU de alto grado en RUF, motivo por el que a este paciente se le realizó vesicostomía, la cual aún presenta; un paciente (preescolar) presenta doble sistema colector en riñón único y por último 2 pacientes en edad adolescente presentan quistes pequeños en número de 2 a 3 en RUF.



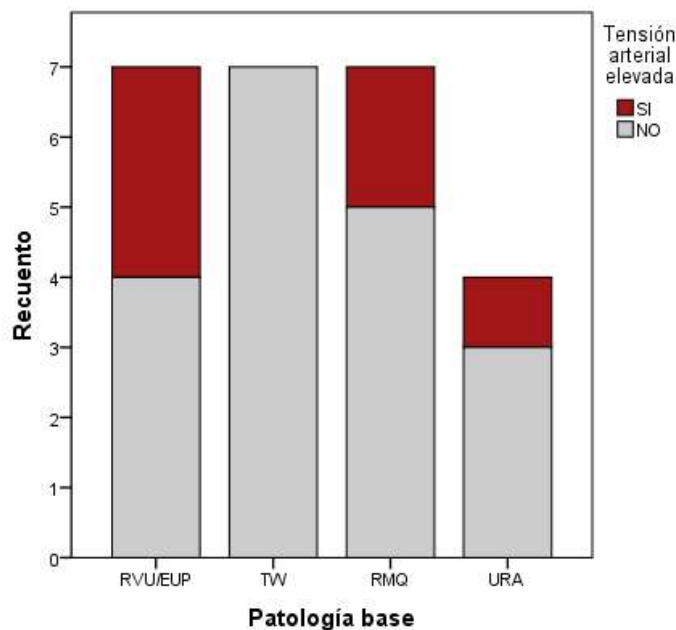
**Figura 1.** Diseño de estudio en relación a origen de RUF, presencia de MAVU y de HAS.

Otros antecedentes personales patológicos que se llegaron a observar fueron: malformación ano-rectal, síndrome dismórfico y artritis reumatoide, todos estos en un caso cada uno.

### **Tensión arterial**

La TAS tuvo una media de 98.83 (DE  $\pm$  17.26 mmHg) y la TAD de 64.42 (DE  $\pm$  10.77) mmHg en todos los pacientes. No se observó diferencia entre la TAS y TAD de acuerdo a la patología de base ( $p=0.75$  y  $p=0.64$ , respectivamente). En las figuras 3 y 4 se muestra la distribución de ambas mediciones respecto a la edad. De los 6 pacientes que presentan cifras de TA elevadas, 2 aún son lactantes, 1 en edad escolar y 3 son adolescentes. Cabe mencionar que el aumento de TA en 5 pacientes fue observado de forma más notoria en la TAS y en 1 paciente, que fue tanto sistólico como diastólico.

De estos 6 pacientes con aumento de TA, 2 se encuentran en prehipertensión, 2 en HAS grado 1 y 2 en HAS grado 2, se muestra la frecuencia observada en la figura 4.



**Figura 2.** Frecuencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes monorrenos de acuerdo a su patología de base.

El grupo hipertenso mostró cifras de TA tanto sistólica como diastólica más levadas que el grupo normotenso, como se demuestra en el cuadro II.

Para el grupo congénito la media de TAS fue de 104.64 (DE  $\pm$  19.20) mmHg y de TAD de 68.00 (DE  $\pm$  11.34) mmHg y para el grupo adquirido de 93.93 (DE  $\pm$  13.81) mmHg y 61.71 (9.376) mmHg, respectivamente, sin presentar diferencia significativa en ambas (TAS congénito vs. adquirido  $p = 0.11$ ; TAD congénito vs. adquirido  $p = 0.14$ )

**Cuadro II.** Comparación de las variables clínicas y paraclínicas en pacientes monorrenos normotensos e hipertensos

	<b>Grupo 1 Monorrenos normotensos (n=19)</b>	<b>Grupo 2 Monorrenos hipertensos (n=6)</b>	<b>T de student/ Exacta de Fischer</b>	<b>P</b>
TAS (mmHg)	92.21 (12.14)	119.00 (5.62)	4.57	<b>0.00</b>
TAD (mmHg)	60.63 (8.71)	76.67 (2.10)	4.23	<b>0.00</b>
Longitud renal (mm)	88.24 (14.68)	89.06 (20.46)	0.77	0.44
Hipertrofia renal	4 (16%)	1 (4%)	0.55	1.00
CrS (mg/dl)	.43 (.30-.52)	0.93 (.48 - 1.11)	-2.67*	<b>0.00</b>
NUS (mg/dl)	13.25 (5.47)	20.19 (5.86)	1.15	0.29
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	155.00 (40.93)	92.83 (16.66)	-3.24	<b>0.00</b>
TFG corregida con NUS (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	97.86 (20.23)	63.62 (8.90)	-3.51	<b>0.00</b>
Ácido úrico (mg/dl)	4.12 (1.03)	4.53 (.76)	0.50	0.62
Hiperuricemia	1 (4%)	2 (8%)	3.40	0.13
Proteína urinaria (mg/ml)	5 (4.00-9.85)	16.50 (5.75-26.74)	-2.43*	<b>0.01</b>
CrU (mg)	66.65 (30.38)	48.48 (10.34)	-1.32	0.19
Índice ProtU/CrU (mg/mg)	0.1 (0.05-0.12)	0.32 (0.75-1.42)	-1.97*	<b>0.04</b>
Proteinuria significativa	0 (0%)	3 (12%)	10.79	<b>0.00</b>
ARP (ng/ml/h)	0.90 (0.60-2.70)	3.55 (2.02-4.05)	-2.32*	<b>0.01</b>

\* Prueba U de Mann Whitney, mediana y RIC

Se realizó una correlación de Pearson y Spearman con la TAS y TAD mostrando significancia para las variables mostradas en los cuadros III y IV.

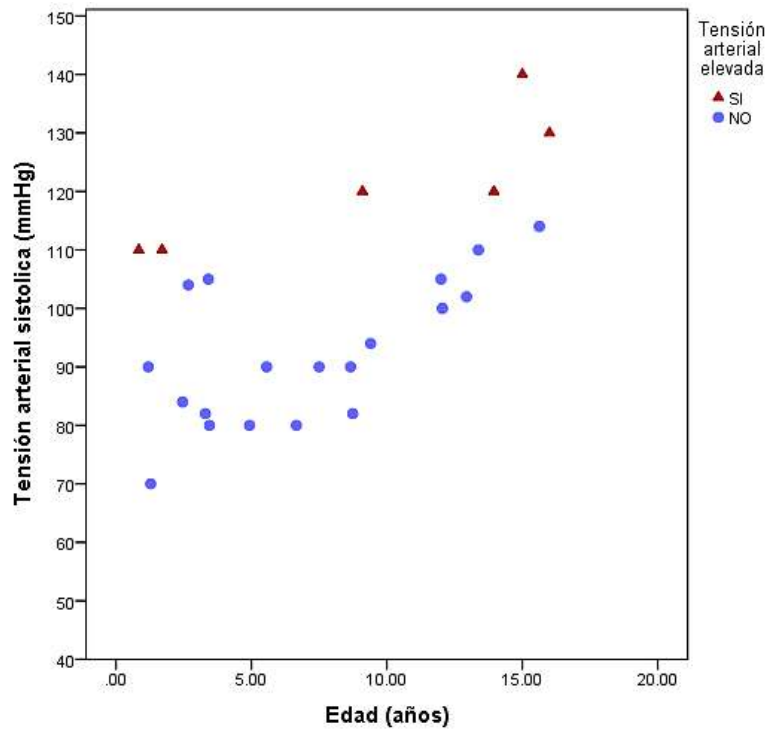
La hipertrofia renal se observó en 5 (20%) pacientes, 2 adolescentes, 2 escolares y 1 preescolar, sin mostrar diferencia entre el grupo hipertenso y el normotenso. En relación al origen 3 de ellos tuvieron un patología adquirida y 2 congénita.

La media de longitud renal para el origen congénito fue de 86.85 (DE  $\pm$  20.21) mm y para el adquirido 87.66 (DE  $\pm$  14.53) mm ( $p=0.90$ ).

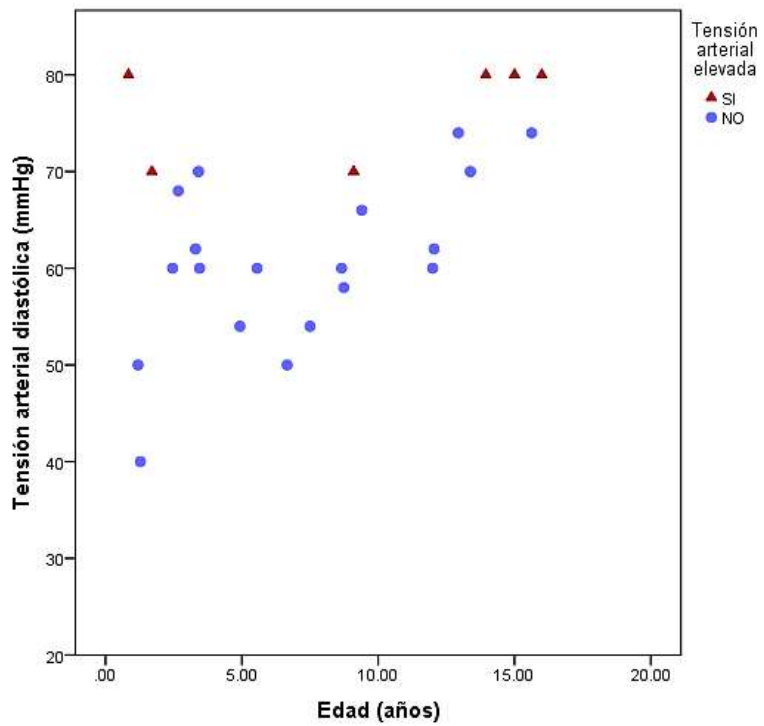
Se realizó correlación de Pearson para la longitud renal con las diversas variables estudiadas, ésta resultó ser positiva y significativa para todas las variables antropométricas a excepción de la edad a la cual se realizó la nefrectomía. Dentro de las variables de laboratorio clínico, se notó correlación entre el ácido úrico y la creatinina urinaria, no se observó asociación alguna con las variables clínicas así, como con los antecedentes heredofamiliares. En el cuadro V se muestran las correlaciones significativas positivas.

La CrS tuvo una mediana de 0.47 (RIC 0.34-0.62) mg/dl en la población de estudio (no hubo diferencia significativa entre los grupos congénito vs. adquirido), se calculó el estimado de la TFG a través de las fórmulas previamente descritas, y se obtuvo una media de TFG de 140.08 (DE  $\pm$  48.35) ml/min/1.73m<sup>2</sup> y con la corrección del NUS una media de 89.64 (DE  $\pm$  25.07) ml/min/1.73m<sup>2</sup>. A través de la fórmula de Schwartz corregida con el NUS, 7 pacientes presentaron deterioro de la función renal, 2 de ellos con un deterioro importante clasificándolos en un grado III de ERC con una TFG de 53 y 31 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, 4 de estos se encuentran en el grupo hipertenso.

Para el grupo congénito, la media de la TFG calculada con la fórmula de Schwartz tuvo una media de 129.64 (DE  $\pm$  36.51) ml/min/1.73m<sup>2</sup> y a través de la corregida con NUS 85.28 (DE  $\pm$  17.02) ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mientras que en el grupo adquirido fue de 148.29 (DE  $\pm$  55.91) ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 93.07 (DE  $\pm$  30.15) ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos y ambas fórmulas. La TFG corregida con NUS tuvo una correlación de Spearman o Pearson, de acuerdo al caso, significativa para la excreción de proteínas urinarias (-0.736,  $p = 0.00$ ), el índice proteinuria/creatinuria (-0.546,  $p = 0.00$ ), con la creatinina sérica (-0.527,  $p = 0.00$ ) y el NUS (-0.706,  $p = 0.00$ )



**Figura 3.** Tensión arterial sistólica de pacientes monorrenos de acuerdo a la edad



**Figura 4.** Tensión arterial diastólica de pacientes monorrenos de acuerdo a la edad.

**Cuadro III.** Correlación de Pearson de la TAS y TAD de pacientes con RUF con variables antropométricas.

		<b>TAS (mmHg)</b>	<b>TAD (mmHg)</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>SC (m<sup>2</sup>)</b>
<b>TAS (mmHg)</b>	Correlación de Pearson	1	0.867**	0.608**	0.538*	0.561**	0.632**	0.613**
	Sig.bilateral		0.000	0.001	0.012	0.004	0.001	0.001
<b>TAD (mmHg)</b>	Correlación de Pearson		1	0.502*	0.500*	0.482*	0.547**	0.527**
	Sig.bilateral			0.011	0.021	0.015	0.005	0.007
<b>Edad (años)</b>	Correlación de Pearson			1	0.608**	0.982**	0.936**	0.969**
	Sig.bilateral				0.003	0.000	0.000	0.000
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Correlación de Pearson				1	0.679**	0.849**	0.786**
	Sig.bilateral					0.001	0.000	0.000
<b>Talla (cm)</b>	Correlación de Pearson					1	0.950**	0.983**
	Sig.bilateral						0.000	0.000
<b>Peso (kg)</b>	Correlación de Pearson						1	0.991**
	Sig.bilateral							0.000
<b>SC (m<sup>2</sup>)</b>	Correlación de Pearson							1
	Sig.bilateral							

\*\* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

\*. La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).



**Cuadro IV.** Correlación de Spearman de la TAS y TAD de pacientes con RUF con variables antropométricas.

		TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	Edad nefrectomía	Años sin un riñón	CrS (mg/dl)	
Rho de Spearman	TAS (mmHg)	Coeficiente de correlación	1	0.874**	-0.417*	0.608**	0.545**
		Sig. bilateral	.	0.000	0.038	0.001	0.005
	TAD (mmHg)	Coeficiente de correlación		1	-0.418*	0.535**	0.590**
		Sig. bilateral		.	0.038	0.006	0.002
	Edad nefrectomía	Coeficiente de correlación			1	-0.412*	-0.140
		Sig. bilateral			.	0.040	0.503
	Años sin un riñón	Coeficiente de correlación				1	0.551**
		Sig. bilateral				.	0.004
	CrS (mg/dl)	Coeficiente de correlación					1
		Sig. bilateral					.

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral).

Además del aumento de la TA en el grupo de hipertensos, podemos observar que también presentan una disminución de la TFG en ambas fórmulas (155.00 vs. 92.83 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; 97.86 vs. 63.62 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, normotensos vs. hipertensos, respectivamente) como consecuencia del aumento de la CrS.

Se hizo un análisis de varianza (ANOVA) con la prueba *post hoc* de tukey o Kruskal-Wallis dependiendo del caso, entre las patologías de estudio y la CrS, TFG y TFG con NUS, en ninguna de estas se observó diferencia significativa (p = 0.39, p = 0.08, p = 0.12, respectivamente).

El ácido úrico tuvo una media de 4.22 (DE  $\pm$  0.25) mg/dl solo presentando 3 pacientes hiperuricemia y 6 en valores limítrofes para hiperuricemia. Se encontró correlación positiva entre el ácido úrico y la CrS (correlación de Spearman 0.611,  $p = 0.00$ ). No se mostró diferencia entre los grupos de acuerdo al origen (congénito 4.37mg/dl vs adquirido 4.12mg/dl,  $p=.68$ ).

Cuadro V: Correlación de Pearson y Spearman entre longitud renal y variables antropométricas y de laboratorio clínico.

		Longitud renal (mm)	
Edad (años)	Correlación de Pearson	0.783**	
	Sig. (bilateral)	0.000	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Correlación de Pearson	0.717**	
	Sig. (bilateral)	0.000	
Talla (centímetros)	Correlación de Pearson	0.849**	
	Sig. (bilateral)	0.000	
Peso (kilogramos)	Correlación de Pearson	0.840**	
	Sig. (bilateral)	0.000	
SC (m <sup>2</sup> )	Correlación de Pearson	0.853**	
	Sig. (bilateral)	0.000	
Ácido úrico (mg/dl)	Correlación de Pearson	0.564**	
	Sig. (bilateral)	0.004	
Creatinina urinaria (mg)	Correlación de Pearson	0.646**	
Rho de Spearman	Años sin un riñón	Coefficiente de correlación	0.789**
		Sig. (bilateral)	0.000

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

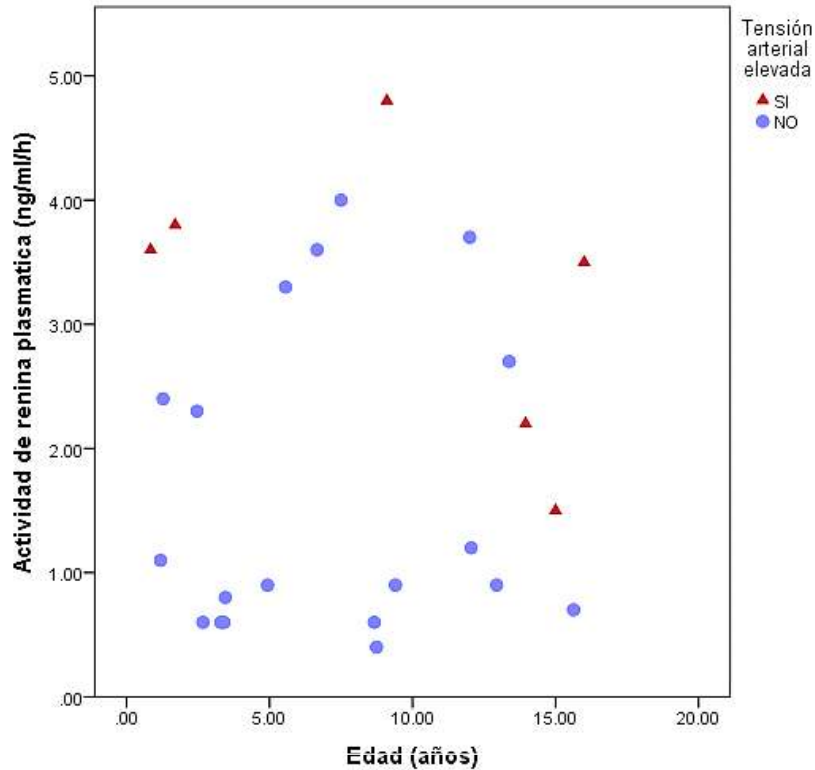
\* . La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

La proteinuria tuvo una mediana de 6.00 (RIC 4.00-11.00) mg/ml y la CrU una media de 62.29 (DE  $\pm$  29.81) mg/ml. En el grupo congénito se presentó una excreción de proteínas de 9.85 (RIC 3.00-28.98)mg/dl mientras que en el adquirido una mediana de 5.00 (RIC 0.00-26.00) mg/dl, sin ser significativamente mayor en el grupo congénito,  $p=0.051$ .

Junto con la creatinina urinaria, el índice ProtU/CrU en la población obtuvo una mediana de 0.10 (RIC 0.06-0.16) mg/mg, esta fue mayor en el grupo hipertenso (0.1 vs 0.32,  $p = 0.04$  tanto por la prueba U de Mann Whitney como por la prueba exacta de Fisher). Al igual que en otras variables, no existió diferencia significativa entre el grupo congénito y el adquirido (1.00mg/mg vs. 0.9mg/mg,  $p = 0.43$ )

Con relación a la ARP, se presentó una media de 2.02 (DE  $\pm$  1.39)ng/ml/h y una mediana de 1.5 con un RIC de 0.75-3.55ng/ml/h. En la figura 5 se muestra la distribución de los valores obtenidos. Los pacientes hipertensos presentaron una mayor ARP que los normotensos (0.90 vs 3.55 ng/ml/h,  $p=0.01$ , prueba U de Mann Whitney).

No se observó correlación significativa del ARP con la TAS ni TAD, ni el resto de variables antropométricas, clínicas y de laboratorio y gabinete como se muestra en el cuadro VI (solo se muestran la TA y variables de laboratorio y gabinete), realizadas a través de Rho de Spearman.



**Figura 5.** Dispersión de la actividad de renina plasmática respecto a la edad en pacientes monorrenos

Por otro lado, no se observó diferencia entre el grupo congénito y adquirido (mediana 1.10ng/ml/h vs. 2.25ng/ml/h)

Al desglosar el ARP en los diferentes grupos etarios, podemos observar que en los preescolares, existe relación con la TAD con un coeficiente de -0.76 y una p de 0.04 (figura 6a). En los escolares con el tiempo de vida sin un riñón con un coeficiente de 0.94 y p de 0.00, con el IMC, coeficiente de .82 y p de 0.04 (figuras 6b y 6c). En los

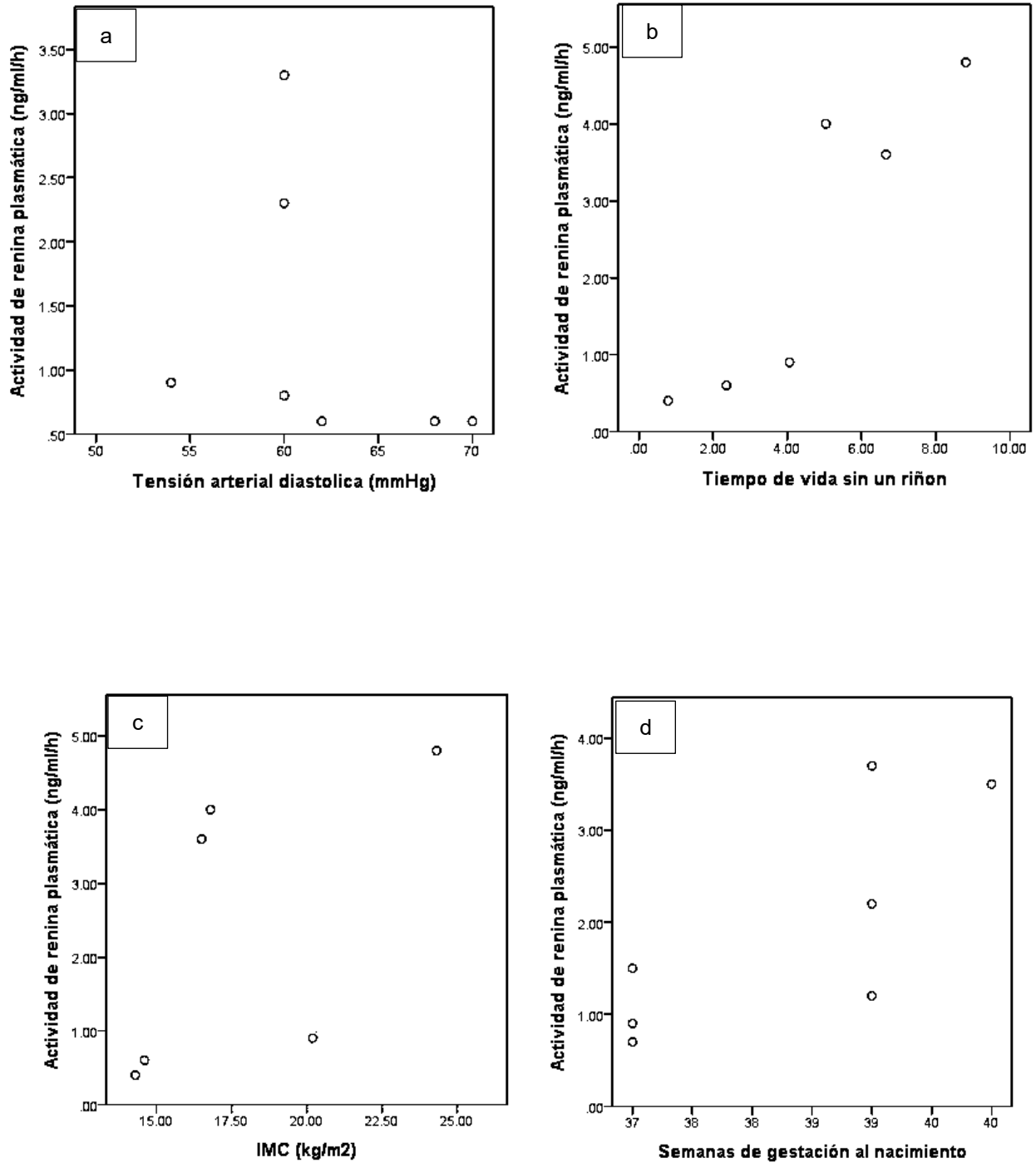
adolescentes únicamente se encontró relación con las semanas de gestación al nacimiento con un coeficiente de 0.77 y p de 0.04 (figura 6d). No se realizó en el grupo conformado por los lactantes debido al escaso grupo de pacientes.

**Cuadro VI.** Correlación ARP con TAS, TAD y variables paraclínicas en niños monorrenos normotensos e hipertensos

		ARP (ng/ml/h)
TAS (mmHg)	Coeficiente de correlación	0.22
	Sig. (bilateral)	0.28
TAD (mmHg)	Coeficiente de correlación	0.04
	Sig. (bilateral)	0.83
Longitud renal (mm)	Coeficiente de correlación	0.05
	Sig. (bilateral)	0.79
Creatinina sérica (mg/dl)	Coeficiente de correlación	0.12
	Sig. (bilateral)	0.54
NUS (mg/dl)	Coeficiente de correlación	-0.02
	Sig. (bilateral)	0.92
Ácido úrico (mg/dl)	Coeficiente de correlación	0.06
	Sig. (bilateral)	0.76
Índice proteinuria/creatininuria	Coeficiente de correlación	0.02
	Sig. (bilateral)	0.89
Proteína urinaria (mg/ml)	Coeficiente de correlación	0.10
	Sig. (bilateral)	0.60
Creatinina urinaria (mg)	Coeficiente de correlación	0.07
	Sig. (bilateral)	0.72
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Coeficiente de correlación	-0.05
	Sig. (bilateral)	0.78
TFG con NUS	Coeficiente de correlación	-0.10
	Sig. (bilateral)	0.61
ARP (ng/ml/h)	Coeficiente de correlación	1.00
	Sig. (bilateral)	.

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

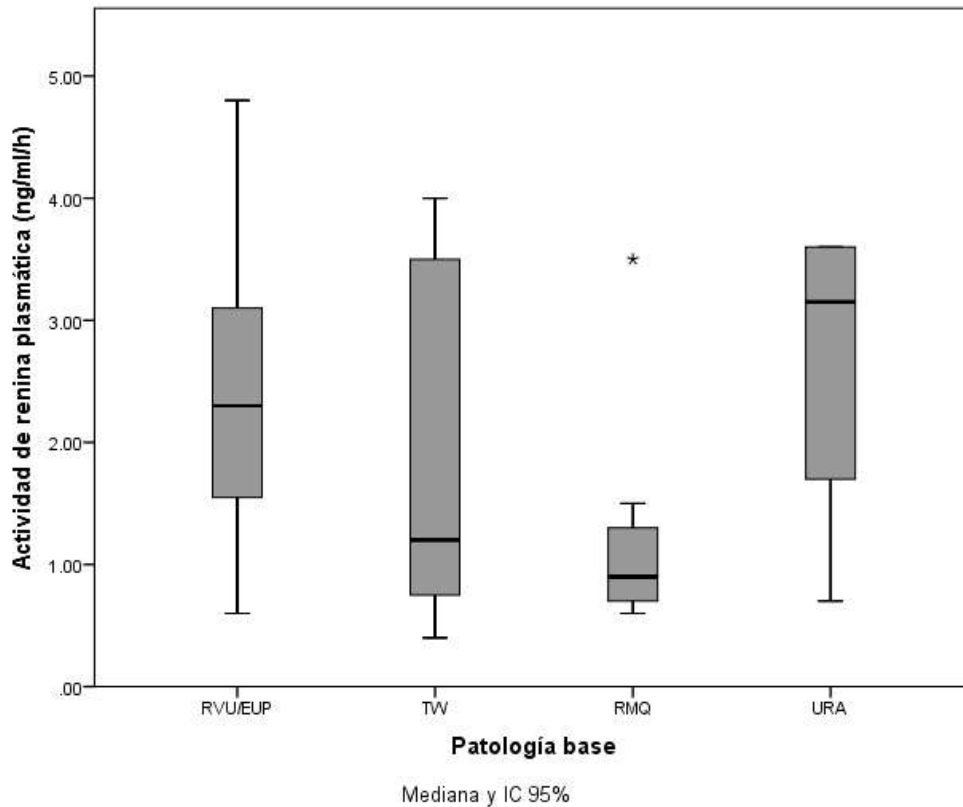
\* . La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).



**Figura 6.** Actividad de renina plasmática con variables significativas de acuerdo a grupo etario. a) Tensión arterial diastólica con ARP en preescolares. b) Tiempo de vida sin un riñón con ARP en escolares. c) Índice de masa corporal con ARP en escolares. d) Semanas de gestación al nacimiento con ARP en adolescentes.

De acuerdo con las patologías de base la ARP tuvo las siguientes medianas; RVU/EUP 2.30 (RIC 0.90-2.30)ng/ml/h, RMQ 0.90 (RIC 0.60-1.50)ng/ml/h, ARU 3.15 (RIC 1.2-3.6) y TW 1.2 (RIC 0.60-3.75), mostrado en la figura 7, sin diferencia significativa entre estas a través de la prueba de Kruskal Wallis con una  $p= 0.40$ .

Al clasificar la renina de acuerdo con los valores de referencia por edad, encontramos que 10 pacientes, están con un nivel bajo para la edad, 10 en un nivel normal y 5 en alto. Los 6 pacientes con un aumento de TA, se encuentran 3 en normal, 1 en alto y 1 en bajo.



**Figura 7.** Concentración actividad de renina plasmática en pacientes con RUF de acuerdo a su patología de base.

Con relación al método Laragh, los pacientes con aumento de TA presentan una concentración mayor de 1ng/ml/h, y de acuerdo a esto, se observa una HAS mediada por un exceso de renina.

**Antecedentes de importancia**

En nuestra población de estudio encontramos 6 pacientes con alguna MAVU+ en riñón ipsilateral o en vía urinaria baja, los cuales se describieron con mayor detalle previamente. Tres (12%) pacientes presentaron uropatía obstructiva baja, uno (4%) con doble sistema colector en riñón restante y dos (8%) tienen quistes en su riñón restante.

Al comparar los pacientes con antecedente de MAVU+ vs. MAVU-, los primeros presentaron una mayor prevalencia de cifras de TA elevadas para su edad, sexo y talla (5 pacientes,  $p=0.03$ ) a través de la prueba exacta de Fisher. También mostraron una CrS mayor, una TFG menor y una mayor excreción de proteínas en orina, como se observa en el cuadro VII.

Cuadro VII. Comparación de las variables clínicas y paraclínicas en pacientes monorrenos MAVU- y MAVU+.

	MAVU- n=19	MAVU+ n=6	T de student	P
TAS (mmHg)	93.78 (13.67)	115.33 (20.06)	2.98	<b>0.00</b>
TAD (mmHg)	60.33 (8.65)	75.33 (7.65)	3.50	<b>0.00</b>
Aumento TA	1 (4%)	5 (20%)		<b>0.00</b>
Longitud renal (mm)	86.92 (13.68)	88.40 (19.93)	-0.00	0.99
Hipertrofia renal	4 (16%)	1 (4%)		1.00
CrS (mg/dl)	0.41 (0.23-.51)	0.93 (0.47- 1.11)	-2.88*	<b>0.00</b>
NUS (mg/dl)	13.36 (5.16)	21.36 (5.56)	1.48	0.19
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	157.78 (40.57)	86.33 (32.07)	-3.96	<b>0.00</b>
TFG corregida con NUS (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	98.46 (19.51)	59.47 (15.84)	-4.57	<b>0.00</b>
Ácido úrico (mg/dl)	4.20 (1.09)	4.30 (1.79)	0.16	0.87
Hiperuricemia	2 (8%)	1 (4%)	0.163	1.00
Proteína urinaria (mg/ml)	5.00 (3.00-8.00)	16.50 (9.75-26.74)	-3.103*	<b>0.00</b>
CrU (mg)	66.00 (30.47)	59.02 (34.36)	-1.59	0.12
Índice ProtU/CrU (mg/mg)	0.09 (0.05-.12)	0.32 (0.16-1.42)	-2.128*	<b>0.03</b>
Proteinuria significativa	0 (0)	3 (12%)		<b>0.00</b>
ARP (ng/ml/h)	1.15 (0.67-3.37)	2.85 (1.27-3.65)	-0.511*	0.60

\*Prueba U de Mann Whitney, mediana y RIC

Entre otros factores de riesgo evaluados para HAS, la TFG corregida con NUS, mostró que 4 (16%) de los 7 pacientes con descenso de la TFG, presentaron cifras de TA elevadas, en comparación con 2 (12%) de los 18 con una TFG normal, ( $p=0.03$ ; prueba exacta de Fischer), y la presencia de proteinuria significativa solo se observó en pacientes con HAS (12%;  $p=0.009$ ; prueba exacta de Fischer).

La hiperuricemia se observó una prevalencia de 2 (8%) en el grupo con aumento de TA, y 4 (16%) en pacientes normotensos, esto no presentó una significancia estadística  $p=0.13$ . Tampoco se encontró asociación entre la presencia de hipertrofia renal e HAS,  $p=1.00$ . Quince pacientes presentaron antecedentes familiares de HAS, siete no lo presentaron y tres lo desconocen ( $p=0.34$ ). Dos pacientes tuvieron bajo peso al nacimiento ( $p=1.00$ ), tres fueron prematuros ( $p=0.54$ ) y se desconoce este dato en un paciente. Ninguno de estos antecedentes tuvo significancia estadística asociada a la HAS a través de la prueba exacta de Fischer.



## Discusión

Brenner (1998) introdujo al riñón como parte del mecanismo patológico en la HAS primaria, con la hipótesis de hiperfiltración. Demostrado de forma inicial en modelos animales, se observó la existencia de la relación inversa entre el área de la superficie de filtración y la HAS. En éstos se logró describir el ciclo de cambios hemodinámicos y estructurales en los glomérulos residuales y que podrían llevar a proteinuria, incremento de la TA y glomeruloesclerosis.<sup>[4,6,21-23]</sup>

De forma inicial, esta teoría se analizó en pacientes donadores de trasplante renal, donde no se observó la presencia de HAS ni deterioro de la función renal de forma clara posterior a la nefrectomía<sup>[79,80]</sup> e incluso donde la incidencia de ERC era menor a la población general<sup>[81]</sup>, debido probablemente al seguimiento estricto que estos pacientes reciben. Más estos no pueden utilizarse como comparación para los niños cuya expectativa de vida, se espera, que sea más larga que el seguimiento en los donadores adultos, y por tanto estos se encuentran más tiempo expuestos a la hiperfiltración glomerular. También se ha observado, que la población con HAS cuenta con un menor número de glomérulos, que la población que no presenta HAS<sup>[82]</sup>.

Es difícil comparar los ensayos clínicos hechos y relacionados con la población pediátrica monorrena debido a la diversidad entre individuos de los diversos países, patologías, gravedad y complicaciones de la enfermedad propias de cada individuo, número y edad de los sujetos incluidos, y el número limitado en años de seguimiento de los pacientes, y hasta hace pocos años los resultados obtenidos eran controversiales. Los estudios retrospectivos más representativos de la población con RUF fueron realizados en población holandesa y estuvieron conformados por 407 y 206 niños, siendo el primero un estudio subsecuente al segundo, el resto de estudios son de aproximadamente 40 a 60 pacientes, y en la mayoría se excluyeron pacientes debido a tumores renales por el potencial nefrotóxico de la terapéutica usada en estos pacientes<sup>[18,83,84]</sup>, o los que presentaban alteraciones anatómicas o funcionales en el RUF o vía urinaria baja y/o estudian solo determinadas causas de RUF<sup>[30,85,31]</sup>.

En nuestra población de estudio, se encontró una prevalencia del 24%, (6/25) de pacientes con aumento de la TA por encima del percentil 90 a una edad media de 9.43 años, y el 16% (4/25) se encuentra por encima del percentil 95 a una media de edad de

7.87 años, por tanto al menos un cuarto de nuestra población presenta cifras elevadas de TA. En un estudio con pacientes con RUF aparentemente normal, es decir, sin alteraciones anatómicas o fisiológicas (como RVU), se observó un aumento de TA por encima del percentil 95, en el 11% (5 años)<sup>[27]</sup> y en los cuales incluyeron a todos los pacientes (MAVU+ y MAVU-) con excepción de los que contaban con diagnóstico de TW, se encontró una prevalencia del 26% (4.9 años)<sup>[18]</sup>. Como se apreció, la edad de presentación de HAS en nuestro estudio fue más alta que en los estudios reportados, esto puede ser debido a la naturaleza de nuestro estudio, en el cual se excluyeron a todos los pacientes que aunque presentaran RUF, aún no se les había realizado nefrectomía o presentaban algún remanente renal como el caso de la hipoplasia renal. Esto debido a la posibilidad de que la masa renal no funcional, pudiera llegar a causar un sesgo en la medición de la ARP.

El seguimiento de los pacientes de nuestro estudio fue menor a otros, 5.64 vs. 11.3 años respectivamente, mostrando una menor incidencia en la presencia de TA mayor al percentil 95 (16% vs. 23.8%), y de la disminución de la TFG  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (8% vs. 11.9%), asimismo, no se puede realizar una comparación del todo precisa al usar diferentes métodos de evaluar la proteinuria, en nuestro estudio, se evaluó a través del índice proteinuria/creatinuria y en el estudio dirigido por Kolvek (2014) se evaluó la excreción de albuminuria con un punto de corte mayor a los 300mg/24h [3 (12%) vs. 3 (7.1%), respectivamente]<sup>[84]</sup>, y Westland con un criterio igual en la proteinuria presentó una incidencia de 19% remarcándolo como factor de riesgo para HAS, algo también observado en nuestro estudio<sup>[18]</sup>. Esta disminución en la incidencia de HAS y del decremento de la TFG de forma probable se relaciona al menor seguimiento y a la metodología del estudio previamente mencionada. Como en otros estudios el riñón ausente, el cual presentó predominio fue el riñón izquierdo<sup>[27,29]</sup>.

Pocos estudios han tenido un seguimiento mayor a 20 años o la valoración de la TA en pacientes adultos monorrenos desde la niñez. Wang y cols. encontraron en pacientes adultos con RUF congénito una prevalencia de HAS de 36.9%, proteinuria 35.4% y ERC de 38.5%, siendo más frecuente en pacientes con un menor tamaño renal<sup>[86]</sup>.

En diversos estudios se observó un decremento de la TFG a partir de la pubertad y adolescencia<sup>[28,18]</sup>, fenómeno no observado en nuestra población, ya que el número de pacientes es limitado y varios pacientes ya contaban con un deterioro importante de la

función renal a consecuencia de uropatías obstructivas a una temprana edad. En nuestro estudio, se encontró una disminución de la TFG por debajo de 1 DE para la edad en el 35% (7/25) de los pacientes a una edad media de 8.7 años, aun así Westland y cols., (2013) encontraron una TFG menor a  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  en el 6% a una edad media de 6.4 años<sup>[83]</sup>.

El desenlace compuesto por el aumento de TA y/o descenso de la TFG y/o proteinuria y/o uso de terapia nefroprotectora, definido como lesión renal, se observó en el 32% (8/25). No hubo predominio de lesión renal o aumento por si solo en la prevalencia de HAS de acuerdo al origen. La prevalencia de lesión renal es similar a otros estudios con un número mayor de pacientes evaluados, tales como el estudio KIMONO en la cual se reportó una prevalencia de lesión renal del 32%, cabe mencionar que los criterios usados en este estudio para definir la lesión renal fueron distintos<sup>[18]</sup>, entre estos, el valor de corte para definir la afectación en la función renal fue una TFG de menor a  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , cifra avalada por la clasificación KDIGO, pero, ésta se basa en el promedio de la TFG de pacientes adultos de 20 años<sup>[70]</sup>, y en análisis recientes, se ha propuesto que esta cifra es muy baja para aplicarla a niños, adolescentes y adultos jóvenes, sin mencionar que los niños menores a dos años presentan cifras menores a este punto de corte sin que sea patológico. Por tanto, se ha propuesto que el valor de corte para definir decremento de la función renal en niños, adolescentes y adultos jóvenes suba a  $75\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ <sup>[87]</sup>, por estos motivos en este trabajo se optó por utilizar los valores de referencia para la edad y no un valor de corte establecido para todos los pacientes.

Asimismo, se conoce que la hiperfiltración puede llegar a alterar la TFG estimada a través de las formulas convencionales que se basan en la medición de creatinina sérica o cistatina, siendo hasta la fecha “el gold” estándar la medición con inulina, la cual no siempre está disponible. Además, estas fórmulas no han sido validadas para la población con RUF, por tanto nuestra población con deterioro de la función renal podría llegar a ser mayor<sup>[39,88]</sup>.

La presencia de hipertrofia renal compensatoria fue menor a la reportada en otros estudios, sin embargo el 16% de nuestra población de estudio se encontró por debajo de la talla, peso o IMC esperado para su edad y al usar tablas de tamaño renal normal realizadas en población norteamericana, la cual tiene una talla media más elevada, y al encontrar correlación positiva entre el tamaño renal y las diversas medidas

antropométricas, son factores los cuales, de forma probable, llegaron a influir en este dato<sup>[28]</sup>.

Entre los factores de riesgo que se encontraron asociados a un aumento de TA, una menor TFG y una excreción patológica de proteínas en orina, la presencia de MAVU+ fue uno de los más importantes para el desarrollo de HAS y lesión renal, factor de riesgo el cual concuerda con la literatura previamente reportada<sup>[18,19]</sup>, así como observarse la incidencia de lesión renal a una menor edad cuando este se encuentra presente. Westland (2012) observó la incidencia de lesión renal a una edad media de 14.8 años y al presentar alguna MAVU, esta se presentó a los 12.8 años, en nuestro estudio esto se observó a una media de edad de 7.79 vs 8.46 años, respectivamente<sup>[18]</sup>. Es ampliamente aceptado que las MAVU en pacientes con y sin RUF, son causa común de enfermedad renal crónica y constituyen la causa más común de enfermedad renal terminal y de terapia renal sustitutiva en la infancia<sup>[89]</sup>.

En el estudio de Sanna-Cherchi y cols. (2009), estudiaron a 312 pacientes con malformaciones congénitas del riñón y de la vía urinaria, evaluando la progresión a insuficiencia renal terminal hasta los 30 años de edad, se observó una prevalencia de diálisis en 58 pacientes, con una incidencia anual de 0.023<sup>[90]</sup>.

A pesar de toda la evidencia expuesta, la fisiopatología que vincula, un número bajo de nefronas con la HAS son comprendidos de forma incompleta. Estudios actuales se han basado en los efectos directos que causa la hiperfiltración sobre la nefrona y en la evidencia de los efectos protectores que presenta la terapia con inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina sugieren una activación inapropiada del SRA.

En animales uninefrectomizados se ha evaluado la ARP encontrándose disminuida en comparación con un grupo control, recalcando que los animales fueron sacrificados a los 12 meses de vida, momento donde se realizó esta medición, mas estos no pueden ser comparados con estudios clínicos debido al tiempo limitado de estudio y de forma más relevante, es que estos no expresan de la misma forma el SRA que los humanos<sup>[6]</sup>. Los estudios que evalúen de forma específica la ARP en población monorrena ya sea adultos o niños, son escasos y antiguos, y debido a los diversos cambios en estandarización de las técnicas y conocimiento de la conformación de la renina, la comparación es poco específica.

El aumento de TA, se ha asociado a hiperfiltración glomerular y a niveles elevados de concentración de renina plasmática en población joven con tendencia familiar a HAS<sup>[91]</sup>. Además de este antecedente, se ha demostrado un aumento de células productoras de renina en regiones con cicatrices renales<sup>[92]</sup> y está bien demostrado que la hiperfiltración en pacientes monorrenos, causa daño renal caracterizado como la lesión histopatológica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria<sup>[55]</sup>. Este aumento en la producción de renina y su consecuente aumento de la activación de la SRA, son candidatos de contribuir al aumento de TA, y a los efectos deletéreos propios del SRA perpetuando el ciclo que llevara a ERC.

También es importante mencionar que el sobrepeso y la obesidad, los cuales están asociados a lesión por hiperfiltración e HAS, presentan un aumento en la concentración de los componentes del RAS y hay evidencia de una correlación positiva entre la concentración plasmática de AGT y la TA, con el IMC<sup>[93]</sup>. Además, la pérdida de peso, disminuye la concentración del AGT, renina, aldosterona y la ECA y al decremento de la TA<sup>[94]</sup>. En nuestro estudio aunque el paciente con obesidad presentó la ARP más elevada, ésto no se observó en el paciente con sobrepeso, y no se estableció relación alguna de la ARP con el peso o IMC, sin embargo, solo se contó con dos pacientes con aumento en el peso para la edad. En la población monorrena también se ha asociado el sobrepeso con la aparición de proteinuria y ERC<sup>[95]</sup>.

En nuestro estudio, las concentraciones de ARP que se obtuvieron de acuerdo a valores normales para la edad, los pacientes se encontraron en los 3 grupos de clasificación (bajo, normal y alto) sin relación con la presencia o ausencia de HAS, los 6 pacientes con HAS se distribuyeron de la siguiente forma 1 en nivel bajo para la edad, 4 normal y 1 alto. Cabe mencionar que durante los primeros años de vida el valor considerado normal es muy elevado en comparación con los de escolares y adolescentes.

Se ha demostrado en patologías obstructivas del tracto urinario, el incremento en la concentración o en la actividad de renina plasmática se ha asociado a un peor pronóstico para la función renal, y diversos pacientes incluidos en el estudio presentaron en algún momento esta condición clínica<sup>[13]</sup>.

El abordaje propuesto por el Dr. Laragh para tratar a los pacientes con HAS se basa en el estudio de los diversos mecanismos fisiopatológicos responsables de ésta, es decir, si se debe a un exceso de renina o de volumen, y con esto poder otorgar un tratamiento farmacológico individualizado con el fin de obtener mejores resultados y evitar la polifarmacia. Este modelo ha sido probado en adultos, mostrando superioridad en el

control y manejo de la HTA vs. el método empírico basado en guías y en la experiencia del médico <sup>[10,62]</sup>. Este método aun no es aplicado de forma rutinaria, y en población pediátrica, los estudios que demuestran su utilidad son pocos. Dentro de estos últimos, Zaltzman-Girsevich y cols. (2012), demostraron un control de TA en un periodo de tiempo menor en pacientes que se les sometió a este método en comparación con los cuales no se evaluó a través de la prueba de la renina <sup>[96]</sup>.

De acuerdo con el método Laragh los pacientes con HAS se encontraron con un exceso de renina (6, 9 pacientes sin hipertensión también se clasificaron así) y por tanto el tratamiento de elección sería el bloqueo del SRA a través de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de Ang II que a su vez proporcionarían un efecto nefroprotector. No se logró demostrar que la HAS estuviera asociada al exceso de renina (definida por este abordaje), recordando nuevamente que nuestro tamaño de muestra fue limitado.

Por todas estas evidencias, los pacientes con una concentración de renina elevada podrían estar en un mayor riesgo de sufrir aumento de la TA y deterioro de la TFG gracias a los efectos del incremento en la actividad del SRA, es decir la vasoconstricción periférica que produce y de los efectos profibróticos y apoptóticos que tiene este sobre el riñón, promoviendo una lesión progresiva en el riñón restante, más se requiere de un seguimiento y número de pacientes mayor para corroborar esta información.

## Conclusiones

1. En los pacientes pediátricos monorrenos se observó un aumento en la concentración de la ARP en los pacientes que mostraron aumento de las cifras de TA en comparación con los pacientes con cifras de TA normales.
2. Entre los diversos factores de riesgo para HAS estudiados, notamos que la existencia de MAVU+ bajas o en el riñón ipsilateral, el descenso en la TFG normal para la edad y la presencia de proteinuria son de importancia para el desarrollo de esta.
3. La prevalencia de cifras elevadas de TA, se observó en el 24% de los pacientes monorrenos de estudio.
4. 20% de los pacientes con RUF presentaron una longitud renal por encima de 1.96 DE de la media de los nomogramas usados y por tanto se consideran con hipertrofia renal.

## **Perspectivas y sugerencias**

Ampliar el estudio de los pacientes monorrenos y de la actividad de renina plasmática en estos, en una muestra mayor, así como con la valoración conjunta de electrolitos séricos y urinarios y el monitoreo ambulatorio de tensión arterial.

En el Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos” diseñar y aplicar un protocolo de atención en aquellos pacientes con diagnóstico y sospecha de la presencia de riñón único funcional para buscar alteraciones que promuevan el desarrollo de HAS y daño renal para evitar o retardar la progresión de estas en una edad posterior de estos.



## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo 2013. Disponible en: [www.who.int/campaigns/world-health-day/2013/es/](http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2013/es/)
2. Bassareo PP, Mercurio G. Pediatric hypertension: An update on a burning problem. *World J Cardiol.* 2014; 6(5):253-259.
3. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(9):2557-2564.
4. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other?. *Am J Hypertens.* 1998; 1:335-347.
5. Shimamura, T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol.* 1975; 79(1): 95.
6. Moritz KM, Wintour EM, Dodic M. Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension.* 2002; 39(6): 1071-1076.
7. Loureiro C, Campino C, Martinez-Aguayo A, Godoy I, Aglony§ M, Bancalari R, et al. Positive association between aldosterone-renin ratio and carotid intima-media thickness in hypertensive children. *Clin Endocrinol.* 2013; 78: 352–357.
8. Prieto-Carrasquero MC, Kobori H, Navar LG. 2007. The Intrarenal Renin-Angiotensin System. En: *Hypertension and Hormone Mechanisms.* Humana Press. pp 3-22.
9. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol.* 2007; 67:324-334.
10. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens.* 2011; 24(11): 1164-80.
11. Smith SM, Campbell J. Cost-Effectiveness of renin-guided treatment of hypertension. *Hypertension.* 2013; 26(11): 1303 – 1310.

12. González MC, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH, Alderman MH. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2011; 24(11): 1181- 1186.
13. Bajpai M, Singh A. Plasma renin activity: An early marker of progressive renal disease in posterior urethral valves. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2013; 18(4):143–146. Moore KL, Persuad TVN. 2004. El aparato genitourinario. En: *Embriología clínica*. (pp. 287-290). Madrid, España. Elsevier.
14. Hammer GD, McPhee SJ. 2015. *Fisiopatología de la enfermedad; una introducción a la medicina clínica*. Editorial McGraw-Hill.
15. Peña-Rodríguez JC. *Manual de Nefrología y trastornos de agua y electrolitos*. 1ª ed. México. McGraw-Hill Interamericana; 2006.
16. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 10ma ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
17. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MK, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney – the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:1541 – 1546.
18. Schreuder M, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van de Wall H, Van Wijk JAE. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *Int J Pediatr Child Health*. 2008; 44:363 -368.
19. Hughson MD, Puelles VG, Hoy WE, Douglas-Denton RN, Mott SA, Bertram JF. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:1399-1409.
20. Woods LI. Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1999; 276(4): R974-R978.
21. Woods LI, Weeks DA, & Rasch R. Hypertension after neonatal uninephrectomy in rats precedes glomerular damage. *Hypertension*. 2001; 38(3): 337-342.
22. Carlström M, Sällström J, Skøtt O, Larsson E, Persson AEG. Uninephrectomy in young age or chronic salt loading causes salt-sensitive hypertension in adult rats. *Hypertension*. 2007; 49(6):1342-1350.
23. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int*. 2001; 59: 238-245.

24. Wang X, Johnson AC, Williams JM, White T, Chade AR, Zhang J, Liu R, Roman RJ, Lee JW, Kyle PB, Solberg-Woods L, Garret. MR. Nephron Deficiency and Predisposition to Renal Injury in a Novel One-Kidney Genetic Model. *J Am Soc Nephrol.* 2014. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/early/2014/10/25/ASN.2014040328.short>.
25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Referencia Rápida: Abordaje diagnóstico de las malformaciones de vías urinarias en el niño. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS\\_625\\_13\\_MALFORMACIONESURINARIASNINOS/625GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_625_13_MALFORMACIONESURINARIASNINOS/625GRR.pdf)
26. Durán-Álvarez S, Calviac-Mendoza R, Díaz-Zayas N. Displasia renal multiquística, ¿tratamiento conservador o nefrectomía?. *Rev Cubana Pediatr.* 2012; 84(2):137-145.
27. Siomou E, Giapros V, Papadopoulou F, Pavlou M, Fotopoulos A, Siamopoulou A. Growth and function in childhood of a normal solitary kidney from birth or from early infancy. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(2): 249-256.
28. Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H. Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney?. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 283 – 288.
29. Seeman T, Patzer L, John U, Dusek J, Vondrák K, Janda J, Misselwitz J. Blood pressure, renal function and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29:210-215.
30. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, Pomeranz A. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney – a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit.* 2001;6:263-267.
31. Peco-Antić A, Paripović D, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Šćekić G, Miloševski-Lomić G. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clin Biochem.* 2012; 45(15): 1173-1177.
32. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, Nelle M, Frey FJ, Mohaupt MG. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension.* 2008; 52(4): 625-630.
33. Martínez-Aguayo A, Aglonyš M, Bancalari R, Avalos C, Bolte L, García H, et al. Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. *Clin Endocrinol.* 2012; 76: 713-718.

34. Westland R, Schreuder MF, van der Lof DF, Vermeulen A, Dekker-van der Meer IM, Bökenkamp A, van Wijk JA. Ambulatory blood pressure monitoring is recommended in the clinical management of children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11): 2205-2211.
35. Tabel Y, Aksoy, Ö, Elmas A T, Çelik SF. Evaluation of hypertension by ambulatory blood pressure in children with solitary kidney. *Blood press.* 2015;24: 119-123.
36. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *Am J Radiol.* 1985; 145(3): 611-616.
37. Flögelova H, Langer J, Smakal O, Michálková K, Bakaj-Zbrozková L, Zapletalová J. Renal parenchymal thickness in children with solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:241-248.
38. Westland R, Abraham Y, Bökemkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JAE. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:764-772.
39. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, et al. Congenital solitary kidney in children: Size matters. *J Urol.* 2016 Mar 7. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.jurology.com/article/S0022-5347%2816%2930128-8/abstract>.
40. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control. Disponible en: [encuestas.insp.mx](http://encuestas.insp.mx)
41. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *J Am Med Assoc.* 2007; 298(8): 874–879.
42. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2):555-576.
43. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007; 369:1208-1219.
44. Else T, Hammer GD. 2010. Trastornos de la corteza suprarrenal. En: McPhee SJ y Hammer GD. *Fisiopatología de la enfermedad, una introducción a la medicina clínica.* (pp. 571-602). México: McGraw-Hill.

45. Atlas SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2001;13 Supl 8:S9-S20.
46. Kobori H, Nangaku M, Navar G, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007; 59(3):251-287.
47. Ruster C, Wolf G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2985-2991.
48. Ellis KL, Palmer BR, Frampton CM, Troughton RW, Doughty RN, Whalley GA, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factor and early mortality in established coronary heart disease. *J Hum Hypertens.* 2013; 27:237-244.
49. Rotimi C, Morrison L, Cooper R, Oyejide C, Effiong E, Ladipo, M, et al. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans. *Hypertension.* 1994; 24(5): 591-594.
50. Mondry A, Loh M, Liu P, Hu AL, Nagel M. Polymorphisms of insertion /deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol.* 2005; 6(1): 102-107.
51. Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001; 60: 46-54.
52. Tapia-Garibay JI. 2011. Polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de angiotensina en niños con uninefrectomía (tesis de maestría). Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Michoacán, México.
53. Praga M. Nefropatía por hiperfiltración. En: *Nefrología. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Valencia, Nefrología; 2000, 311-395.*
54. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:293-300.
55. Srivastava T, Alon US, Cudmore P, Tarakji B, Kats A, Garola RE, et al. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E<sub>2</sub>, and prostanoid receptor EP2 in fluid flow shear stress-mediated injury in the solitary kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307:F1323-F1333.

56. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal Damage?. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2974-2984.
57. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Tranta-Janusz. Urinary transforming growth factor beta1 in children and adolescent with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:753-759.
58. Sureshbabu A, Muhsin SA, Choi ME. TGF-  $\beta$  signaling in the kidney: profibrotic an protective effects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(7):F596-F606.
59. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol*. 2003;93:p3-p13.
60. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Kalantar-Zadeh K, Rasgon SA, Sealey JE, et al. Plasma renin activity (PRA) levels and antihypertensive drug use in a large healthcare system. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 25(3):379 – 388.
61. Sever PS, Chang CL, Prescott MF, Gupta A, Poulter NR, Whitehouse A, et al. Is plasma renin activity a biomarker for the prediction of renal and cardiovascular outcomes in treated hypertensive patients? Observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Eur Heart J*. 2012. ehs241.
62. Calderón RV. 2007. Manual curso de inmunoquímica. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Biotecnología. Disponible en: <http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/inmunoquimica.pdf>
63. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AHJ, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for Plasma Renin and Prorenin: Information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem*. 2009;55(5):867-877.
64. Méndez Ramírez I, Namihira Guerrero D, Moreno Altamirano L, Sosa Martínez C. Diferencias entre tipos de estudios. En: el protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. (pp. 11-13). México, México. Editorial Trillas S.A. de C.V.
65. cdc.gov [actualizado 15 May 2015; citado 7 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov>
66. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863–71

- 
67. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, 15 de octubre de 2012. [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012) (último acceso 10 agosto 2014).
68. Instituto Mexicano del Seguro Social. Historia Clínica Pediátrica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social. [http://edumed.imss.gob.mx/pediatria/residentes/guia\\_hist\\_clin.pdf](http://edumed.imss.gob.mx/pediatria/residentes/guia_hist_clin.pdf) (último acceso 3 noviembre 2014).
69. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National kidney foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111(6): 1416- 1421.
70. Fraga-Rodríguez GM, Huertes-Díaz B. Evaluación básica de la función renal en pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: 21-35.
71. Velásquez OJ. *Pediadatos*. 2a ed. México: Dinsa; 2007.
72. Wayne WE. 2009. *Bioestadística base para el análisis de las ciencias de la salud*. México. Editorial Limusa.
73. Green BS, Salkind JN, Akey MT. 2000 *Analying and understanding data*. En: *Using SPSS for Windows*. Upper Saddle River, New Jersey. Prentice Hall.
74. LGS. *Ley General de Salud*. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión, última reforma. 24 de abril, 2013.
75. BPC Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Grupo experto de trabajo de la conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la buena práctica clínica y requerimientos técnicos para registro de productos farmacéuticos, uso en humanos. *Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización*. 1998 Vigente 2012.
76. CIARM Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la buena práctica clínica y requerimientos técnicos para registro de productos farmacéuticos, uso en humanos. Mayo 1996 vigente a 2012.
77. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59 asamblea general Seúl Corea. Octubre 2008.

78. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995;48:814–819.
79. Saran S, Marshall SM, Madsen R, Keavey P, Tapson JS. Longterm follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1615–1621
80. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;360(5):459-69.
81. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 101-108.
82. Westland R, Kurvers RAJ, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for Renal Injury in children with a Solitary Functioning Kidney. *Pediatrics*. 2013;131(2):e478-e485.
83. Kolvek G, Podracka L, Rosenberg J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld S. Solitary functioning kidney in children-a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39\_272-278.
84. Stefanowicz J, Koslak M, Romanowicz G, Owczuk, Adamkiewicz-Droynska E, Balcerska. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms´ tumor survivors. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:759-766.
85. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney. *Inter Med*. 2010; 49: 2203-2209.
86. Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75ml/min/1.73m<sup>2</sup>. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:821-828.
87. Huang SH, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):274-80.
88. Renkema KY, Winyand PJ, Skovordkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3843-3851.
89. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009;76:528-533.



90. Harrap SB, Cumming AD, Davies DL, Foy CJW, Fraser R, Kamitani A, et al. Glomerular hyperfiltration, high renin, and low-extracellular volume in high blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:952-957.
91. Konda R, Sato H, Ito S, Sakai K, Kimura N, Nagura H. Renin containing cells are present predominantly in scarred areas but not in dysplastic regions in multicystic dysplastic kidney. *J Urol*. 2001;166: 1910-1914.
92. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: Role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:111-117.
93. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45:356–362.
94. Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E, Hernández E, Andrés A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int*. 2005;68(1);263-270.
95. Zaltzman-Girshevich S, Miranda-Ricardi E, Murata C, García-de la Puente S, Espino-Vela J. Hipertensión arterial en pediatría. Tratamiento basado en su fisiopatología. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33(2):64-70.

## Anexos

**Anexo 1**

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LÓPEZ MATEOS”  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN  
VOLUNTARIA EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Morelia, Mich., a \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

Autorizo que mi hijo (a) \_\_\_\_\_ de participar en el protocolo de investigación titulado:

**“Actividad de renina plasmática y frecuencia de hipertensión arterial en pacientes pediátricos monorrenos”**

Sin tener presiones de ninguna índole por parte de persona alguna o institución, otorgo mi consentimiento para la recolección, análisis y almacenamiento de material, así como de los datos que resulten.

Estoy enterado de que obtendré los siguientes beneficios: realización de estudios de laboratorio sin costo, adicionales al seguimiento normal, que permitan ampliar los conocimientos respecto a las diversas alteraciones fisiopatológicas que se presentan al disminuir la masa renal normal, y los siguientes riesgos: relacionados a la punción venosa periférica que se requiere para el estudio, como infección en el sitio de punción. Así mismo, se me ha explicado que la participación en éste estudio no pone en riesgo la salud de mi hijo, ni condiciona la atención dentro del Hospital.

También se me ha informado que puedo retirar a mi hijo del protocolo en cualquier momento que considere conveniente sin que ello afecte la atención recibida en éste centro.

Firmo la presente carta de consentimiento bajo información de forma voluntaria y estando enterado ampliamente de los beneficios y riesgos del acto autorizado.

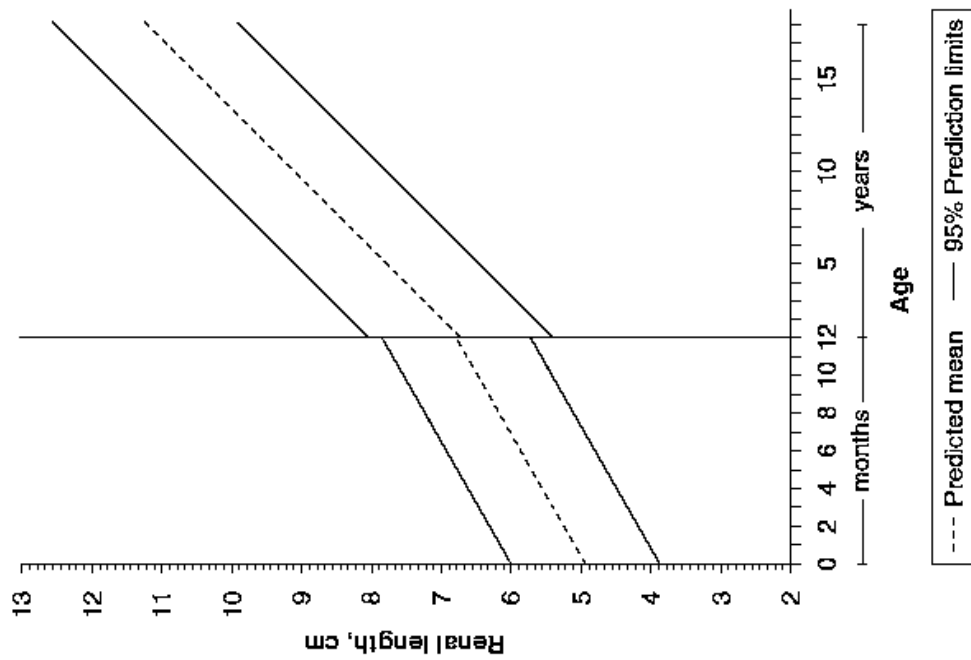
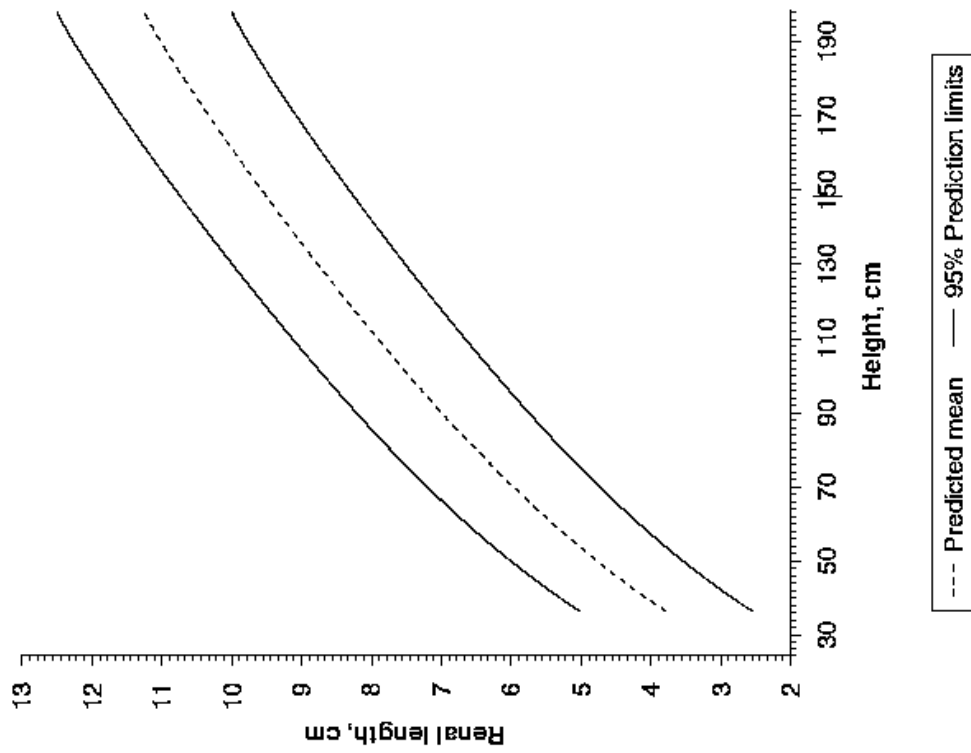
\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del familiar o tutor legalmente responsable

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

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

Anexo 2



**TABLE 3**  
Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentiles\*

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg) ← Percentile of Height →									Diastolic BP (mmHg) ← Percentile of Height →												
		5h			10h			25h			50h			75h			90h			95h			
		5h	10h	25h	50h	75h	90h	95h	5h	10h	25h	50h	75h	90h	95h	5h	10h	25h	50h	75h	90h	95h	
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
	95th	98	99	101	103	104	106	108	54	54	55	56	57	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66	66	66	66	66	66	66	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71	71	71	71	71	71	71	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	95	96	44	44	45	46	47	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
	90th	100	101	103	105	107	109	110	62	63	64	65	66	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
	95th	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71	71	71	71	71	71	71	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
5	50th	90	91	93	95	96	96	96	50	51	52	53	54	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
6	50th	91	92	94	96	98	98	98	53	53	54	55	56	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	88	88	88	88	88	88	88	88	88	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
	99th	120	121	123	125	127	129	129	84	85	86	87	88	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	62	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	74	75	76	77	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	87	88	89	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90

BP, Blood pressure.  
 \* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 98th percentile is 2.328 SD over the mean. For research purposes, the standard deviations in appendix table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for boys with height percentiles given in table 3 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5th = -1.645; 10th = -1.28; 25th = -0.68; 50th = 0; 75th = 0.68; 90th = 1.28; 95th = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in appendix B.

**TABLE 4**  
Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile\*

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)					Diastolic BP (mmHg)								
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	115	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	105	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	65	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	96	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	109	110	111	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	81	82	82	83	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	82	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

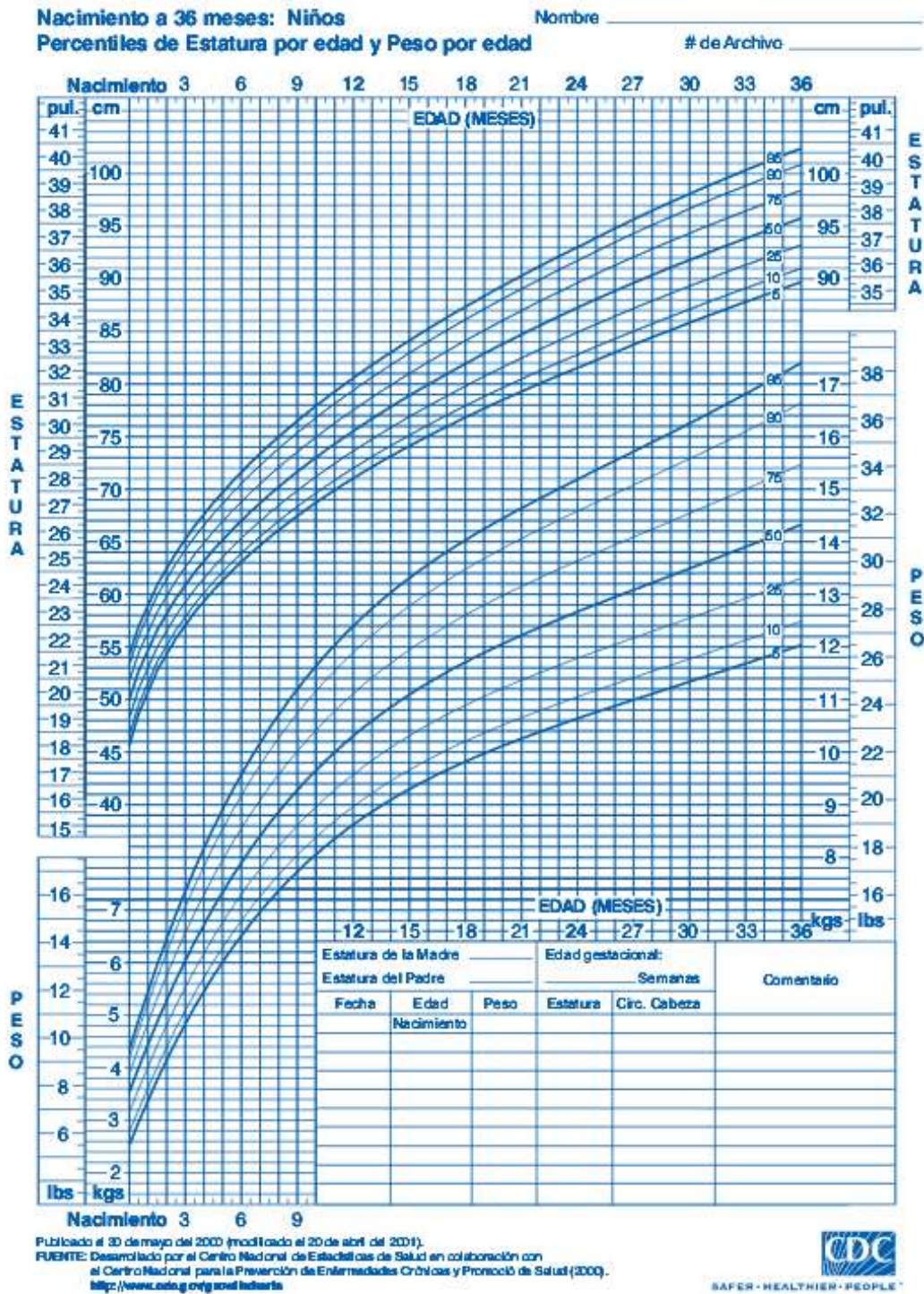
\* The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)					Diastolic BP (mmHg)								
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	85	86	87	87	88
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	86	87	88	89	90
13	50th	104	105	105	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	87	88	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	111	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	88	89	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	112	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	89	90	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	64	65	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	78	79	80	81	81
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	82	83	84	85	85
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	68	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

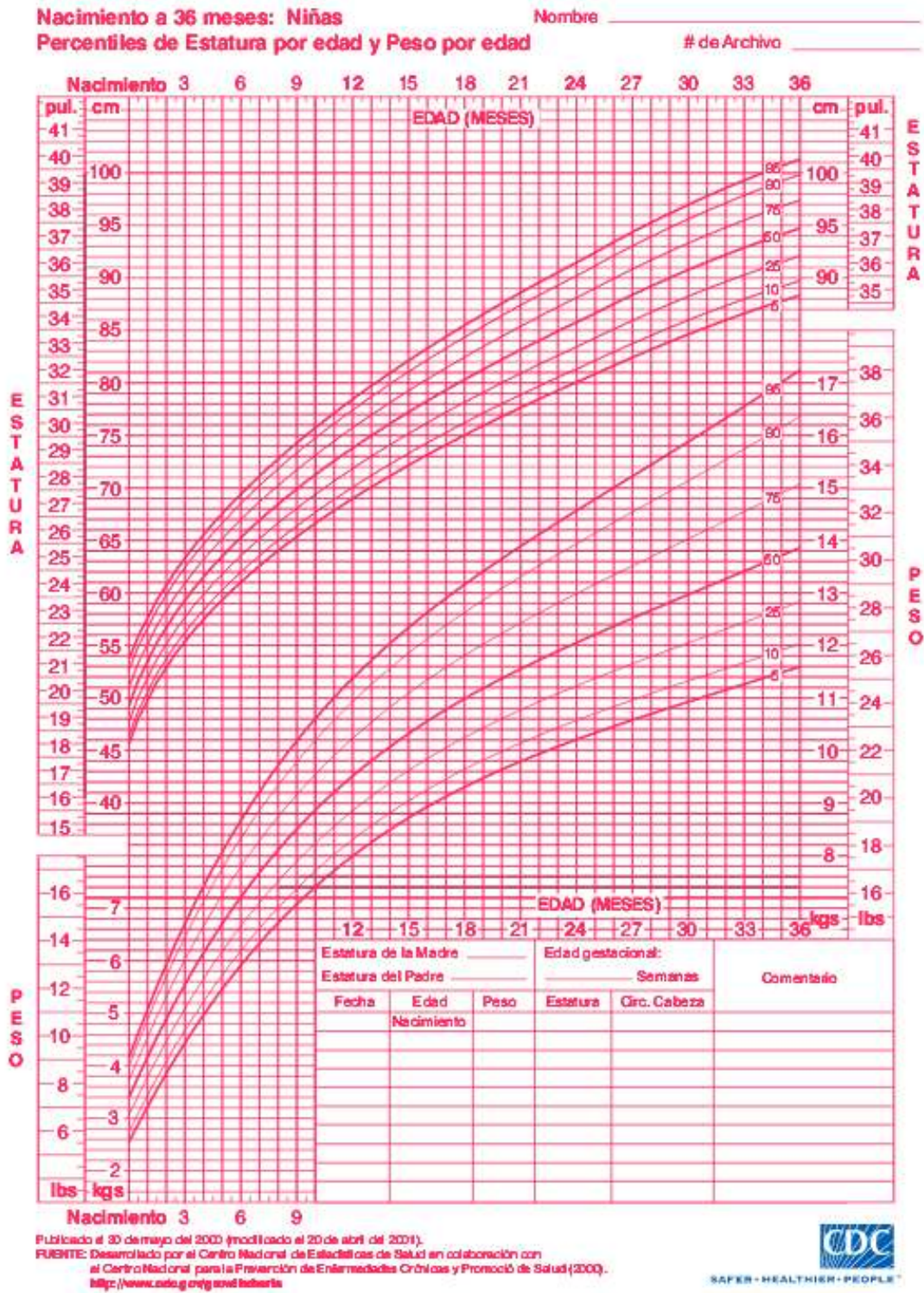
BP, Blood pressure  
 \* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean. For research purposes, the standard deviation in appendix table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for girls with height percentiles given in table 4 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by  $Z = (P - 50) / (100 - 50) = 0.58, 0.50 = 0, 0.75 = 0.68, 0.90 = 1.28, 0.95 = 1.645$  and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in appendix B.



Anexo 4











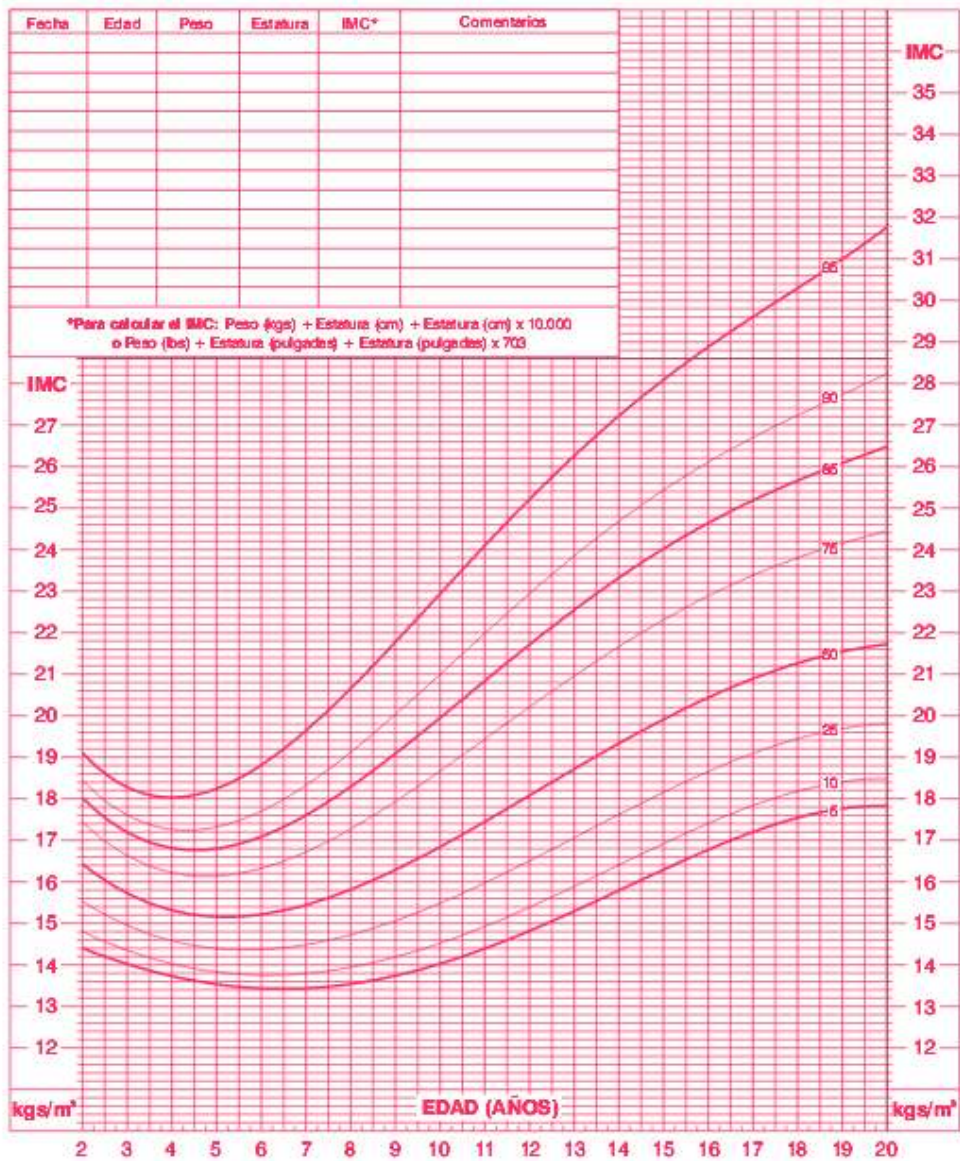








**2 a 20 años: Niñas** Nombre \_\_\_\_\_  
**Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad** # de Archivo \_\_\_\_\_



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 16 de octubre del 2000).  
FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el  
Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.nchs.gov/growthcharts>