

Tamaño renal, presión arterial, microalbuminuria y filtración glomerular son aconsejables controlar en el seguimiento de niños nacidos prematuros

Kidney Size, Blood Pressure, Microalbuminuria and Glomerular Filtration Should Be Monitored in the Follow-Up of Preterm Infants

Luis Ignacio Rodríguez^{1,2}, Susana Cecilia Miceli³, Marcela D'Urso Villar⁴, Mariana Maurizi⁵, María Emilia Caram⁶, María Zaira Pérez⁶, María Inés Martinini⁷

RESUMEN

Introducción: Los niños nacidos prematuros crecen con riesgo de daño renal. **Objetivos:** Estudiar en prematuros la presión arterial, el filtrado glomerular, la relación microalbuminuria/creatininuria, el tamaño renal para determinar la prevalencia de hipertensión arterial y las alteraciones de otras variables. Asociar el tamaño renal con las variables estudiadas. **Material y métodos:** Diseño prospectivo, transversal. Población: prematuros y controles nacidos a término. Período: 7/2017 a 7/2018. Inclusión: prematuros ambulatorios con edad gestacional \leq a 32 semanas, peso al nacer \leq de 1500 g, \geq a 1 a \leq 7 años. Se estudiaron: datos perinatales, presión arterial y función renal al momento del control ecográfico. Se midió ecográficamente en ambos riñones, longitud, diámetro anteroposterior y transversal. Se calcularon longitud relativa, volumen absoluto, volumen relativo y volumen predictivo. Análisis descriptivo e inferencial. **Resultados:** Se estudiaron 43 prematuros y 21 controles, edad

media 4,42 y 3,9 años, respectivamente. Se observó hipertensión sistólica en el 21% y diastólica en el 37%; filtrado glomerular alterado en el 74%; relación microalbuminuria/creatininuria alterada en el 80%. La longitud renal media de prematuros fue inferior a los controles en el 53% y fue inferior a la media de Rosenbaum en el 86%. El volumen renal medio en prematuros fue inferior a controles en el 58% y el volumen predictivo inferior en el 45%. **Conclusión:** Los niños nacidos prematuros entre 1 a 7 años, presentaron alta frecuencia de hipertensión arterial, filtrado glomerular y relación microalbuminuria/creatininuria patológicos, al igual que las longitudes y volúmenes diferentes a los referentes. Podrían considerarse factores de riesgo para la salud renal del prematuro.

PALABRAS CLAVE: prematuros; hipertensión arterial; medidas renales; función renal; microalbuminuria

ABSTRACT

Introduction: Children born prematurely grow up with risk of

Correspondencia:

Dr. Luis Ignacio Rodríguez
ORCID: 0000-0003-4007-3776
dr.luis.rodr@gmail.com
Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-07-2020
Corregido: 19-08-2020
Aceptado: 02-10-2020

1) Centro Infantil del Riñón, San Miguel de Tucumán, Argentina

2) Investigador, Proyecto SCAIT, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

3) Titular de la Cátedra Medicina Infanto-Juvenil, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

4) Titular de la Cátedra Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

5) Jefe del Servicio de Ecografía, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Argentina

6) Servicio de Seguimiento de Niños Prematuros, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Argentina

7) Jefe del Servicio Lactancia Materna, Maternidad Nuestra Señora de la Merced, San Miguel de Tucumán, Argentina

kidney damage. **Objectives:** To study blood pressure, glomerular filtration, microalbuminuria/creatininuria ratio and kidney size in preterm infants to determine the prevalence of high blood pressure and alterations in other variables. To associate kidney size with the variables studied. **Methods:** Prospective, cross-sectional study. Population: preterm infants and a group of full term newborns (controls). Period: July/2017 to July/2018. Inclusion: outpatient premature infants with gestational age ≤ 32 weeks, birth weight $\leq 1,500$ g, ≥ 1 to ≤ 7 years. The following factors were studied: perinatal data, blood pressure and renal function at the time of ultrasound control. Length, antero-posterior and transverse diameters were measured in both kidneys through sonography. Relative length, absolute volume, relative volume and predictive volume were calculated. A descriptive and inferential analysis was carried out. **Results:** 43 premature infants and 21 controls were studied, their mean age being 4.42 and 3.9 years, respectively. Systolic hypertension was observed in 21% of cases and diastolic hypertension in 37%; altered glomerular filtration was found in 74%; altered microalbuminuria/creatinine ratio was determined in 80%. The mean length was shorter than controls in 53% of preterm infants and it was lower than the Rosenbaum mean values in 86%. The mean volume was lower than controls in 58% of preterm infant as well as the predictive volume in 45% of them. **Conclusion:** Children born prematurely, aged between 1 and 7, presented a high frequency of high blood pressure, glomerular filtration and pathological microalbuminuria/creatinine ratio, as well as lengths and volumes different from the reference values. These could be considered risk factors for kidney health in preterm infants.

KEYWORDS: premature; arterial hypertension; kidney measurements; renal function; microalbuminuria

INTRODUCCIÓN

La sobrevida de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, definidos por edad gestacional (EG) \leq de 32 semanas(s) y peso nacimiento (PN) \leq de 1500g, ha mejorado significativamente en los últimos años. Numerosos artículos mencionan la interrelación entre factores adversos perinatales y el incremento del riesgo de padecer patologías en la

vida adulta, entre ellas enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, alteración del perfil lipídico y patología renal. Esta población constituye un grupo de mayor riesgo biológico y ambiental que requerirá atención especial, pues presentará mayor incidencia de problemas de salud que se harán evidentes en distintos momentos de la etapa pediátrica.⁽¹⁻²⁾

Respecto al impacto del nacimiento prematuro y el bajo peso al nacer sobre la nefrogénesis, sabemos que se completa en el último trimestre del embarazo, con lo cual el número total de nefronas se vería reducido en un nacimiento prematuro. La teoría de la hiperfiltración, enunciada por Brenner en el año 1994,⁽³⁾ explica que la disminución del número de nefronas lleva a la disminución de la superficie de filtración disponible, las nefronas remanentes se ven sometidas a un proceso de hipertrofia que, funcionalmente, se traduce en hiperfiltración como consecuencia de la presencia de proteínas en orina. En definitiva, todo este proceso se acompaña de hipertensión arterial (HTA) e hipertensión glomerular, lo cual genera daño renal y predispone al desarrollo de zonas de esclerosis, esto disminuye aún más el número de nefronas y la superficie disponible para la filtración (circulo vicioso).⁽⁴⁻⁵⁾

En la década del noventa se estudió la influencia del bajo peso al nacer en el desarrollo de HTA, incluso hay estudios que mostraron HTA y disminución de la función renal (FR) en mujeres adultas.⁽⁶⁻⁷⁾

En la primera década del 2000, comienza a afirmarse la observación según la cual los niños nacidos prematuros con muy bajo peso (NNPMBP) tienen mayor riesgo de padecer síndrome metabólico e HTA.⁽⁸⁻¹¹⁾

Ante estas evidencias y algunos resultados preliminares de nuestros estudios⁽¹²⁻¹⁴⁾ se planteó la siguiente hipótesis: los cambios fisiopatológicos y la masa renal disminuida exponen a los NNPMBP a HTA y a deterioro de la FR en el futuro.

Los objetivos planteados en este trabajo fueron estudiar en NNPMBP: 1) presión arterial (PA), filtrado glomerular (FG), relación MAU/CrU y, determinar la frecuencia de HTA, alteración de las variables FG y relación MAU/CrU patológica; 2) tamaño renal (TR) para comparar con niños sanos nacidos a término (NSNT); 3) asociar el TR con las variables perinatales, clínicas y de laboratorio estudiadas en el control ambulatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue prospectivo,

observacional y de corte transversal. La población estudiada correspondió al período julio 2017 a julio 2018. Se trabajó con NNPMBP ambulatorios del consultorio de seguimiento y NSNT del Hospital de Niños de Tucumán.

Los criterios de inclusión fueron: EG \leq de 32 s, PN \leq de 1500 g, edad \geq de 1 año(a) y \leq 7 (a) al momento del control, tener registradas en la misma fecha las medidas antropométricas, PA y haber cumplimentado con los estudios de laboratorio y sonografía renal. Se excluyeron anomalías urológicas y/o renales. Los datos se tomaron de las historias clínicas del consultorio. Se incluyeron NSNT a los que se realizó ecografía en el mismo servicio, con el mismo operador que los prematuros, de semejante edad. Se usaron datos de edad y medidas renales absolutas. Por falta de datos antropométricos, peso y talla (T) en la ficha del servicio no se pudieron calcular medidas relativas en el grupo control.

En NNPMBP se seleccionaron los siguientes datos: de los perinatales EG, PN, T de nacimiento.⁽¹⁵⁾ Con los datos clínicos del momento del control médico en consultorio se registraron edad (se usó edad corregida hasta los 2 años), peso (P), T e índice de masa corporal (IMC). Se usaron recomendaciones de mediciones antropométricas y tablas de percentiles según sexo-edad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).⁽¹⁶⁾ El P al momento del control médico se clasificó en normal, bajo y alto; el IMC en normal, desnutrido, sobrepeso y obeso (según curvas de percentiles).

Se registró PA en mmHg según indicaciones y clasificación de FourthTaskForce,⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ con las variantes publicadas por Flynn en 2017.⁽¹⁹⁾ Se usó un tensiómetro oscilométrico automático con monitor y software para niños pequeños. La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) fueron medidas indirectamente a través de un monitor 6004 portátil de PA no invasiva (PANI), que registra PAS, PAD, PA media (PAM) y frecuencia cardíaca. El monitor mide PA en forma automática y fue programado para obtener tres registros de PAS y PAD con un intervalo de medición de 90 segundos y cálculo automático de la media de PAS y PAD. Este instrumento utiliza principio oscilométrico para calcular los valores de PAS, PAD y tiene incluido un software para RN y lactantes. Se utilizó el primer y cuarto sonido de Korotoff para determinar la eficacia general del aparato. La precisión es igual o mayor que la norma

SP10-1992 para la PA no invasiva (norma AAMI: \pm 5mmHg de error medio, 8 mmHg de desviación estándar). La precisión del monitor PANI se valida para la medición de presión empleando la parte superior del brazo derecho. La presión de insuflación es de 50 a 100 mmHg.

La técnica de registro de PA, tanto para NNPMBP como para el grupo control (lactantes hasta los 2 años de vida), cumplió los siguientes requisitos: los lactantes acostados en camilla, posición supina, preferentemente dormidos o en estado de vigilia tranquilo, por lo menos 30 minutos después del último alimento, sin chupeteo, amamantamiento ni llanto. Mango colocado en la parte superior del brazo derecho. En niños mayores de un año una opción de posición del paciente fue sentado en la falda de su madre, con el brazo extendido sobre escritorio o camilla, siempre a la altura del corazón. Las cuatro personas encargadas fueron adiestradas para realizar el registro: un estudiante de la práctica final obligatoria, un residente de pediatría y dos enfermeras, cuyos registros fueron comparados, no arrojando diferencias. Se utilizó el manguito de tamaño apropiado (dos tercios de la longitud del brazo y el 75% de la circunferencia de este). Las medidas de ancho y longitud de los manguitos utilizados fueron: 3 y 6 cm; 4 y 8 cm, 6 y 11cm; 7 y 13 cm; 8 y 15 cm; 9,8 cm y 13,3 cm; 12,4 y 16,8 cm; 15,8 y 21,3 cm.

Para menores de un año se usaron las curvas de PA del primer año de vida, de la Second Task Force, que permite caracterizar la PA según edad y sexo.⁽¹⁷⁾ Para mayores de un año se utilizaron las curvas de la 4ª Task Force⁽¹⁸⁾ (edad, sexo y T). PA normal (PAN), los valores que se encuentran debajo del percentil 90, PA normal alta (ex pre HTA) entre P90 y debajo del P95, e hipertensión leve (ex HTA 1) igual o mayor del P95 pero menor P99; y severa (ex HTA 2) mayor al P99, variantes publicadas por Flynn en 2017.⁽¹⁹⁾

De laboratorio se registró creatinina sérica (CrS) en mg/dl y se calculó FG en ml/min/1,73 m² por fórmula de Schwartz⁽²⁰⁾ (FG = K (0.413) x T (cm/CrS) y relación MAU/CrU.⁽²¹⁾

Se midió ecográficamente TR de riñón derecho (RD) y de riñón izquierdo (RI) con medidas de longitud (L) anteroposterior y transversal. Se calcularon volumen (V), longitud relativa (LR), volumen relativo (VR) y volumen predictivo (VP). A este último se consideró medida patrón. Fueron tomadas por sonografía realizada por un operador

único que es médico ecografista. Se efectuó el estudio con el paciente en posición supina, solo en casos excepcionales (lactante con llanto persistente) se realizó exploración en posición decúbito ventral y exploración paravertebral de los mismos. La exploración se realizó en plano coronal línea media axilar, en los espacios intercostales, sorteando las sombras costales, el aire intestinal, sobre el musculo psoas, buscando el eje mayor del riñón a explorar, en su plano longitudinal y transversal o axial.

La L se evaluó con las curvas de medias de longitud, según edad de Rosenbaum, realizada con niños nacidos a término.⁽²²⁾ Tanto L como V se compararon con iguales medidas del grupo control. El ecógrafo utilizado fue de última generación, TOSHIBA modelo NEMIO, transductor convex de 3,5-5MHZ.

Las medidas relativas fueron calculadas con las siguientes fórmulas:

Volumen (V) en ml mediante la fórmula de un elipsoide: [longitud (π /6) (cm) x ancho (cm) x espesor (cm)]⁽²³⁾

Longitud Relativa (LR): [longitud (cm)/altura del cuerpo (cm)]⁽²³⁻²⁴⁾

Superficie corporal (SC) en cm²: 71,84 x altura (cm)^{0,725} x peso (kg)^{0,425} (fórmula de Dubois & Dubois)⁽²⁵⁾

Volumen Relativo (VR) en cm³/m²: volumen (cm³) / SC (m²)⁽²³⁻²⁴⁾

Volumen Predictivo (VP) en cm³: RD=4,456 x peso^{0,795}. RI=4,214 x peso^{0,823} (fórmula de Dinkel)⁽²⁶⁾

Las variables cuantitativas se analizaron como variables continuas y categorizadas. Se agruparon: la EG en ≤ 30 s y $>$ de 30s; el PN, en >1000 g a \leq de 1500g y \leq de 1000g. La CrS (mg/dl) según valores: 01-0,3; $>0,3$ a $\leq 0,6$, $> 0,6$. El FG en normal (90-120), disminuido < 90 e hiperfiltrado > 120 . Relación MAU/CrU normal \leq de 30mg/gr, alterado por encima de ese valor.

Los padres firmaron consentimiento informado al ingreso post alta de la internación neonatal, en la primera consulta en consultorio de seguimiento. Todos recibieron explicación oral personalizada en la primera consulta médica y luego en talleres grupales de concientización.

Para el análisis, los datos recabados fueron cargados en una planilla Excel y luego procesados con el paquete estadístico Stata IC 11,2. Las variables fueron presentadas mediante medidas resumen en tablas y mediante gráficos. Las medidas resumen utilizadas para representar las

variables cuantitativas fueron media y desvío, para las variables cualitativas el porcentaje. Las herramientas de inferencia utilizadas fueron estimación puntual, estimación por intervalo del 95% de confianza y test de hipótesis. Las pruebas de hipótesis utilizados fueron test t no pareado para estudiar la asociación de una variable cuantitativa y una cualitativa dicotómica, el ANOVA para estudiar la asociación de una variable cuantitativa y una cualitativa con más de dos categorías y el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de determinación para estudiar la asociación entre dos variables cuantitativas. El nivel de significación considerado fue del 5%.

Aspectos bioéticos

Este trabajo es parte de un proyecto de seguimiento de niños nacidos prematuros (NNP), subsidiado por la Secretaría de Ciencia, Arte y Tecnología de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños de Tucumán y por el Comité de Bioética del Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán.

RESULTADOS

De los 159 NNPMBP controlados durante el período julio 2017 a julio 2018, 43 cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue 4,42 años (IC95%3,83; 5,00) y el 66% fueron varones. Los NSNT fueron 21 y la edad media de 3,9 años (IC95%1,95; 4,86), el 55% del sexo masculino. **(Tabla 1)**

Se detallan en la **Tabla 1** las medias e IC95% de las variables continuas (antropométricas) al momento del control y de las variables relacionadas con injuria renal: PAS y PAD, CrS, FG y relación MAU/CrU. Se pudo observar que la media de FG fue inferior al valor normal (90 a 120 ml/ min/1,73) y de PAS y PAD 10 y 15 mmHg por arriba de lo normal para la edad media. En la misma **Tabla 1** se describen las medidas renales de RD y RI: L, LR, V, VR y VP. Se observó que las medias de las medidas renales no resultaron diferentes entre RD y RI, razón por la que, para los siguientes análisis, se consideró el promedio combinado (PC) de las medias de RD y RI.

En la **Tabla 2** se muestran las variables categorizadas en porcentajes con su IC 95%. Se observó que el 32,6% de los NNPMBP tuvieron alteración en el P, el 16,3% tuvo sobrepeso u

Tabla 1. Características clínicas, de laboratorio y ecográficas de NNPMBP estudiados

Variables N=43	Media±DS Lim.inf.	IC 95%		
		Lim. Sup.		
EG (semanas)	30.3±2.2	29,6	30,9	
Peso de nacimiento (gr)	1344±284.4	1259	1429	
Edad del control (años)	4,42±2	3,8	5,0	
Peso (kg)	17.4±7	15,	19,2	
Talla (cm)	105±18.2	99,7	110,6	
IMC	15,5±2.5	14,7	16,2	
Creatinina sérica en mg/dl. (CrS)	0.5±0.2	0,46	0,57	
Filtrado Glomerular en ml/min/1,73m ² . (FG)	78±26.8	70	86	
Microalbuminuria/creatininuria en mg/gr. (MAU/CrS), n= 17	85±187	29	141	
PAS (mmHg)	102±11.7	98	105	
PAD (mmHg)	63±10	60	66	
Riñón der.	Longitud (mm)	69±1.2	67	72
	Longitud relativa (cm/cm)	0.67±0.01	0,64	0,70
	Volumen (cm ³)	38.9±2.7	33,5	44,4
	Volumen relativo (cm ³ /m ²)	55.4±4.2	48,9	63,8
	Volumen Predictivo	42.7±1.7	39,1	46,2
Riñón izq.	Longitud (mm)	71±1.6	68	75
	Longitud relativa (cm/cm)	0,69±0.02	0,65	0,73
	Volumen (cm ³)	42,8±2.8	37,1	48,6
	Volumen relativo (cm ³ /m ²)	60,7±3.8	52,8	68,6
	Volumen Predictivo	43,8±1.9	40	47,5
Promedio RI-RD	Longitud (mm)	70,2±5.8	67,9	72,6
	Longitud relativa (cm/cm)	0,68±3.5	0,64	0,71
	Volumen (cm ³)	40,8±16.9	35,8	45,9
	Volumen relativo (cm ³ /m ²)	58±24.1	50,8	65,2
	Volumen Predictivo	43,2±12.4	39,5	46,9

IMC: índice de masa corporal, Lim. Inf.: límite inferior, Lim. Sup.: límite superior. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. Filtrado glomerular calculado por fórmula Schwartz (ml /min/1,73m²) FG = K x Talla (cm) / Cr plasmático. IC: intervalo de confianza 95%.

La media de FG fue inferior al valor normal (90 a 120 ml/ min/1,73. PAS y PAD 10 y 15 mmHg por arriba del valor

Longitud renal relativa calculada: longitud (cm) /altura del cuerpo (cm). Volumen renal: por fórmula de un elipsoide: Longitud*(π /6) (cm) de ancho*(cm) *de espesor (cm).

Volumen relativo: (cm³/m²) = volumen (cm³) / superficie corporal (m²). Las medidas de RD y RI según IC95% no tienen diferencias. RD: riñón derecho, RI: riñón izquierdo. IC 95%: intervalo de confianza 95% normal para la edad media

obesidad. El 21% con CrS arriba de 0,6 mg/dl (considerada como valor máximo para edad), 74% con FG < de 90 ml/min/ 1,73m² y 4,6% > de 120ml/min/1,73m². 81% relación MAU/CrU patológica. HTAS leve 18% y severa 2%, HTAD leve 28% y severa 9%. Respecto al TR, el 53% de prematuros tuvieron valores promedios de L inferiores a los

valores promedios de NSNT y el 86% inferiores a las medias de Rosenbaum. En el **Gráfico 1** se trazaron las tres curvas de medias de L promedio por edad, en NSNT, NNPMBP y valores medios \pm 2 DS de curva de Rosenbaum. Pudo observarse que hasta los 2a 6m la L de NNPMBP fue igual e incluso mayor que los NSNT. A partir de los 2a 6m

se observó menor crecimiento renal en prematuros hasta los 7a, que traza una curva inferior a las dos

curvas referentes.

En el **Gráfico 2** se refleja el trazado comparativo

Tabla 2. Frecuencias de variables continuas dicotomizadas en NNPMBP (n=43)

Variables (n=43)	Categorías	Número	Porcentaje %	IC95%
Sexo	Masculino	29	65,9	(52.3; 82.6)
	Femenino	14	34,1	(17.4; 47.7)
Peso de nacimiento (gr)	≤1000	4	9,3	(2.6; 22.1)
	1001 a 1500	29	67,4	(52.3; 82.6)
	>1500	10	23,2	(9.5; 37)
EG (sem)	≤30	15	34,9	(19.5; 50.3)
	>30	28	65,1	(49.7; 80.5)
Peso del control	Bajo	10	23,3	(9.5; 37)
	Normal	29	67,4	(52.3; 82.6)
	Alto	4	9,3	(2.6; 22.1)
ÍMC	Desnutrido	6	13,9	(2.4; 25.5)
	Normal	30	69,8	(54.9; 84.6)
	Sobrepeso	3	7,0	(1.5; 19.1)
	Obeso	4	9,3	(2.6; 22.1)
Creatinina (mg/dl)	0,1-0,29	2	4,6	(0.6; 15.8)
	0,3-0,59	32	74,4	(60.2; 88.6)
	≥0,6	9	20,9	(7.6; 34.3)
Filtrado Glomerular	<90	32	74,4	(60.2; 88.6)
	91-120	9	20,9	(7.6; 34.3)
	>121	2	4,6	(0.6; 15.8)
MAU/CrU (N=21)	Normal	4	19	(2.6; 22.1)
	Alterada	17	81	(23.8; 55.3)
PAS	Normotenso (<P90)	30	69,8	(54.9; 84.6)
	PAN alta (P90-95)	4	9,3	(2.6; 22.1)
	HTA leve (P95-99)	8	18,6	(5.8; 31.4)
	HTA severa (>P99)	1	2,3	(0.06; 12.3)
PAD	Normotenso (<P90)	24	55,8	(39.8; 71.8)
	PAN alta (P90-95)	3	7	(1.5; 19.1)
	HTA leve (P95-99)	12	27,9	(13.3; 42.5)
	HTA severa (>P99)	4	9,3	(2.6; 22.1)
Longitud	Inferior a media de Rossenbaum	37	86	(74.5; 97.6)
	Inferior a media de NSNT	23	53	(37.4; 69.5)
Volumen (N=30)	Inferior media NSNT	15	47	(19.5; 50.3)
	Inferior media de VP	8	27	(5.8; 31.4)

Prevalencia de las variables continuas categorizadas, en número y porcentaje (medidas con tablas de percentiles de OMS, SAP). IMC: índice de masa corporal por. MAU/Cru: Relación Microalbuminuria/creatinuria. PAS y PAD: Presión arterial sistólica y diastólica clasificadas por Fourth Task Force. PAN alta: Presión Arterial Normal alta. HTA: hipertensión arterial.

Las medidas referentes para longitud fueron las medias de curva de Rosenbaum y la L media de niños sanos nacidos a término (NSNT). Las medidas referentes de volumen fueron la media de volumen predictivo de NNPMBP considerada medida patrón y media de Volumen de niños sanos nacidos a término. Son el promedio combinado de riñón derecho e izquierdo. En total 86% de NNPMBP tienen L por debajo de la media de Rosenbaum y 53% por debajo de media de NSNT

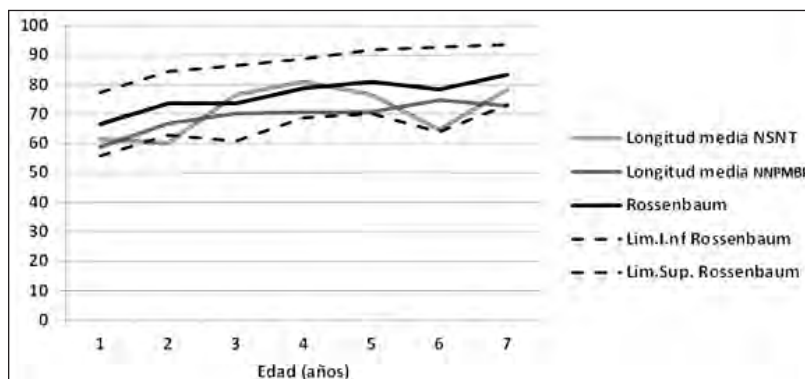
de los volúmenes renales promedios en el grupo de NNPMBP y NSNT. Se observó que los niños prematuros hasta los 2a 6m tuvieron un volumen promedio mayor que los NSNT y, entre 2a 6 m a los 7a disminuye respecto a la curva de niños controles. El 58% de NNPMBP tuvo V por debajo

del volumen medio de NSNT. (Tabla 2)

Para V se calcularon los valores promedios combinados (RD e RI por edad), de las tres medidas de volumen calculadas V, VR y VP y se trazaron las curvas. (Gráfico 3)

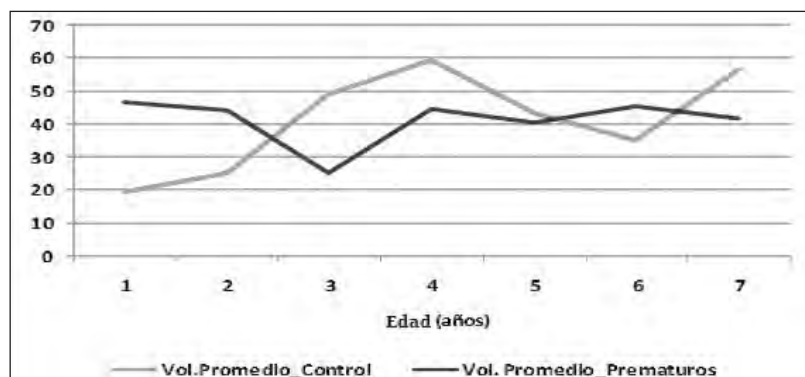
La media del V fue superior al VP, hasta los 2a

Gráfico 1. Medias de longitudes promedios de riñón derecho e izquierdo, por edad, en NSNT, NNPMBP y valores medios de curva de Rosenbaum (n=43)



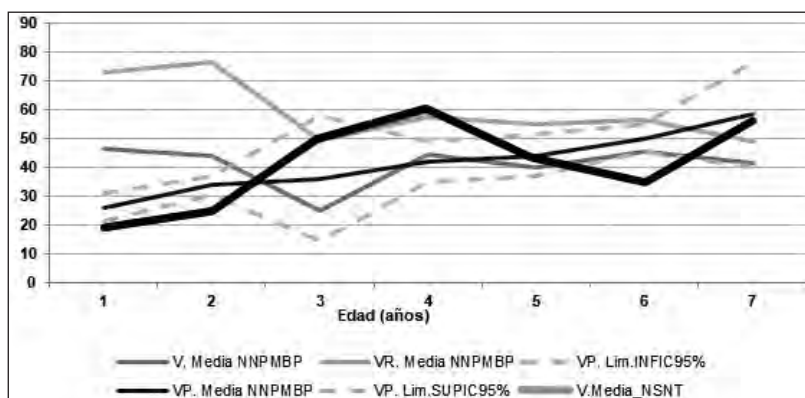
NNPMBP: Niños nacidos prematuros muy bajo peso. **NSNT:** Niños sanos nacidos a término. Trazados de las medias de longitudes promedios de ambos riñones de niños nacidos prematuros extremos, de NSNT y de las de curvas de Rosenbaum Media \pm 2DS curva Rosenbaum. Los NNPMBP tienen valores de L mayores que los NSNT hasta los 2a 6m, luego se ubican por debajo del trazado de NSNT y en el límite inferior de las curvas de Rosenbaum, hasta los 7 años.

Gráfico 2. Medias de volúmenes promedios de riñón derecho e izquierdo por edad, en NSNT y NNPMBP (n=32)



NNPMBP: Niños nacidos prematuros muy bajo peso al nacer. **NSNT:** Niños sanos nacidos a término. Trazados de las medias de volúmenes promedios de ambos riñones en NNPMBP y NSNT. Los NNPMBP tuvieron volumen renal promedio mayor que NSNT hasta los 2 años 6 meses. Desde esa edad a los 7 años, el volumen de NNPMBP disminuye. 47% tuvieron valores de V menores a NSNT.

Gráfico 3. Medias de volumen absoluto y relativo, tomando el promedio de ambos riñones, con las medias e IC95%, de VP de NNPMBP y volumen de NSNT, según edad



NNP: niños nacidos prematuros. **NSNT:** niños sanos nacidos a término. Se calculó el promedio de las medidas de volumen, volumen predictivo y relativo de riñón derecho e izquierdo (la suma de las medias de Riñón derecho e izquierdo se dividió en dos. Las curvas referenciales serían las medias y los IC 95% de volumen predictivo de NNPMBP por edad y medias de volumen de NSNT. Se trazaron además volumen y volumen relativo medio.

Tabla 3. Asociación con test t no pareado, entre los promedios de las medidas renales de RD RI y las variables de riesgo renal categorizadas

VARIABLES CATEGORIZADAS	Longitud mm	Volumen cm ³	Longitud relativa cm/cm	Volumen relativo mm ³ / m ²	Volumen predictivo
FG N	73,46	39	0,65	4,83	41,5
FG P	69,39	52,6	0,68	4,60	45,4
Test t no pareado	p=0,151	p=0,25	p=0,11	p=0,03	p=0,20
Cr N	68,07	42,86	0,68	4,44	N/C
Cr A	70,81	57,96	0,65	4,70	N/C
Test t no pareado	p=0,337	p=0,072	p=0,14	p=0,458	N/C
MAU/Cru normal	69,5	37,0	0,65	47,6	40,25
MAU/Cru alterado	73,17	42,16	0,68	55,6	45,02
Test t no pareado	p=0,373	p=0,617	p=0,15	p=0,283	0,287

FGN y FGP: filtrado glomerular normal y alterado; MAU/ CrU: relación albúmina creatinuria urinaria normal y alterado

6m y desde esa edad se situó por debajo de la media de V de NSNT y de la media de VP. El trazado de las medias del VR se situó por arriba del trazado del límite superior del IC95% del VP, hasta la edad de 6a. Se calculó el porcentaje de prematuros con volúmenes inferiores al volumen promedio de NSNT. 47% de los prematuros tuvieron V inferiores a los NSNT y 27% del VP. (**Tabla 2**)

Para estudiar la asociación entre las medidas renales y todas las variables consideradas se usaron las medias de las medidas renales combinadas (RD y RI). En la **Tabla 3** se observan resultados de Test no pareado. Se encontró asociación entre VR y FG alterado, menor VR en FG alterado (p=0,03).

La asociación de las medidas renales con las otras variables cuantitativas mostró que la L media asoció linealmente con la edad (r=0,60, R²=36%, p<0,0001, (**Gráfico 4**) y con T (r=0,61, R²=37%, p<0,0001, (**Gráfico 5a**). No asoció con relación MAU/CrU (p=0,337). La LR media tuvo correlación lineal negativa con edad (r=-0,74, R²=54%, p<0,0001) (**Gráfico 5b**). No asoció

con T (r=-0,18, R²=3%, p=0,246), tampoco con relación MAU/CrU (p=0,1513).

El V se encontró linealmente asociado a T (r=0,37, R²=14%, p=0,043) (**Gráfico 5C**). No asoció con relación MAU/CrU (p=0,6177). El VR no asoció a T (r=-0,25, R²=6%, p=0,172) y no asoció con relación MAU/CrU (p=0,2279). El VP medio asoció linealmente a T (r=0,87, R²=76%, p<0,0001) (**Gráfico 5D**) y no asoció con relación MAU/CrU (p=0,2878).

Para la correlación de las medidas renales con las medidas cualitativas con más de dos categorías se usó análisis de ANOVA comparación múltiple de Bonferroni, y se encontraron otros hallazgos menos contundentes: el VP correlacionó con PAS, con un valor de coeficiente bajo (r=0,2449, p<0,05) y con edad (r=0,8021, p<0,05) indicando que, a mayor edad y mayor PAS, mayor es el VP.

En el **Gráfico 6, figura A** se observa que la media del VR promedio (cm³/m²) en los niños con FG < 90 fue 58,24, con FG normal fue 48,9 y con FG >120 fue 87,9. El VR promedio fue

Gráfico 4. Diagrama de dispersión entre la Longitud Media y edad en niños nacidos prematuros (Test de correlación de Pearson).

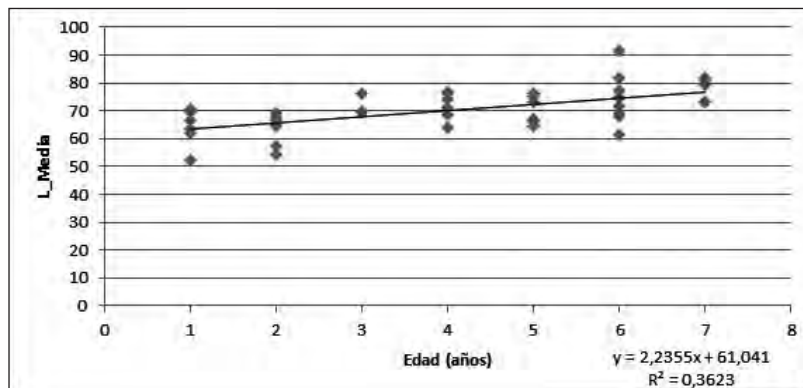
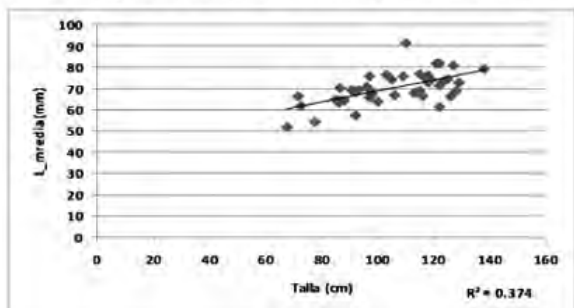


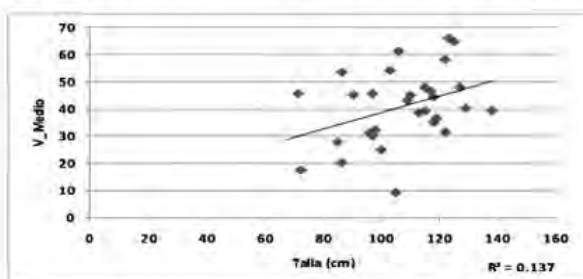
Gráfico 5. Variables cuantitativas asociadas con Test de Correlación de Pearson

Gráfico 5A: Diagrama de dispersión entre la longitud promedio y talla en NNPMBP



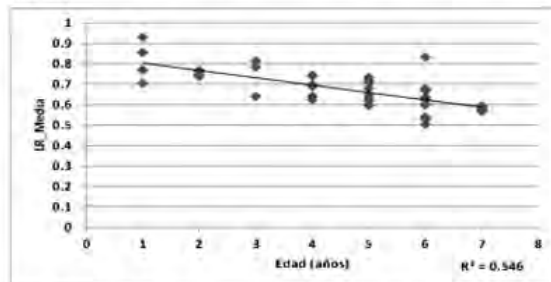
La Longitud Media está linealmente asociada a la Talla ($r=0.61$, $R^2=37\%$, $p<0.0001$)

Gráfico 5C: Diagrama de dispersión entre Volumen promedio y talla en niños nacidos Prematuros



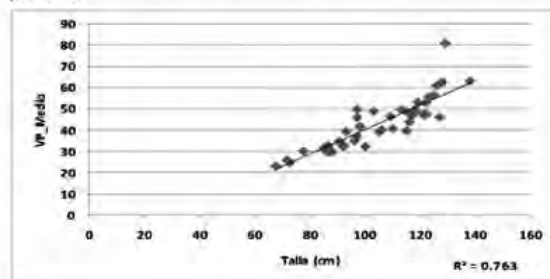
El Volumen Medio está linealmente asociado a la Talla ($r=0.37$, $R^2=14\%$, $p=0.043$)

Gráfico 5B: Diagrama de dispersión negativa entre longitud relativa promedio y edad NNPMBP



La LR media de NNPMBP está linealmente asociada a la Edad ($r=-0.74$, $R^2=54\%$, $p<0.0001$). Tiene relación lineal negativa con la edad, indicando que a mayor edad menor longitud relativa. El 37% de los cambios que se producen en la longitud relativa promedio de los dos riñones se debería al cambio de la edad de los niños

Gráfico 5D: Diagrama de dispersión entre Volumen predictivo y talla en niños nacidos prematuros



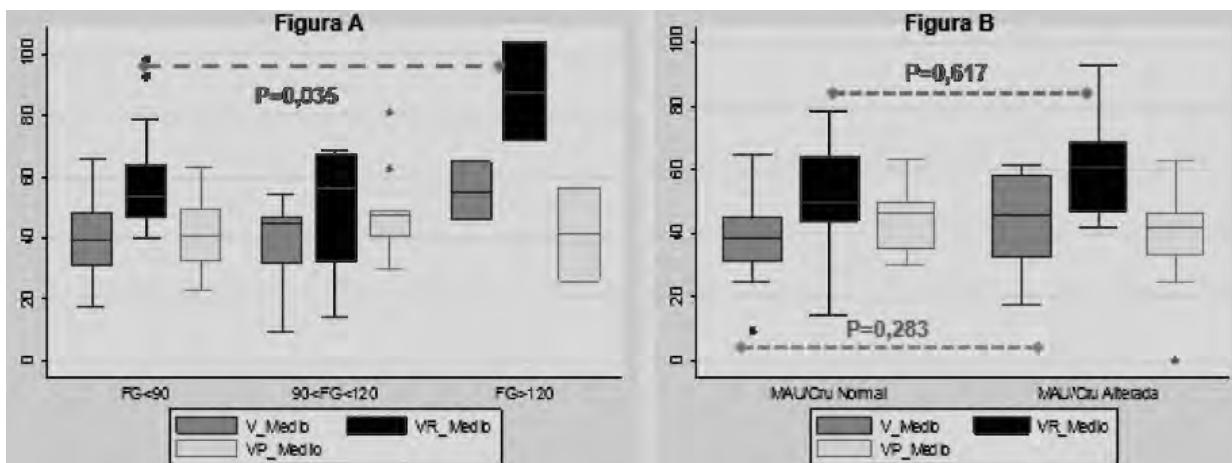
El Volumen predictivo promedio se encontró linealmente asociado a la Talla ($r=0.87$, $R^2=76\%$, $p<0.0001$)

significativamente diferente entre los grupos < 90 y >120 (ANOVA con comparaciones múltiples de Bonferroni) $p=0,0353$. La mediana del V promedio (cm) en los niños con FG < 90 fue 39, con FG normal fue 49 y con FG >120 fue 46,5. El V resultó inferior en los grupos de FG patológico pero la diferencia no fue significativa (ANOVA $p=0,2538$). En **Gráfico 6, figura B** se observan resultados de asociación con test no pareado de las medidas de V, VR y VP con la relación MAU/CrU

normal o alterada (dicotimizada). El VR para el grupo con relación MAU/CrU normal fue 47,6 y para relación MAU/CrU patológica fue 55,9 con diferencias no significativas ($p=0,283$). La mediana del V, en grupo con relación MAU/CrU normal, fue 36,9 y en el grupo con relación MAU/CrU alterada fue 42,2, también resultó mayor, pero con diferencia no significativa ($p=0,617$).

DISCUSIÓN

Gráfico 6. Distribución de las medianas de volumen, VR y VP promedio según las categorías de FG y MAU/Cru. Test de ANOVA



Son numerosos los estudios realizados, y que se están realizando, centrados en diferentes aspectos de la salud de los NNP, ya considerada una población de riesgo.

En este trabajo se consideró el tamaño del riñón como un parámetro importante en la evaluación de los NNP.⁽²⁷⁾ Nos pareció que referencias confiables sobre el tamaño del riñón en estos niños son esenciales y que la ultrasonografía proporciona un servicio confiable, no invasivo y relativamente barato para la medición de TR.

En los NNPMBP las medias de P, T, IMC y CrS se encontraron dentro de los rangos de normalidad para la edad media de 4,42 años. El valor medio del FG resultó disminuido y la media de relación MAU/CrU muy elevada. Se encontró alto porcentaje con niveles de CrS elevados y con bajo o hiperfiltrado glomerular. Al respecto, varios autores mencionan que la FR en prematuros no tuvo diferencias con los NSNT estudiados a la edad escolar y a los 20 años.^(9, 24) Sin embargo, Rodríguez-Soriano *et al.* encontraron que el FG fue significativamente menor en NNP a la edad de 8 años.⁽⁸⁾ Se localizó una única publicación sobre la patología renal que explique estos resultados, en el trabajo mencionado se analizaron seis personas (edad entre 15 y 52 años) nacidas entre las 22 a 30s de gestación, con PN extremadamente bajo, encontrando glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria en el 8,8% de los glomérulos, con predominio de esclerosis global, glomerulomegalia y borramiento leve del pie del podocito. A pesar de estos hallazgos, estos pacientes tenían FR normal y no tenían antecedentes de diabetes o HTA de larga duración. Concluyeron que la prematurez y/o bajo peso al nacer puede ser un factor predisponente para el desarrollo de patología renal.⁽²⁸⁾

En este estudio, respecto a la PA considerada un factor de riesgo en prematuros, se observó que el promedio de las medias de PAS y PAD resultaron entre 10 y 15 mmHg por arriba de la media referente, alta frecuencia de HTA, superiores a las referidas para los NSNT. Este hallazgo es preocupante por tratarse de una población de NNPMBP de baja edad (1 a 7a), porque está reconocido que los valores persistentemente elevados podrían ocasionar daño vascular a largo plazo. En la bibliografía hay datos que relacionan la EG al nacer con mayor PA en hombres y mujeres jóvenes adultos.⁽²⁹⁻³⁰⁾ Cooper *et al.* encontraron una reducción de 0,53 mmHg en la PAS en personas de mediana edad, por cada semana

más de gestación y demostraron que una reducción de 2 mm Hg en la PAD en la vida adulta reduce en un 6% el riesgo de enfermedad arterial coronaria y en un 15% el riesgo de isquemia transitoria o accidente cerebrovascular.⁽³¹⁾ En nuestro estudio no se encontró, al menos hasta los 7 años de edad, que la EG y/o PN se asociaran significativamente a HTA, deterioro de la FR, ni alteraciones de las medidas de L y V renal. Sin embargo, existe fuerte información epidemiológica que relaciona la HTA a mayor riesgo de afección renal en adultos.⁽²⁹⁻³³⁾

Respecto a las medidas renales, los resultados arrojaron conclusiones importantes: se observó crecimiento renal significativo con la edad, pero la L se situó en todo su trayecto debajo de la media de la curva de Rosenbaum y del trazado de medias de L de los NSNT. El crecimiento renal más lento se hizo evidente cuando se comparó el V con el trazado del VP calculado, tomado como medida patrón. En el niño prematuro el crecimiento corporal acompaña al crecimiento renal, pero no con la misma intensidad que los NSNT. Sin embargo, se observó que el VR se mantuvo siempre superior al VP y al V de los NSNT (controles). Estos resultados parecen coherentes porque el VR se calcula teniendo en cuenta la SC, y los NNP tienen un crecimiento compensador mayor que los NSNT. La curva del VR estaría indicando que a más edad, más superficie corporal, y a más SC mayor VR. El trazado del VP desde 1 a hasta los 7 a de edad, fue siempre ascendente. El V y VR fueron superiores al VP hasta los 2 a 6 m, pero a partir de esa edad ambos comienzan a descender hasta que, a los 5 a de edad, se sitúa en el límite inferior del IC 95%.

Respecto al V, los estudios sobre TR en prematuros estudiaron el V al momento de nacer o con seguimiento a corto plazo. Pero se observó un aumento compensador significativo del V en las primeras semanas (37-40 semanas de edad corregida) y fue atribuido a la mayor demanda funcional del riñón neonatal que los conduce a hipertrofia glomerular e hiperfiltración inmediatamente después del parto prematuro.⁽³³⁻³⁴⁾ Schmidt *et al.* encontraron que el V fue significativamente menor al nacer en los NNP nacidos con menos de 37 s de EG, que a los 3 meses de edad corregida, respecto a los NNT.⁽⁶⁾ Nosotros describimos que el V y VR aumentan hasta los primeros 2 a 6 m. Este resultado explica el aumento de la relación MAU/Cru observada en los

NNPBP, producida por hipertrofia glomerular que se produce después del nacimiento, coincidente con lo descrito por algunos autores.^(35-38, 40)

Keijzer-Veen *et al.* describieron diferencias en el TR, a expensas del izquierdo, en el prematuro. Concluyen que el TR a los 20 años de edad fue significativamente menor que el TR en personas nacidas a término.⁽³⁸⁾ Es el único estudio encontrado que examinó el TR en prematuros a la edad adulta, nacidos con menos de 32s de gestación, y que encontró que el RI tuvo L, V y VR menores al grupo de controles nacidos a término de igual edad.⁽³⁸⁾ Si el TR del adulto está alterado cuando hay un nacimiento prematuro en comparación con el adulto nacido a término o si la recuperación del crecimiento renal durante la infancia no es adecuada, todavía no fue estudiado.

El otro objetivo planteado fue medir la salud renal a través de variables efectivas para tal fin. Se encontró alta frecuencia de NNPMBP con FG glomerular alterado. Son resultados concordantes con la bibliografía existente, que lo explican por subdesarrollo de los riñones del feto, con limitado número de nefronas, disminución de TR y, como resultado de todo ello, con insuficiencia renal funcional. Todos señalaron crecimiento limitado de riñón después del parto hasta la edad de 18 a 24 meses.^(6, 39-42)

La otra variable seleccionada para tal efecto fue la relación MAU/CrU a través de los valores medios, que estuvieron por arriba del corte considerado como normal en un alto porcentaje de niños. Es un dato muy importante para el seguimiento, por lo que ello implica en niños que a la edad entre 1 a 7 años ya tienen este índice aumentado. La mayoría de los autores consultados refieren que los NNP tienen microalbuminuria (MAU) elevada, cuando nacen y hasta el primer mes, valores que aumentan cuando tienen menor EG y en el contexto de enfermedades del período perinatal.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Recientemente, Zanardo describió aumento de la proporción de relación MAU/CrU en 23 NNP de bajo peso, italianos de 18 meses de edad comparados con 21 sujetos nacidos con EG adecuada.⁽³⁶⁾ Iacobelli encontró que la hipotensión neonatal fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MAU a la edad de 7 años en 48 individuos nacidos muy prematuros, pero no observaron diferencias significativas en la FR, TR y PA entre los pretérmino y los controles.⁽⁴²⁾ En un estudio sueco, la FR no fue diferente entre

los niños prematuros comparados con NNT a la edad de 9 a 12 años. El volumen renal absoluto fue menor en los prematuros, pero después del ajuste para el área de la SC, la diferencia desapareció.

⁽⁴⁰⁾ Un estudio polaco en 68 sujetos nacidos con un peso al nacer <1.000 gr usó la Cistatina C para medir el FG y mostró niveles más altos en el grupo de prematuros en comparación con 37 controles a la edad promedio de 6,7 años. Importante hallazgo, porque la Cistatina C ya es reconocida como el marcador de elección de la FR.⁽⁴¹⁾ Keijzer-Veen *et al.* tienen varios estudios sobre PA y FR en prematuros; en 2005 publicaron que la PAS ocasional y ambulatoria aumentaba en el grupo de NNP, pero no encontraron diferencias significativas en la FR entre los grupos. El mismo autor encuentra en el grupo de los más pequeños para EG, niveles más altos de CrS y MAU.⁽³⁷⁻³⁸⁾

El tercer objetivo fue asociar el TR con las variables antropométricas perinatales, antropometría al momento del control y con los valores medios de los marcadores de FR séricos y de orina. No se encontraron referencias al respecto, por lo tanto solo se comentan nuestros resultados. Los hallazgos más importantes fueron que las medidas renales de L, LR, V y VR asociaron a mayor edad, pero solo la L fue significativamente diferente. El mayor VP asoció a valores más altos de PAS. La comparación de las medianas de las medidas de V, VR y VP, en los diferentes grupos categorizados de las variables de riesgo renal, mostró que el V fue mayor en los grupos con hiperfiltrado y relación MAU/CrU patológica, pero con diferencias estadísticamente no significativas. El VR sí resultó significativamente superior en el grupo FG > 120 ml/min, respecto al grupo de FG < de 90ml/min. Se podría inferir que el cálculo de VR se hace necesario en el seguimiento ecográfico de los NNP, dado que se calcula considerando la SC, es decir que el FG y MAU patológicos en los prematuros se explicarían por el mayor VR (SC).

La discrepancia observada respecto al sentido de la correlación existente entre longitud y edad, y entre LR y edad, podría explicarse por el hecho de que la tasa de cambio de la T por edad es mayor a la tasa de cambio de L por edad. Esto estaría indicando que debe tomarse como medida de cambio del riñón, además de la L, la LR que tiene en cuenta la L según T.

Surgió de este trabajo la pregunta ¿cuáles son las implicancias para la salud renal futura? Para poder

dilucidar el efecto del parto prematuro a lo largo del tiempo serían necesarios estudios de cohorte con seguimiento a largo plazo. Es importante mencionar que el proyecto se encuentra en marcha con un diseño longitudinal hasta el año 2022; quizás sea posible que podamos ofrecer más datos sobre la evolución de esta problemática renal en los NNPBP, que parecería se va complicando con la edad.

Para finalizar, los resultados de este estudio suman peso a la hipótesis de que el nacimiento prematuro de muy bajo peso conlleva un riesgo de pérdida de FR como resultado del déficit de nefronas, porque se observó alteración de FG, relación MAU/Cru, HTA y asociación entre L, LR con mayor edad y T y entre el VR y FG alterado. Se sugiere no subestimar la importancia de la prevención del daño renal adicional en individuos nacidos prematuros, sobre todo en los nacidos con muy bajo peso, como fue la población estudiada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. Preterm birth and the kidney: implications for long-term renal health. *Reprod Sci.* 2011;18(4):322-33. doi: 10.1177/1933719111401659.
- 2) Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Devenir rénal des enfants nés grands prématurés: un suivi simple mais régulier est nécessaire. *Arch Pediatr.* 2009;16(Suppl. 1):S42-8. doi: 10.1016/S0929-693X(09)75300-X.
- 3) Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(2):171-5. doi: 10.1016/S0272-6386(12)80967-X.
- 4) Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938-41. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-a.
- 5) Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.* 1999;56(3):1072-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00633.x.
- 6) Schmidt IM, Chellakootty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int.* 2005;68(2):731-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00451.x.
- 7) Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 1996;14(8):935-41.
- 8) Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):579-84. doi: 10.1007/s00467-005-1828-6.
- 9) Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(3-4):215-20. doi: 10.1007/s004670000473.
- 10) Abitbol CL, Chandar J, Rodríguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1363-70. doi: 10.1007/s00467-009-1120-2.
- 11) Rahiala E, Tenhola S, Vanninen E, Herrgård E, Tikanoja T, Martikainen A. Ambulatory blood pressure in 12-year-old children born small for gestational age. *Hypertension.* 2002;39(4):909-13. doi: 10.1161/01.hyp.0000013864.24138.a5.
- 12) Miceli S, Rodríguez L, Cossio J, Rojas S, Pérez Z, Caram ME, et al. Análisis de los registros de presión arterial en recién nacidos pretérminos en consultorio de control ambulatorio. *Rev Med Tucumán.* 2011;17(3):20-8.
- 13) Miceli S, Rodríguez L, Martinini M, Caram M, Pérez M, Djivelekian M, et al. Medias de presión arterial en una población de niños prematuros con peso extremadamente bajo, en controles ambulatorio. *V Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica* (Buenos Aires: 21-23 jun. 2012). [Premio al Trabajo de Investigación Clínica].
- 14) Martinini MI, Caram ME, Zaira Pérez M, Djivelekian M, Santana M, Miceli S. Cohorte de prematuros de alto riesgo hasta los 24 meses: crecimiento y desarrollo. *Rev Fac Med.* [Universidad Nacional de Tucumán] 2016;16(1):4-14.
- 15) Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
- 16) Fustiñana CA, Rodríguez D, Mariani G. Evaluación posalta del crecimiento en prematuros. Implicaciones de adoptar las curvas OMS. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(2):141-6. doi: 10.5546/aap.2014.141.
- 17) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood

- Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987;79(1):1-25.
- 18) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl. 4th Report):555-76.
- 19) Flynn JT, Falkner BE. New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2017;70(4):683-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10050.
- 20) Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, *et al*. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
- 21) Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11 Suppl. 3):2-7. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.4064.x.
- 22) Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142(3):467-9. doi: 10.2214/ajr.142.3.467.
- 23) Zenkl M, Egghart G, Müller M. Normale Nierengrößen bei Kindern. Eine sonographische Studie [The normal kidney size in children. An ultrasound study]. *Urologe A*. 1990;29(1):32-8.
- 24) Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, *et al*. Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):992-1003. doi: 10.1007/s00467-004-1479-z.
- 25) Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 312-3.
- 26) Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzień A, Jagła M, Zasada M, *et al*. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1095-103. doi: 10.1007/s00467-011-1840-y.
- 27) O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1021-38. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70036-9.
- 28) Hodgkin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):71-6. doi: 10.2215/CJN.01700408.
- 29) Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res*. 2005;58(5):845-9. doi: 10.1203/01.PDR.0000181373.29290.80.
- 30) Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: a population-based study of 49-year-old men. *Am J Hypertens*. 1998;11(8 Pt 1):946-53. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00090-9.
- 31) Cooper R, Atherton K, Power C. Gestational age and risk factors for cardiovascular disease: evidence from the 1958 British birth cohort followed to mid-life. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):235-44. doi: 10.1093/ije/dyn154.
- 32) Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med*. 1995;155(7):701-9.
- 33) Huang HP, Tsai IJ, Lai YC, Cheng CH, Tsau YK. Early postnatal renal growth in premature infants. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(6):572-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00882.x.
- 34) Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(1):17-25. doi: 10.1007/s10024-003-3029-2.
- 35) Singh GR, Hoy WE. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):254-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.015.
- 36) Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, *et al*. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int*. 2011;80(1):119-23. doi: 10.1038/ki.2011.99.
- 37) Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, *et al*. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2762-8. doi: 10.1681/ASN.2004090783.
- 38) Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):499-507. doi: 10.1007/s00467-009-1371-y.
- 39) Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on

- compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):142-8. doi: 10.1093/ndt/gfn431.
- 40) Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1309-15. doi: 10.1007/s00467-008-0824-z.
- 41) Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(11):2119-26. doi: 10.1007/s00467-016-3413-6.
- 42) Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr*. 1992;121(5 Pt 1):784-8. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81916-x