



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TEMA:

***“Efecto antiproteinúrico del inhibidor de la enzima convertidora
de angiotensina como terapia antihipertensiva en pacientes
pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica.
Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante.
Período Enero 2006- Diciembre 2014”***

AUTOR:

Dra. Andrea Alexandra Lárraga Pacuruco

DIRECTOR:

Dr. Gabriel Vera Zamora

GUAYAQUIL – ECUADOR

2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por *la Dra. Andrea Alexandra Lárraga Pacuruco*, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en *Pediatría*.

Guayaquil, a los 15 días del mes de Enero año 2016

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN:

Dr. Gabriel Vera Zamora

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

Dr. Antonio Aguilar Guzmán



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, ANDREA ALEXANDRA LÁRRAGA PACURUCO

DECLARO QUE:

El Trabajo de titulación “Efecto antiproteinúrico del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como terapia antihipertensiva en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica. Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante. Período Enero 2006- Diciembre 2014” previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 15 días del mes de Enero año 2016

EL AUTOR:

Dra. Andrea Alexandra Lárraga Pacuruco



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, Andrea Alexandra Lárraga Pacuruco

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de titulación de Especialización titulado: “Efecto antiproteinúrico del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como terapia antihipertensiva en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica. Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante. Período Enero 2006- Diciembre 2014” cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 15 días del mes de Enero año 2016

EL AUTOR:

Dra. Andrea Alexandra Lárraga Pacuruco

1. AGRADECIMIENTO

En primer lugar mi agradecimiento al creador porque sin su luz y guía ningún sueño puede cristalizarse, por ser el eje central de mi vida y por su manto protector que cubre cada una de mis acciones y decisiones que como médico debo tomar en bien de mis pequeñitos.

A la Universidad Católica Santiago de Guayaquil y a mi querido Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante, prestigiosas instituciones que me abrieron las puertas para mi preparación profesional, gracias por ayudarme a alcanzar el sueño de ser Pediatra.

A mis maestros, gracias por la dedicación y el amor con el que impartían sus conocimientos, pero sobretodo por enseñarnos que la Pediatría es un arte en el que buscamos mejorar la vida de nuestros pacientitos y devolverle la esperanza a sus padres.

Un agradecimiento especial al Dr. Giaffar Barquet por su paciencia y su valioso tiempo con el único beneficio de aportar con creces a la comunidad científica e incentivar a jóvenes investigadores para que continuemos mejorando nuestra calidad como profesionales.

Al Dr. Gabriel Vera mi tutor de investigación, un profesional integral, gracias por su aporte científico y por su incentivo para que culmine con éxito el presente trabajo.

A mi mejor amiga de toda la vida, Dra. Lissette Macías Salazar, por su amistad y apoyo no sólo personal sino profesional.

A los amigos que siempre recordaré y llevaré en el corazón, gracias por el apoyo y por compartir las victorias y derrotas que se presentan en el camino para alcanzar una meta.

“Lo esencial es invisible a los ojos, sólo se ve bien con el corazón“

2. DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mis amados padres que son el regalo de Dios en la tierra, porque han sido ejemplo de lucha constante y perseverancia, porque siempre me han apoyado e incentivado a creer en mis aptitudes y a no rendirme ante las adversidades, pero sobretodo por el amor y la dedicación con la que luchan todos los días para hacer feliz a sus hijos y para mantener unida a su familia. A mi tía que es mi segunda madre porque su humildad, su dedicación y amor que me entregó desde que era pequeña han hecho feliz mi corazón, y los valores que junto con mis padres me enseñaron son las raíces fuertes que rigen mi vida. A mi hermanita por ser mi compañera de vida, de grandes sonrisas, por ser mi más grande orgullo y ejemplo de excelencia y bondad. A mi hermanito por ser el vínculo y el lazo de unión de mi familia, por ser la inocencia y la ternura que alegra mis días. A mis tíos, tías, primos, primas, por estar presentes en todos los momentos especiales y brindarme su cariño sincero. A la memoria de mis dulces abuelitas y abuelito porque son mis angelitos del cielo que velan mis sueños. Y a mis adoradas rubias y Karlita Moreno por ser mis cómplices de aventuras y darme su amistad incondicional, que más que amigas son mi familia.

3. RESUMEN

Antecedentes: El deterioro progresivo de la función renal asociado a proteinuria persistente explicaría porque el eje central de las estrategias de renoprotección además del control adecuado de la presión arterial incluye dirigir pautas terapéuticas que consigan corregir la proteinuria en pacientes con patologías renales. **Objetivo:** Determinar el efecto antiproteinúrico del enalapril utilizado como antihipertensivo en pacientes pediátricos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). **Materiales y Métodos:** Estudio cohorte retrospectivo, incluyó 36 pacientes con IRC que debutaron con hipertensión arterial y proteinuria; se dividieron en: grupo A 24 pacientes que iniciaron con enalapril 0.2mg/kg/día, midiéndose proteinuria, presión arterial y filtrado glomerular antes y 6 meses después del tratamiento, posteriormente 11 pacientes reciben enalapril 0.4mg/kg/día y 13 mantienen igual dosis añadiendo otro antihipertensivo, a los 12 meses se hace una segunda medición; mientras que en el grupo B 12 pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo sin enalapril, obteniéndose medición de las variables antes y después de 12 meses de tratamiento. **Resultados:** En el grupo A, en las tres modalidades de tratamiento a los 6 y 12 meses disminuyó la proteinuria (media 57, media 52, media 27mg/m²/h, respectivamente) pero sólo a los 12 meses esta reducción fue significativa con ambas opciones $p < 0.05$; existió correlación moderada entre la caída de la presión arterial y el descenso de la proteinuria en cada modalidad de tratamiento menos en terapia combinada donde fue débil ($r = 0.62$ y $r = 0.71$ $p < 0.05$ y $r = 0.40$ $p < 0.08$, respectivamente), y en cuanto a la probabilidad del fármaco para producir proteinuria se obtuvo un OR = 0.05 $p < 0.05$ para el grupo A con respecto al grupo B. Sin cambios en el filtrado glomerular. **Conclusiones** El enalapril utilizado como antihipertensivo demostró un efecto antiproteinúrico adicional en niños con IRC.

Palabras Clave: Proteinuria, Hipertensión Arterial, Enalapril, Insuficiencia Renal Crónica

4. ABSTRACT

Background: The progressive deterioration of renal function associated with persistent proteinuria explain why the most important renoprotection strategies besides an adequate control of blood pressure includes to choose an effective treatment for proteinuria in patients with kidney diseases.

Objective: Determine antiproteinuric effect of enalapril used as an antihypertensive drug in pediatric patients with chronic renal failure (CRF).

Materials and Methods: Retrospective cohort study, including 36 patients with CRF who developed hypertension and proteinuria; They were divided into: group A 24 patients who started with enalapril 0.2 mg / kg / day, measured proteinuria, glomerular filtration rate and blood pressure before and 12 months after treatment, 11 patients receiving enalapril subsequently 0.4mg / kg / day and 13 remain the same doses with an additional antihypertensive drug, 12 months later a second measurement is made; while in Group B 12 patients received antihypertensive therapy without enalapril, obtaining measurement variables before and after 12 months of treatment.

Results: In group A, in the three treatment modalities at 6 and 12 months it decreased proteinuria (media57, average 52, average 27, respectively) but only 12 months of treatment this reduction was significant with both options $p < 0.05$; also there was moderate lineal correlation between the fall in blood pressure and lowering of proteinuria in each modality of treatment but in combination therapy was weak ($r = 0.62$ and $r = 0.71$ $p < 0.05$ and $r = 0.40$ $p < 0.08$, respectively), and as to the likelihood of the drug proteinuria to produce an OR = 0.05 $p < 0.05$ for group A compared to group B. No change in glomerular filtration rate was obtained. **Conclusions:** The findings evidence that the antihypertensive enalapril has an additional antiproteinuric effect in children with CRF.

Keywords: Proteinuria, Hypertension, Enalapril, Chronic Renal Failure

5. ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	I
DEDICATORIA.....	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	V
ÍNDICE DE TABLAS	VII
ÍNDICE DE ANEXOS	VIII
8.INTRODUCCIÓN	1
9.EL PROBLEMA	3
9.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO.....	3
9.2 FORMULACIÓN	4
10.OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	5
10.1 GENERAL	5
10.2 ESPECÍFICOS	5
11.MARCO TEÓRICO	6
11.1 ..	6
11.2 ..	6
12. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS	11
13. MÉTODOS	12
13.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO.....	12
13.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
13.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio	
13.2.2 Procedimiento de recolección de la información	
13.2.3 Técnicas de recolección de información	
13.2.4 Técnicas de análisis estadístico	
13.3 VARIABLES	19
13.3.1 Operacionalización de variables	
14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	22
15. DISCUSIÓN	30
16. CONCLUSIONES.....	36
17. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN	38

6. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 :25
TABLA 2 :29

7. ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1:	43
ANEXO 2:	44

8. INTRODUCCIÓN

Detectar la presencia de proteinuria es un hallazgo frecuente en la práctica clínica pediátrica diaria, y a pesar de ser un marcador de injuria renal extensamente estudiado, aún no se han podido establecer con exactitud pautas terapéuticas para mejorar dicha condición. Es fácil deducir que al resultar deletérea para la función renal, su descenso se haya asociado con la preservación del filtrado glomerular y el retraso de la progresión del deterioro de la función renal, hecho que recalca la importancia de su control (1, 2).

La Asociación Española de Pediatría define a la proteinuria como la presencia de proteínas en orina en un rango considerado no fisiológico que va desde ligera, moderada o intensa según los valores obtenidos en los diferentes métodos de cuantificación de la misma, siendo el método más fidedigno para su evaluación la medición de proteínas en orina de 24 horas, aceptándose como un valor patológico resultados de $>$ de 4mg/m²/hora (3,4).

Las Nefropatías Proteinúricas secundarias a Glomerulopatías representaron la segunda causa más común de insuficiencia renal crónica (IRC), por debajo de las uropatías obstructivas y las anomalías estructurales, en una cohorte de niños de países latinoamericanos. El 5% de estos pacientes fallece en la etapa aguda de la enfermedad, el 55% de los enfermos tiene una evolución favorable, mientras que el 40% evoluciona a IRC después de un período variable de los cuales un 30-60% llegará a requerir transplante renal. (5,6).

Varios estudios clínicos han demostrado una fuerte correlación existente entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de la función renal, en base a lo cual hoy se considera a la proteinuria como el factor predisponente más potente de progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC), inclusive en mayor medida que el control de la presión arterial. Es así que las observaciones del grupo de estudio sobre las modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) demostraron que el riesgo asociado al ineficiente control de la presión arterial (PA) cobra mayor relevancia en presencia de proteinuria intensa o significativa definida con un rango mayor a 40mg/m²/hora, en base a este hallazgo recomiendan el control estricto en las cifras de PA por debajo del percentil 95 y dentro del percentil 50 para la edad en el caso de pacientes pediátricos, reduciendo de esta manera la velocidad de progresión de la ERC. (7,8)

En múltiples estudios experimentales se ha demostrado que la angiotensina es la piedra angular de la progresión renal en las nefropatías proteinúricas, por su papel sobre la hemodinámica glomerular (aumenta la resistencia de la arteriola eferente) pero también por su capacidad proinflamatoria y profibrótica al estimular la síntesis de Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interleucina-6, y otras citoquinas, de hecho el tratamiento farmacológico que inhibe su síntesis (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) o que bloquea su acción (antagonistas del receptor de angiotensina (ARAs) ha demostrado enlentecer la progresión de la insuficiencia renal a través de la disminución de la proteinuria (9,10) inclusive más allá del efecto

esperable por el descenso de la presión arterial sistémica que producen (11,12).

Exponiendo anteriormente el significado clínico deletéreo de la presencia de proteinuria sobre la función renal y el tipo de terapéutica empleada para dicha condición, la mayor limitación que encontramos en la práctica clínica diaria es la carencia de protocolos terapéuticos dirigidos hacia la normalización de los valores de proteínas en orina junto con el control de la presión arterial en pacientes pediátricos que son nuestro principal objeto de estudio. Pues a pesar de las numerosas publicaciones ya mencionadas, cuando nos referimos a pacientes pediátricos en particular, con nefropatía proteinúrica cuya etiología no sea de tipo diabética y que a esto se suma la presencia de Hipertensión Arterial (HTA), la información científica que avale el uso de alguna terapéutica en particular no es lo suficientemente concluyente, sobretodo debido al riesgo – beneficio que representa dicha prescripción farmacológica, con la ya conocida mayor susceptibilidad de los pacientes pediátricos, a los efectos colaterales dosis dependientes de los fármacos.

El presente estudio de tipo analítico cohorte retrospectivo longitudinal, recopiló las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Hospital del Niño Francisco De Ycaza Bustamante durante el periodo Enero 2006-Diciembre 2014, con diagnóstico de IRC cuyos hallazgos clínicos de debut fueron proteinuria e HTA que recibieron tratamiento con Enalapril 0.2mg/kg/día o a dosis de 0.4mg/kg/día o terapia combinada definida como Enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día junto con otro fármaco antihipertensivo.

El principal objetivo de nuestro estudio fue demostrar que los IECA'S poseen por sí solos además de su efecto ya conocido sobre la disminución de la presión arterial, un efecto adicional como medida terapéutica de inicio para disminuir la proteinuria, de tal forma que al actuar sobre los 2 principales factores de riesgo modificables de progresión a ERC, se podrían considerar como una de las medida de renoprotección aconsejable en el caso de pacientes de reciente diagnóstico. Consiguiendo que los pacientes se beneficien, retardando la progresión de la ERC, mejorando el pronóstico de la misma y brindándoles así una mejor calidad de vida, a través de la disminución del número de hospitalizaciones, y el retraso del inicio de diálisis en sus dos formas sea peritoneal o hemodiálisis y de la necesidad de trasplante renal minimizando de esta manera todos los riesgos que representan dichas acciones terapéuticas.

9. EL PROBLEMA

9.1 Identificación, Valoración y Planteamiento

El Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante, al ser un hospital de especialidades pediátricas, es uno de los centros de referencia más grandes del país, donde se recibe un gran número de pacientes provenientes de todas las provincias. Durante el periodo de tiempo que abarcó el presente estudio (Enero 2006- Diciembre 2014) , obtuvimos aproximadamente un total de 112 pacientes enlistados en el área de admisión con diagnóstico de insuficiencia renal crónica, 62(55.3%) de los cuales debutaron con hipertensión arterial en etapas tempranas de su diagnóstico, motivo por el cual en la mayoría de ellos se inició tratamiento antihipertensivo con un IECA a diferentes dosis, sin embargo durante su evolución presentaron como hallazgo de laboratorio proteinuria en grado moderado a intenso que paulatinamente fue disminuyendo, hecho que motivó a buscar un efecto adicional frente a la utilización de dicho fármaco.

El riesgo que representa la proteinuria persistente sobre el deterioro progresivo de la función renal, más aún si a esta condición le sumamos valores de presión arterial por encima del percentil 50 para la edad , en el paciente pediátrico, explicaría porque las guías internacionales establecen claramente que uno de los pilares fundamentales y el eje central de las estrategias de renoprotección además del control adecuado de la presión arterial sea dirigir pautas terapéuticas que consigan la disminución de la proteinuria, hecho que en la actualidad ha sido reconocido como uno de los factores de riesgo más importantes de progresión de ERC.

Por lo tanto , el conocimiento de una estrategia terapéutica que tenga doble efecto beneficioso en pacientes que debutan con proteinuria e hipertensión arterial como expresión clínica de una patología que progresivamente produce el deterioro de la función renal, mejoraría favorablemente el pronóstico de la enfermedad, brindándole al médico una herramienta terapéutica más de renoprotección capaz de ser utilizada precozmente, retardando de esta manera la utilización de terapias invasivas que deterioran la calidad de vida del paciente , pero que son necesarias para preservar su función renal.

9.2 Formulación

¿En los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica que debutaron con hipertensión arterial y proteinuria, posee el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, además de su utilidad como antihipertensivo, un efecto beneficioso adicional reduciendo la proteinuria?

10. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

10.1 General

Determinar el efecto antiproteinúrico del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en este caso enalapril, utilizado como antihipertensivo en monoterapia o en terapia combinada en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica, en el Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante.

10.2 Específicos

- ✿ Comparar los valores de proteinuria, presión arterial y filtrado glomerular en los pacientes antes y después de la administración del enalapril tanto en monoterapia como terapia combinada.
- ✿ Correlacionar los niveles de presión arterial con los valores de proteinuria posterior a la administración del enalapril tanto en monoterapia como terapia combinada.
- ✿ Demostrar el tiempo en el que se consiguió disminuir la proteinuria en los pacientes que tomaban el enalapril.
- ✿ Establecer la dosis del enalapril con la que se obtuvo mayor beneficio tanto en la disminución de la proteinuria así como en el control de la presión arterial.
- ✿ Evaluar si la utilización de un IECA, en este caso enalapril, es más efectiva para disminuir la proteinuria en comparación con una pauta terapéutica que no incluya a un IECA en los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en el Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante.

11. MARCO TEÓRICO

11.1 Definición:

La enfermedad Renal Crónica es una alteración funcional y estructural del riñón que se desarrolla de forma silenciosa, progresiva e irreversible. Esta se inicia al haber una reducción significativa de la masa renal, cuya naturaleza se asocia a causas de tipo; congénitas, accidentales, quirúrgicas, agresiones inflamatorias, trombóticas, o debido a la persistencia de mecanismos patógenos en enfermedades recurrentes (12). (Anexo 1)

11.2 Fisiopatología:

En su fisiopatología están involucrados varios factores tales como: incremento de la presión hidrostática transcápilar, filtración de macromoléculas, isquemia y depósitos de sustancias orgánicas o minerales (calcio, oxalatos, uratos, etc.) los cuales se convierten en mecanismos lesivos para el riñón agregando lesiones a las ya existentes. Hay una clara evidencia que la hipertensión arterial y la proteinuria son los factores de riesgo más importantes en la progresión de la enfermedad renal. De manera que el sistema renina-angiotensina está muy involucrado en este proceso.

Entre los mecanismos involucrados en el daño progresivo del parénquima renal que de perpetuarse pueden conducir a un daño irreversible, encontramos:

1. Hipertensión arterial que estimula la generación de moléculas de adhesión intercelular y la filtración de macromoléculas que producen esclerosis arteriolar.
2. Proteinuria que produce lesión de la célula epitelial tubular y fibrosis intersticial al estimular los intermediarios de la inflamación, activar el complemento, generar radicales libres de oxígeno por medio de la transferrina, activar la lipoperoxidación y generar factores de crecimiento; al estimular la secreción basolateral de la endotelina, favorece la fibrosis intersticial por hipoperfusión peritubular.
3. Producción intrarrenal de angiotensina II que da lugar a hipertrofia y fibrosis glomerular por hipertensión glomerular y por la generación de mitógenos como el factor de crecimiento derivado de la plaquetas y factores de crecimiento al mismo tiempo que activa al complemento por la vía alterna intensificando la inflamación e inhibe la degradación de la matriz extracelular con lo que favorece aún más la fibrosis.
4. Hiperfosfatemia que favorece el depósito de calcio y contribuye a la fibrosis.
5. Hiperaldosteronismo que inhibe la degradación de la matriz extracelular.
6. Acidosis Metabólica que conduce a la hipertrofia-hiperplasia

La historia natural de la Enfermedad Renal Crónica indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios avanzados de insuficiencia renal. Desde la publicación de los primeros trabajos del grupo de estudios sobre la modificación de la dieta en

la enfermedad renal (MDRD), se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Algunos son dependientes de la etiología pero otros son comunes a todas ellas clasificándose en modificables y no modificables. El objetivo del presente estudio abarca los dos principales factores modificables de progresión a enfermedad renal crónica: la proteinuria y la hipertensión arterial.

✿ **PROTEINURIA:**

Se define a la **proteinuria** como a la presencia de proteínas en orina y es uno de los principales indicadores de enfermedad renal. En condiciones fisiológicas el capilar glomerular es el encargado de limitar el paso de macromoléculas de acuerdo a su tamaño y carga eléctrica, permitiendo el paso de mínimas cantidades, debido a que la mayor parte será reabsorbida en el túbulo proximal (13,14).

En niños sanos la excreción normal de proteínas no debe superar los 4mg/h/m²sc en orina recogida de 12 horas durante la noche, o debe ser inferior a 150 mg/día o menor de 15 mg/dl en una muestra única al azar. La mitad estará formada por la proteína de Tamm-Horsfall, menos del 30% será albúmina y el resto pequeñas cantidades de proteínas filtradas por el glomérulo y no reabsorbidas a nivel tubular proximal como inmunoglobulinas, transferrina y β-microglobulina (15).

Las principales razones por las cuales pueden aumentar las proteínas en orina son:

Aumento de la filtración glomerular de macromoléculas por pérdida de la electronegatividad de la membrana basal glomerular o por alteraciones estructurales como síndrome nefrótico y glomerulonefritis primarias y secundarias.

Alteración de la permeabilidad capilar glomerular.

Disminución de la reabsorción tubular proximal, debido a alteraciones congénitas o adquiridas a nivel tubular.

Aumento de la secreción tubular de proteínas de Tamm-Horsfall, por la inflamación túbulointersticial.

Dentro de los métodos de detección temprana de la proteinuria, el más usado es el **método colorimétrico mediante tiras reactivas** impregnadas con azul de tetrabromofenol, la cual es muy sensible; sin embargo minimiza la presencia de proteínas de bajo peso molecular. Las orinas muy diluidas pueden provocar falsos negativos; así como falsos positivos en orinas muy concentradas, orinas alcalinas (pH > 8), hematuria intensa, piuria, bacteriuria, con la presencia de fármacos en la orina (clorhexidina) o después de la administración de contraste radiográfico. La interpretación de sus resultados son: Indicios: 15-30 mg/dl; 1+ (30 – 100 mg/dl); 2+ (100 – 300 mg/dl); 3+ (300 – 1000 mg/dl) y 4+ (> 1000 mg/dl). (Anexo 2)

Método turbidométrico: Es la determinación cuantitativa con ácido sulfosalicílico para acidificar la orina, provocando la precipitación de las proteínas y su aspecto turbio. Esta técnica detecta también las proteínas de bajo peso molecular, aunque sobreestima algo los niveles de albúmina. Los contrastes radiológicos, las cefalosporinas, los análogos de la penicilina, las sulfonamidas y los metabolitos de la tolbutamida pueden dar lugar a falsos positivos.

Una de las causas más frecuentes de proteinuria en niños es la de carácter **transitorio**, esto ocurre cuando se asocia a fiebre, ejercicios violentos, deshidratación, convulsiones etc., y no es indicativo de enfermedad renal subyacente; raramente excede los 1000 mg/dl y no hay edema. Solo requiere de estudios posteriores si la proteinuria persiste en tres determinaciones.

La proteinuria **ortostática** es benigna, no se asocia a otros signos y aparece cuando el niño permanece en bipedestación, desapareciendo en la orina recogida durante el decúbito. Esta se la puede encontrar en pacientes con hiperlordosis en ortostatismo prolongado.

La proteinuria **persistente** se observa en alteraciones renales, glomerulares y tubulares, puede ser primaria o secundaria y se necesitará de estudios específicos para determinar su etiología. En la proteinuria de causa glomerular, la excreción incrementada de albúmina puede ser resultado del aumento de la permeabilidad glomerular así como de la reabsorción tubular proximal reducida, y es frecuente observar en síndrome nefrótico idiopático, nefropatías IgA, Glomerulonefritis postinfecciosas, diabetes mellitus, etc. La proteinuria Tubular, se manifiesta por la presencia de proteínas de bajo peso molecular como la B2 microglobulina, en la orina, y esto es expresión del fallo del túbulo proximal; se la observa en Síndrome de Fanconi, síndrome de Lowe y en la intoxicación por cadmio o gentamicina (16).

La presencia de proteinuria en las nefropatías pediátricas se la considera como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y progresión de la enfermedad renal. Cuando hay una injuria sobre el riñón, responsable de una reducción en la masa de nefronas, hay un incremento de la presión intracapilar; por otro lado, también aumenta la permeabilidad de la barrera glomerular al paso de macromoléculas plasmáticas, incrementando el paso de proteínas plasmáticas a través de esta barrera. Como consecuencia de esto encontraremos proteínas en la orina (la intensidad de la proteinuria es un indicador confiable de la severidad del daño de la barrera glomerular), y segundo y más importante, muchas de estas proteínas sufren reabsorción a nivel del túbulo. Actualmente hay bastante evidencia experimental, demostrando que, cuando existe una sobrecarga de proteínas plasmáticas en el citoplasma de las células del túbulo proximal, aumenta la activación de los genes que codifican la síntesis de mediadores de la inflamación aguda y mediadores vasoactivos de origen endotelial. Esto es responsable de la producción de fenómenos de inflamación túbulointersticial y de vasoconstricción, que a largo plazo lleva a fibrogénesis y cicatrices renales. La meta es disminuir la proteinuria tanto como sea posible, idealmente por debajo de 300 mg/m²/día. La proteinuria severa y persistente es un factor de riesgo de aterosclerosis ya que a medida que se incrementa, se asocia con alteraciones metabólicas que contribuyen a la enfermedad cardiovascular como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipercoagulabilidad.

✿ **HIPERTENSIÓN ARTERIAL:**

El segundo factor de riesgo de ERC, es la **hipertensión arterial**, la cual se la define como valores sistólicos y/o diastólicos promedios sobre el percentil 95 más 5 mmHg de acuerdo con la edad y el sexo del niño, siendo esta tomada en tres ocasiones diferentes. Los percentiles 90-95 son considerados prehipertensos, y aquellos con presión igual o mayor de 120 /80 mmHg deben ser considerados prehipertensos así se encuentre por debajo del percentil 90. Es frecuente observar hipertensión arterial en las nefropatías pediátricas, pero es menos severa que en los adultos con enfermedad renal. La Hipertensión arterial genera vasoconstricción de la arteriola preglomerular y un daño directo a los vasos sanguíneos, dando lugar a una pérdida de la capacidad de autorregulación del flujo y de la presión de filtración glomerular que a su vez determinan hiperfiltración y proteinuria que llevan a un mayor daño renal. Diversos estudios demuestran los beneficios de un estricto control de la presión arterial en la disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica. Las guías de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) adoptaron las recomendaciones del National High Blood Pressure Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent, indicando que los valores de presión arterial deben ser menores al percentil 90, ajustado para edad, sexo y talla (16,17).

El control de la presión arterial y el descenso de la proteinuria, pueden disminuir los cambios hemodinámicos a nivel del glomérulo, lo que conlleva a una menor lesión y disminuir la tasa de pérdida de función renal. Existen drogas que interfieren con la permeabilidad de la barrera glomerular y la devuelven a niveles normales: son los inhibidores de la enzima de conversión (IECA), y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA). La inhibición del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona constituye el tratamiento documentado más efectivo para enlentecer la progresión de la Enfermedad renal crónica de cualquier etiología. Los antagonistas del SRAA preservan la función renal, no solo por el control de la presión arterial y por ser antiproteinúricas, sino también por sus propiedades antifibróticas.

Es necesario recordar que el **sistema renina angiotensina aldosterona** se pone en marcha cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno; este es una alfa2-globulina circulante en plasma que se sintetiza a nivel hepático y su circulación se ve incrementada por los glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas.

La renina humana es una aspartil-proteasa que se sintetiza en forma de preprohormona en las células del aparato yuxtglomerular, situado en la pared de las arteriolas aferentes del riñón. La secreción de renina puede ser debida a tres factores: a) Descenso de la tensión arterial sistémica por cualquier causa que es detectada por los receptores situados en las arteriolas renales aferentes; b) Hiponatremia detectada por las células de la mácula densa de los túbulos renales y c) Estimulación simpática de las células del aparato yuxtglomerular debida al ejercicio físico o reflejos cardiovasculares.

La renina plasmática convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que por sí misma no tiene actividad.

La angiotensina I es convertida en angiotensina II gracias a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el endotelio vascular de algunos

órganos (pulmón, riñón, corazón, sistema vascular, células musculares lisas) y en el plasma. Esta es una dicarbopeptidasa que contiene Zn^{2+} en su molécula (muy importante en el mecanismo de acción de los IECA) y que es producida por diferentes tejidos como sistema nervioso central, epitelio de los túbulos proximales, endotelio vascular, pulmón, epitelio pulmonar, etc.; lo que nos da una idea de la importancia de su actividad en el mantenimiento de la presión sanguínea, la volemia y el contenido electrolítico del organismo. La angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumentar la tensión arterial y la postcarga. En la glándula suprarrenal, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, la cual actúa a nivel renal produciendo una reabsorción de sodio y agua, con incremento de la excreción de potasio. Como resultado habrá un aumento de la volemia, la presión arterial y la precarga. Por último, la angiotensina II es degradada a angiotensina III gracias a las angiotensinasas, para ser metabolizada posteriormente (18).

Los fármacos que actúan a nivel del sistema renina angiotensina aldosterona con mayor eficacia y que han tenido hasta la actualidad mayor repercusión clínica son los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Son fármacos que actúan inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II, el principal agente vasopresor. La inhibición ocurre mediante la unión de un grupo químico, con el átomo de Zn^{2+} de la convertasa formándose un complejo de inhibición que posteriormente se disocia. La inhibición de la convertasa disminuye los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona y, por ende, una supresión de las acciones vasculares e hidroelectrolíticas de la angiotensina II y la aldosterona, respectivamente. Por otra parte, la enzima de conversión es también la quininasa II la cual degrada la bradiquinina a productos inactivos favoreciendo en la liberación de prostaglandinas, la cual tiene acción vasodilatadora. La inhibición enzimática hace que queden disponibles más quininas. Por tanto, los IECA actúan a través de un doble mecanismo: reduciendo los agentes presores y aumentando los vasodilatadores (19).

Los efectos relacionados con el bloqueo de la angiotensina II por los IECAS o ARA II son:

- ✿ Vasodilatación arterial generalizada lo cual disminuye la presión arterial.
- ✿ Vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y eferente lo cual disminuye la presión intraglomerular y por lo tanto reduce la tasa de filtrado glomerular y excreción de albumina en la orina. Se cree que da lugar a cierto grado de protección renal a largo plazo, por lo menos en pacientes con albuminuria.
- ✿ Se ha sugerido que en la ERC avanzada, el cese del bloqueo del SRAA puede permitir un aumento de la tasa de filtración glomerular de magnitud suficiente para retrasar en fallo renal terminal.
- ✿ Reducción en la secreción de aldosterona. En aproximadamente 50% de los pacientes que reciben IECA o ARA II, la producción de aldosterona se restaura al menos a los niveles de pre-tratamiento durante un período de meses. Esto explica la eficacia de los antagonistas de la aldosterona incluyendo la inhibición de la fibrosis y la mejoría en la remodelación cardíaca.

12. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

La utilización del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como antihipertensivo en los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica tiene un beneficio adicional produciendo la reducción de la proteinuria que acompaña a dicha patología.

13. MÉTODOS

13.1 Justificación de la elección del método

Se realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo longitudinal analítico con diseño de tipo cohorte retrospectiva.

La metodología elegida para el estudio : según la intervención del investigador fue observacional porque el autor no asignó que pacientes iniciaban con enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día como terapia antihipertensiva; la planificación de la recogida de los datos fue de tipo retrospectivo porque los pacientes ya se encontraban con diagnóstico de enfermedad renal crónica cuando se realizó la recolección de los mismos, por lo que para recabar la información necesaria para el desarrollo del estudio se recurrió a la revisión de las historias clínicas tanto en formato electrónico como manual, se regresó en el pasado al momento en el que los pacientes fueron atendidos al inicio de su enfermedad durante las primeras consultas de especialidad o de emergencia con el fin de seleccionar aquellos que hayan debutado con hipertensión arterial y proteinuria como expresión clínica de su enfermedad renal; fue de tipo longitudinal porque se realizaron varias mediciones de las variables dependiente en tres momentos diferentes del estudio (al inicio del estudio es decir, antes del tratamiento y a los 6 meses y 12 meses posteriores al inicio del mismo) mientras se realizaba el seguimiento de los pacientes, cuantificando tanto el valor de proteínas en orina de 24 horas así como el de la presión arterial sistólica y diastólica y del filtrado glomerular (variables dependientes)antes y después de iniciar alguna de las pautas terapéuticas; y analítico porque los resultados además de ser mostrados fueron interpretados por el investigador ; en cuanto al nivel de la investigación, el presente estudio trata de establecer que el uso del enalapril además de su efecto antihipertensivo tiene un efecto adicional que causa la disminución de la proteinuria en dichos pacientes a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina demostrando así ser más efectivo frente a otras pautas terapéuticas, por lo tanto es de tipo explicativo , donde las variables dependientes son las ya anteriormente descritas mientras que las variables independientes son el uso de enalapril : en 2 dosis diferentes (0,2mg/kg/día y 0,4mg/kg/día) y en 2 momentos diferentes del estudio (a los 6 meses y a los 12 meses del tratamiento) o el uso de terapia combinada que incluyó enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día junto con otro fármaco antihipertensivo , además se incluyó para fines de demostrar mayor efectividad del fármaco en disminuir la proteinuria la comparación con otro grupo de pacientes que fueron manejados con terapia farmacológica antihipertensiva que no incluyó enalapril, para dichos efectos, se dividió a la cohorte elegida , que cumplía tanto los criterios de inclusión a la vez que no poseía los de exclusión, en 2 grupos; designando al grupo A como aquellos que iniciaron con enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día como pauta antihipertensiva y al grupo B como aquellos que iniciaron con diferente pauta que no incluía al enalapril.

13.2 Diseño de la investigación

13.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Dentro del periodo en el que se realizó el presente estudio (Enero 2006-Diciembre 2012) en el Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante se encontraron un total de 62 pacientes con enfermedad renal crónica que debutaron al inicio de su enfermedad con hipertensión arterial y proteinuria, de los cuales 36 cumplieron los requisitos para formar parte del estudio.

Se procedió a dividir la cohorte de pacientes seleccionada en 2 grupos, pues al revisar los expedientes clínicos de los pacientes ; encontramos que 24 de ellos iniciaron con enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día como tratamiento antihipertensivo de primera línea por lo que se los consideró como el grupo A, es decir, el grupo de expuestos al posible efecto antiproteinúrico del IECA, en este caso enalapril; mientras que los 12 pacientes restantes a pesar de que debutaron con igual sintomatología iniciaron tratamiento antihipertensivo con otra pauta terapéutica que no incluyó ningún IECA por lo que se consideraron como los pacientes no expuestos al efecto antiproteinúrico del IECA o grupo B de tratamiento; y los 26 (26/62) restantes fueron excluidos por no presentar registros de valores de proteínas en orina de 24 horas o medición de proteínas en orina por cualquier otro método sea cuantitativo o cualitativo .

Dentro de las variables dependientes que se midieron estuvieron:

Definida como hipertensión arterial, en niños mayores de 2 años incluidos en el estudio, aquellos valores de presión arterial promedios tanto sistólicos como diastólicos que se encontraban sobre el percentil 95 más 5 mmhg de acuerdo con la edad y el sexo tomada en tres ocasiones y que se encuentre registrada en el expediente clínico.

Se definió como proteinuria moderada un rango mayor a 20mg/m²/hora-40mg/m²/hora y una proteinuria en rango severo o intenso aquel rango >40mg/m²/hora, para fines del estudio, en muestra de orina de 24 horas. Como protocolo diagnóstico se utilizó en primera instancia las tiras reactivas "dipstick" donde se aceptaron valores moderados 100mg/dl a intensos 300mg/dl en 2 o más mediciones luego de lo cual se realizó un estudio confirmatorio de la proteinuria ; ya sea a través de la medición de proteínas en orina de 24 horas , con recolección del segundo chorro de la primera micción de la mañana , o por medio de recolección de muestra de orina al azar en 24 horas donde el valor de proteinuria aceptado en el estudio fue >100mg/m²/día , o por la medición del índice proteínas/creatinina en orina donde se aceptó un valor de proteinuria no fisiológica aquel >0.2mg/mg; las muestras fueron analizadas en el laboratorio del Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante y en algunas ocasiones en Interlab , 8 pacientes del grupo A no cumplieron con este protocolo , sin embargo fueron incluidos porque se demostró la presencia de proteinuria moderada a severa o nefrótica.

Y en cuanto al valor del filtrado glomerular se calculó en ml/min/1,73m² por medio de la fórmula de Schwartz, para lo cual fueron necesarios los valores de talla en cms y creatinina sérica en mg/dl.

Finalmente el progreso a ERC o endpoint que alcanzaron los pacientes a los 3 años de la enfermedad variable que tenía 2 entradas sí o no y que los

pacientes la cumplían cuando duplicaban los valores de azoados o necesitaban alguna terapia sustitutiva tipo diálisis en cualquiera de las 2 modalidades .

Se inició la recolección de los datos a partir del listado de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica (CIE 10-N18.9) facilitado por el área de admisión del Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante. Posteriormente se empezó a seleccionar la muestra dentro de este grupo de pacientes, la selección fue aleatoria y simple sin una secuencia específica, utilizando como criterios de inclusión y exclusión los que se enlistan a continuación:

Criterios de inclusión:

- ✿ Edad mayor de 2 años al momento del diagnóstico de su patología y menor de 19 años al momento de la realización del presente estudio.
- ✿ Presión arterial sistólica y diastólica mayor del percentil 95 para la edad al momento del inicio de la enfermedad.
- ✿ Proteinuria de ≥ 20 mg/m²/hora en orina de 24 horas al momento del inicio de la enfermedad o proteinuria en rango moderado a severo medido por otro método.
- ✿ Función renal normal medida por el clearance de creatinina o con disminución leve al inicio de la enfermedad con un valor por encima de 60 ml/min/1.73m², pero que al momento de la realización del estudio se encuentren dentro de la población que tiene como diagnóstico Insuficiencia Renal Crónica sin importar en que estadio de la enfermedad se encuentren actualmente.
- ✿ Pacientes que hayan debutado al inicio de su enfermedad con hipertensión arterial y proteinuria de moderada a severa.
- ✿ Ausencia de antecedentes o historia de alergia frente a los IECA'S

Criterios de exclusión:

- ✿ Hipertensión maligna
- ✿ Hiperkalemia persistente (mayor de 5.5 mEq/litro)
- ✿ Acidosis refractaria
- ✿ Hipoalbuminemia severa <1gr/kg
- ✿ Edema, Anasarca
- ✿ Malformaciones renales congénitas evidenciadas por ecografía
- ✿ Monorrenos
- ✿ Necesidad inmediata de terapia de reemplazo renal, es decir, diálisis en sus 2 formas peritoneal o hemodiálisis al inicio de su enfermedad.
- ✿ Necesidad de tratamiento con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, o drogas inmunosupresoras.

Luego de seleccionar la muestra cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, se dividió a la cohorte elegida en 2 grupos y se realizó el seguimiento retrospectivo de los pacientes , a través de las historias clínicas tanto físicas como electrónicas en el sistema Hosvital del Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante : en aquellos pacientes que recibieron enalapril como tratamiento antihipertensivo de inicio a dosis de

0.2mg/kg/día (GRUPO A), se recabaron valores de: proteína en orina de 24 horas (mg/m²/hora) o de una muestra al azar o de índice proteína/creatinina en orina previo hallazgo de proteinuria en 2 mediciones con tirilla reactiva de > de 1 cruz ; los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica (mmhg), valores de úrea y creatinina sérica (mg/dl) a los que llamaremos azoados, potasio sérico (mEq/litro), albúmina sérica (g/dl), fecha de inicio del enalapril y dosis a la que inició, edad de inicio de la patología (años) , talla (cms), sexo (masculino o femenino), presencia de acidosis : que se catalogó como si con valores de pH<7.20, bicarbonato <19, BE-2,2 o no , se calculó valor de filtrado glomerular en ml/min/1,73m² por medio de la fórmula de Schwartz et al. , se almacenaron los datos en cuanto a etiología del daño renal, otra variable estudiada fue el progreso a insuficiencia renal o endpoint que alcanzaron los pacientes a los 3 años de la enfermedad variable que tenía 2 entradas sí o no y que los pacientes la cumplían cuando duplicaban los valores de azoados o necesitaban alguna terapia sustitutiva tipo diálisis en cualquiera de las 2 modalidades .

En el grupo cuyo tratamiento antihipertensivo no incluyó al enalapril (Grupo B) se realizó medición de los valores de proteína en orina de 24 horas (mg/m²/hora) previo hallazgo de proteinuria en 2 mediciones con tirilla reactiva o cualquier otro método que evidenciara proteinuria, así como los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica (mmHg) y se calcularon los valores del filtrado glomerular , y si a los 3 años alcanzaban (si/no) el endpoint , es decir progresaban a insuficiencia renal crónica.

Variables medidas con el fin de realizar la comparación dentro del mismo grupo en diferentes momentos del estudio y con diferentes dosis del IECA y entre el grupo que incluyó enalapril en su tratamiento y el grupo que tomaba otro tipo de antihipertensivo valorando de esta manera la efectividad de ambos fármacos frente a la disminución de la proteinuria.

Se realiza una primera medición de las variables anteriormente descritas en ambos grupos al inicio , tanto previo a la utilización del enalapril a 0.2mg/kg/día (Grupo A) o al inicio de otra pauta antihipertensiva que no incluyó el enalapril (Grupo B), la siguiente medición se la realizó a los 6 meses posteriores al inicio del enalapril a 0.2mg/kg/día (Grupo A), en este momento del seguimiento los pacientes fueron sometidos a 2 modalidades de tratamiento distintos (según el criterio particular de cada médico tratante que en ese momento se encontraba a cargo del paciente) : o bien les duplicaron la dosis del enalapril a 0,4mg/kg/día o bien optaron por utilizar la dosis más baja del enalapril 0.2mg/kg/día y le adicionaron otro fármaco antihipertensivo, posterior a los 12 meses de haber seguido uno u otro camino terapéutico se midieron tanto proteínas en orina de 24 horas como presión arterial sistólica y diastólica y se calculó filtrado glomerular a partir de los valores de talla en cms y creatinina sérica en mg/dl con los métodos antes mencionados (Grupo A) mientras que en este momento del estudio se midieron iguales variables en el grupo B (a los 12 meses posteriores al inicio de cualquier otro pauta antihipertensiva que no incluya IECA, es decir, sólo se hicieron 2 mediciones en este grupo al inicio y al final del estudio).

Todas las variables dependientes antes mencionadas fueron comparadas en busca de significancia estadística(menos la progresión a ERC); en el grupo A se compararon los valores iniciales de las variables antes y luego del inicio del

tratamiento buscando influencia tanto de la dosis del IECA, de la modalidad en que se usó el IECA, es decir, o en terapia combinada o en monodosis, así como del tiempo de exposición a sus efectos farmacológicos que en nuestro estudio el de interés fue el efecto antiproteinúrico, a través de la prueba estadística T de student para datos pareados aceptándose una p significativa cuando era menor a 0.05; mientras que para establecer la efectividad del tratamiento sobre la reducción de la proteinuria se compararon los 2 grupos tanto A y B, en busca de la probabilidad de ocurrencia del evento, en este caso en particular, era la presencia o ausencia de proteinuria, se eligieron a los 11 pacientes del grupo A que utilizaron durante los 12 meses enalapril a 0.2mg/kg/día hasta 0.4mg/kg/día en contraste con los 12 pacientes que utilizaron otra pauta antihipertensiva que no incluyera un IECA, para lo cual se utilizó como medida de asociación al odds ratio (OR) o razón de probabilidades por el tipo de estudio que fue retrospectivo calculada con el test exacto de Fisher en una tabla de contingencia 2x2 (se eligió esta prueba porque hubieron frecuencias observadas menores de 5), aceptándose como menor probabilidad de ocurrencia del evento cuando el resultado era <1 con una p significativa si se encontraba por debajo de 0.05.

13.2.2 Procedimiento de recolección de la información

La metodología elegida según la planificación de toma de datos fue de tipo retrospectivo, pues los pacientes ya se encontraban con diagnóstico de ERC cuando se realizó la recolección de los mismos y se tuvo que recurrir al pasado, a los antecedentes asentados en los expedientes médicos de los pacientes para obtener la información necesaria para el diseño del estudio.

Para acceder a la información para el desarrollo del presente estudio se recurrió a la solicitud al departamento de Admisión del Hospital del Niño Francisco de Ycaza Bustamante del listado de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica desde enero del 2006 a diciembre del 2014, luego de lo cual se procedió a la revisión de dichos expedientes clínicos tanto en formato electrónico en el sistema Hosvital así como manual en el área de Estadística del hospital, usando como criterios de búsqueda pacientes con afectación renal tipo Insuficiencia Renal Crónica o Enfermedad Renal Crónica con CIE10-N18.9, que hayan debutado con hipertensión arterial con CIE10- I12 y proteinuria persistente no especificada con CIE10 -N 39.1 como expresión clínica de su enfermedad renal.

Luego de la selección de los pacientes que formarían parte del estudio se procedió a recolectar la información en la hoja de recolección de datos elaborada por el autor del presente estudio y posteriormente se almacenó la información en la tabla con filas y columnas que incluían las observaciones de cada una de las variables y de cada uno de los pacientes en el programa Microsoft Excel 2010, tabla creada por el autor con el fin de recabar la información y poder realizar las pruebas estadísticas necesarias para presentar los resultados del estudio.

13.2.3 *Técnicas de recolección de información*

Las Técnicas empleadas para recolectar la información fueron:

Variable	Tipo de técnica
Edad al diagnóstico	Documentación
Peso y talla	Documentación
Valores séricos de albúmina y potasio	Documentación
Fecha de inicio de enalapril y dosis	Documentación
Valores de proteína en orina por el método de tiras reactivas antes de iniciar medicación	Documentación
Proteína en orina de 24 horas antes y después del tratamiento	Documentación
Valores de úrea y creatinina antes y después del tratamiento	Documentación
Valores de Filtrado glomerular antes y después del tratamiento	Documentación
Valores de presión arterial sistólica y diastólica antes y después del tratamiento	Documentación
Ecografía presencia o no de malformaciones renales	Documentación
Causa de ERC	Documentación
Progresión precoz a insuficiencia renal crónica	Documentación

13.2.4 *Técnicas de análisis estadístico*

La entrada y gestión informática de los datos se realizó a través del programa Microsoft Excel 2010, se tabularon los datos a partir de la hoja de recolección de datos, y se analizaron utilizando la tecla fx para funciones estadísticas en Excel, se utilizaron los recursos de tablas y gráficos de dicho programa para la esquematización de la presentación de los resultados que también fueron analizados a través de la plataforma online: Vassarstats (Website for Statistical Computation).

En el grupo A : se realizaron comparaciones entre los valores de proteína en orina de 24 horas antes y a los 6 meses posteriores a la instauración del tratamiento con enalapril 0.2mg/kg/día, utilizando la prueba estadística T de

student para datos pareados de 1 cola debido a que el tamaño de la muestra era pequeño y datos pareados debido a que se hará la medición de las variables en una misma muestra pero en diferentes momentos del estudio , y se presentaron los valores de proteinuria como promedio y desviación standard(DS) , aceptándose un valor de la $p < 0.05$ como significancia estadística de la prueba frente a dicha variación; luego se hizo una segunda medición del valor de proteinuria , con los mismos métodos , a los 12 meses posteriores a la instauración de la pauta terapéutica con enalapril a dosis mayores 0.4mg/kg/día o enalapril a igual dosis 0.2mg/kg/día + otro antihipertensivo , de igual forma se utilizó la prueba estadística T de student para datos pareados de 1 cola comparando los valores de ambas pautas terapéuticas con sus valores basales (antes de cualquier tratamiento)de proteínas en orina , y se presentaron los valores de proteinuria como promedio , desviación standard(DS) aceptándose un valor de la $p < 0.05$ como significancia estadística de esa variación.

En cuanto a los valores de presión arterial estos se correlacionaron con los valores de proteinuria posteriores a cada una de las tres estrategias terapéuticas (enalapril 0.2mg/kg/día hasta los 6 meses, enalapril 0.4mg/kg/día o enalapril 0.2mg/kg/día + otro antihipertensivo hasta los 12 meses de tratamiento), la prueba estadística utilizada fue el coeficiente de Correlación de Pearson al tratarse de 2 variables cuantitativas obteniéndose un valor r que muestra la correlación lineal entre dos variables aceptándose como mayor correlación mientras más cercano a la unidad se encuentre el valor con un valor de significancia estadística cuando la $p < 0.05$.

Con respecto al filtrado glomerular se comparó el valor basal con el valor obtenido al final del seguimiento de todos los 24 pacientes que conformaron el grupo de estudio en busca de variaciones a los 12 meses de tratamiento con respecto al inicio del mismo, ya sea por la dosis, tiempo de exposición o modalidad de tratamiento, utilizando a la prueba T de student de datos pareados a 1 cola y se presentaron los valores de filtrado glomerular como promedio y desviación standard (DS) y coeficiente de variación aceptándose un valor de la $p < 0.05$ como significancia estadística de la prueba.

Las variables estudiadas en ambos grupos se clasificaron como ; **variables dependientes** que fueron : los valores de proteína en orina de 24 horas, los de presión arterial sistólica y diastólica y los valores de filtrado glomerular y el tiempo en que se alcanzó la progresión a ERC o endpoint ; mientras que las **variables independientes** fueron: la dosis de inicio utilizada de enalapril (0.2 mg/kg/día) y en una segunda medición la utilización de 0,4mg/kg/día de enalapril a lo que llamamos monodosis o la utilización del enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día junto con otro fármaco antihipertensivo a lo que llamamos como terapia combinada (Grupo A); en tanto que para el Grupo B las variables dependientes son las mismas pero se midieron únicamente al inicio y al final del estudio y la variable independiente la constituye la utilización de una pauta antihipertensiva que no incluya enalapril, sin importar dosis, ni modalidad pues esa característica va más allá de los objetivos que abarca el presente estudio.

13.3 Variables

13.3.1 Operacionalización de las variables

Variable Dependientes	Valor Final	Indicador	Tipo de Escala
Proteínas en orina	>20mg/m ² /hora < 80mg/m ² /hora	Proteínas en orina de 24 horas (segundo chorro de la primera micción de la mañana)	Numérica Cuantitativa Continua
Presión Arterial Sistólica y Diastólica	Promedios sobre el percentil 95 más 5 mmHg de acuerdo a la edad y sexo	Medición de la presión arterial con esfigmomanómetro pediátrico Riester por 2 ocasiones o más	Numérica Cuantitativa Continua
Tasa de filtrado glomerular	60-90 ml/min/1.73m ²	Talla en cms Creatinina FG= K (constante) x talla / (Creatinina sérica mg/dl)	Numérica Cuantitativa Continua
Progresión precoz a IRC	Si No	Duplicación de valores de azoados, necesidad de terapia invasiva con diálisis, acidosis refractaria, hiperpotasemia severa a los 36 meses del diagnóstico	Categórica Nominal

Variables Independientes	Valor Final	Indicador	Tipo de Escala
Inicio de Enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día	Si No	Si recibió No recibió	Catagórica Nominal
Duplicó la dosis de enalapril a 0.4mg/kg/día a los 4 meses del inicio	Si No	Si duplicó No duplicó	Catagórica Nominal
Utilizó terapia combinada con enalapril 0.2mg/kg/día + otro antihipertensivo	Si No	Si utilizó terapia combinada No utilizó terapia combinada	Catagórica Nominal
Edad	Edad	años	Numérica Cuantitativa Continua
Peso	Bajo peso Peso adecuado Sobrepeso	Curvas de la OMS de peso según la edad (se consideró peso adecuado cuando el paciente se encontraba en el percentil 50)	Catagórica Ordinal
Talla	Talla	Curvas de la OMS de talla para la edad (Se consideró talla adecuada cuando el paciente se encontraba en el percentil 50)	Numérica Cuantitativa Continua

Creatinina	Valor de creatinina (0.6-1.3)	mg/dl	Numérica Cuantitativa Continua
Potasio	Valor de Potasio (3.5-5.1)	mmol/L	Numérica Cuantitativa Continua
Albúmina Sérica	Valor de albúmina (3.4-5.0)	g/dl	Numérica Cuantitativa Continua
Úrea	Valor de úrea (7-18)	mg/dl	Numérica Cuantitativa Continua
Acidosis	Si No	Gasometría con valores de pH<7.20, bicarbonato <19 y BE <-2,2	Categórica Nominal
Causa de ERC	Causas documentadas	Descripción en la historia clínica	Categórica Nominal

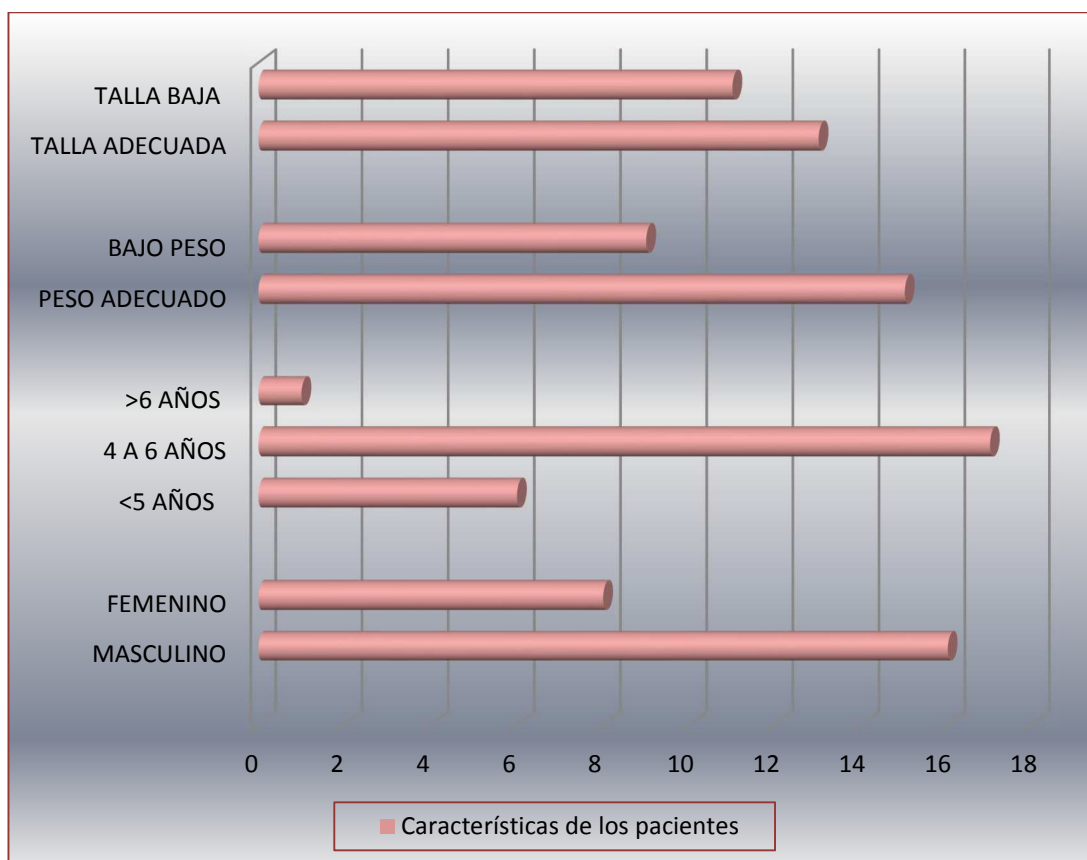
14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Durante el periodo en el que se desarrolló el presente estudio (Enero 2006 a Diciembre del 2014) se recopilaron 112 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica a partir de la base de datos del área de Admisión del Hospital Francisco de Ycaza Bustamante, de los cuales 62 (55.3%) pacientes debutaron con proteinuria e hipertensión arterial, observándose que 36 (58%) de ellos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, mientras que los 26 (41.9%) restantes fueron excluidos por no presentar registros de valores de proteínas en orina de 24 horas o medición de proteínas en orina por cualquier otro método sea cuantitativo o cualitativo.

La cohorte de 36 pacientes se dividió en 2 grupos: un grupo de 24 pacientes que recibieron enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día como terapia farmacológica antihipertensiva de inicio (Grupo A) es decir que estuvieron expuestos al efecto antiproteinúrico del enalapril, pero dentro de este grupo a los 6 meses de tratamiento con enalapril los médicos tratantes encargados en el pasado deciden tomar 2 pautas terapéuticas diferentes, de manera que dividen en 2 subgrupos a los pacientes dependiendo de la modalidad terapéutica que adopten es así que a 11 pacientes se les duplican las dosis de enalapril hasta 0.4mg/kg/día y a los 13 restantes les dejan la dosis baja de enalapril a 0.2mg/kg/día y le agregan otro fármaco antihipertensivo; con respecto al otro grupo lo conformaron 12 pacientes que a pesar de que debutaron con hipertensión arterial y proteinuria fueron manejados con otra pauta farmacológica antihipertensiva que no incluía al enalapril (Grupo B), es decir los no expuestos al efecto antiproteinúrico del enalapril.

De los 24 pacientes que iniciaron terapia farmacológica con enalapril a 0.2mg/kg/día Grupo A: 16 de ellos era de sexo masculino representado el 66.6% y 8 de sexo femenino representando el 33.3 % con una frecuencia de 2:1; en cuanto a la edad de debut de la patología renal está se situó con mayor frecuencia en el grupo de edad comprendido entre los 4 y los 6 años con 17 pacientes en este grupo representando el 70.8% del total; mientras que la edad actual de dichos pacientes se encontraba entre los 12 y 15 años, como edad promedio junto con un tiempo de evolución de la enfermedad de 8 años+/-2; con respecto al peso y la talla la mayor parte de los pacientes se encontraba en un rango adecuado según los percentiles de peso y talla al inicio de su enfermedad con 15 y 13 pacientes en cada grupo tanto de peso como de talla representando el 62.5% y el 54.1% respectivamente. (Gráfico 1)

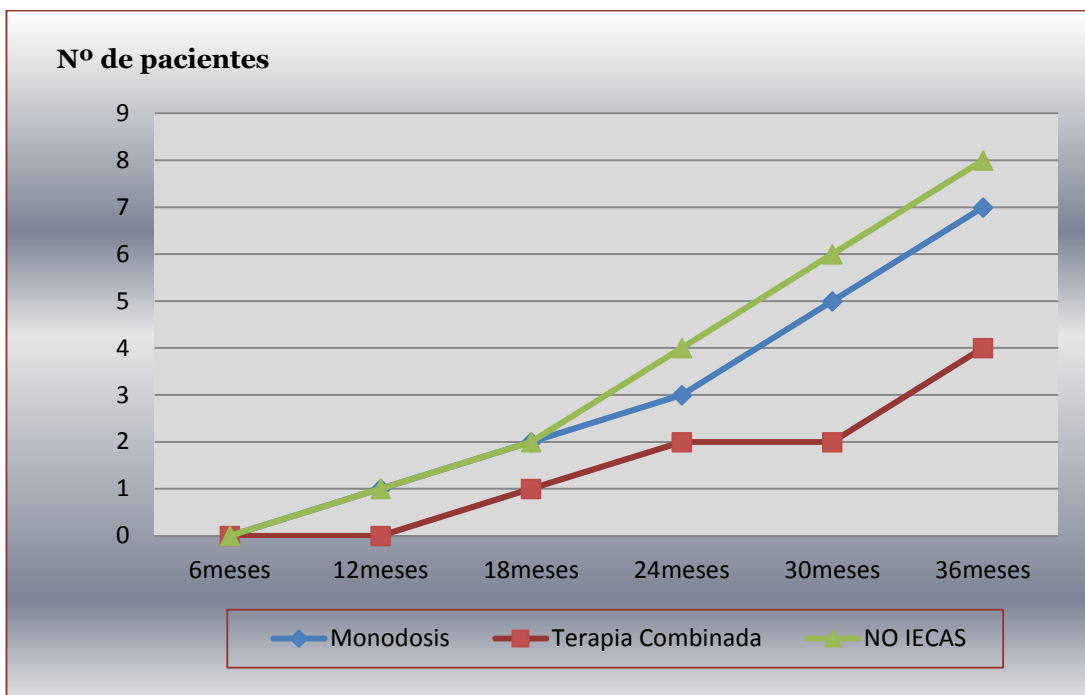
Gráfico 1. Distribución de las principales características basales de los pacientes



Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes
Elaborado por: Investigador

En cuanto a la función renal: se obtuvo como valor de creatinina un promedio de 0.9mg/dl (+/-0,4); un valor de úrea de 16.2 mg/dl (+/-2) y un filtrado glomerular promedio de 92.8ml/ min por 1.73m² (+/-11.3); valores séricos de potasio 3.2 como promedio +/-1.3 y de albúmina 2.8 +/- 1.4; durante el tiempo de seguimiento únicamente 3 (12.5%) pacientes presentaron acidosis metabólica que se corrigió con la administración de bicarbonato por fórmula; con respecto a la causa de IRC el mayor número de pacientes 15/24 reportó riñones pequeños en la ecografía representando el 62.5% del total seguido por igual número de pacientes tanto con patología glomerular o tubular así como nefropatía cicatrizal secundaria a reflujo vesicoureteral (5/24- 16.6%); en cuanto a la progresión a enfermedad renal a los 36 meses del seguimiento el menor número de pacientes que alcanzó este endpoint (duplicación de los valores de úrea y creatinina, utilización de terapia de reemplazo como es diálisis en cualquiera de sus modalidades, Hiperkalemia severa, acidosis refractaria y otros datos de ERC) estuvo representado por el grupo que tomó terapia combinada con 5/13 pacientes en este grupo representando el 20% vs 7/11 pacientes en el grupo que tomo monodosis representando el 29.1% del total de ese grupo y 8/12 del grupo de pacientes que recibieron otros fármacos antihipertensivos que no incluían enalapril al inicio de su enfermedad, es decir el grupo B. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Proporción de pacientes que progresaron a Enfermedad Renal Crónica según cada pauta de tratamiento



Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes
Elaborado por: Investigador

Mientras que el valor promedio de proteinuria medida a través de cuantificación en orina de 24 horas fue de 74.2mg/m²/hora (+/-44.3), los valores de presión arterial sistólica se encontraron por arriba del percentil 95 con valores entre 120-130mmhg con 13 pacientes en este grupo representando el 54.1% y de presión arterial diastólica entre 80-90mmHg con 11 pacientes que representaron el 45.8% ; en cuanto a los niveles séricos de potasio se mantuvieron normales sin embargo en 8 pacientes se elevaron sin que lleguen a niveles que produzcan alteraciones en el ritmo cardíaco con un valor promedio de 3.2mmol/L (+/-1.3) , con respecto a los valores de albúmina sérica estos se encontraban en un promedio de 2.8(+/-1.4); estos valores basales del grupo A se comparan con el Grupo B con la finalidad de demostrar que se trata de pacientes con similares características lo que hace posible comparar más adelante la efectividad como antiproteinúrico de cada pauta de tratamiento . (Tabla 1).

Tabla 1: Características basales de la muestra. Grupo A / Grupo B

CARACTERÍSTICAS	GRUPO A (Enalapril 0.2mg/kg/día) n=24 (%)	GRUPO B (Otros antihipertensivos) n=12 (%)
Edad de debut de la enfermedad renal*		
< 5 años	6 (25)	0 (0)
5-8 años	17 (70.8)	9 (75)
> 8 años	1 (4.1)	4 (33.3)
Edad actual*		
<10 años	3 (12.5)	1 (8.3)
10-15 años	14 (58.3)	9 (75)
>15 años	7 (29.1)	2 (16.6)
Sexo* (M/F)	16/8 (66.6 – 33.3)	9/3 (75 – 25)
Peso*		
Bajo Peso	2 (37.5)	1 (8.3)
Peso adecuado	15 (62.5)	11 (91.6)
Sobrepeso	0 (0)	0 (0)
Talla Adecuada para la edad * (Si/ No)	13/11 (54.1-45.8)	10/2 (83.3 – 16.6)
Causa de ERC*		
Glomerular/ Tubular	4 (16.6)	7 (58.3)
Poliquistosis Renal	1 (4.1)	0 (0)
Riñones Pequeños	15 (62.5)	5 (41.6)
Cicatrizal por RVU	4 (16.6)	0 (0)
Función Renal**		
Úrea Sérica (mg/dl)	16.2(2)	14.2(5.3)
Creatinina Sérica (mg/dl)	0.9 (0.4)	1.6(0.5)
Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m ²)	92.8(11.3)	85.5(6.5)
Acidosis (si/no)	3/21(12.5/87.5)	4/8(33.3/66.6)
Progresión precoz a IRC(36m)*		
Monodosis	7(19.4)	0(0)
Terapia Combinada	5(13.8)	0(0)
Terapia sin IECA		8(22.2)
Bioquímicos**		
Potasio (mmol/L)	3.2(1.3)	3.5(1.1)
Albúmina (g/dl)	2.8(1.4)	2.4(1.2)
Presión Arterial*		
Sistólica 120-130 (mmHg)	13(54.5)	11(91.6)
Diastólica 80-90 (mmHg)	11(45.8)	10(83.3)
Nº de Antihipertensivos administrados	1-2	1-3
Proteinuria**		
Tiras reactivas*		
(<1000mg/dl/>1000mg/dl)	15/9(62.5/37.5)	11/1(91.6/8.3)
PT al azar (mg/dl)	64,2(26.3)	89(13.1)
Proteínas en orina de 24 h	74,2(44.3)	76.4(34.6)

Los valores fuera del paréntesis corresponden a n = número de pacientes

*El valor expresado entre paréntesis corresponde al porcentaje

**El valor entre paréntesis corresponde a la desviación standard de la media y el valor por fuera corresponde al promedio- ERC (Enfermedad Renal Crónica)- PT (Proteínas)

Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes

Elaborado por: Investigador

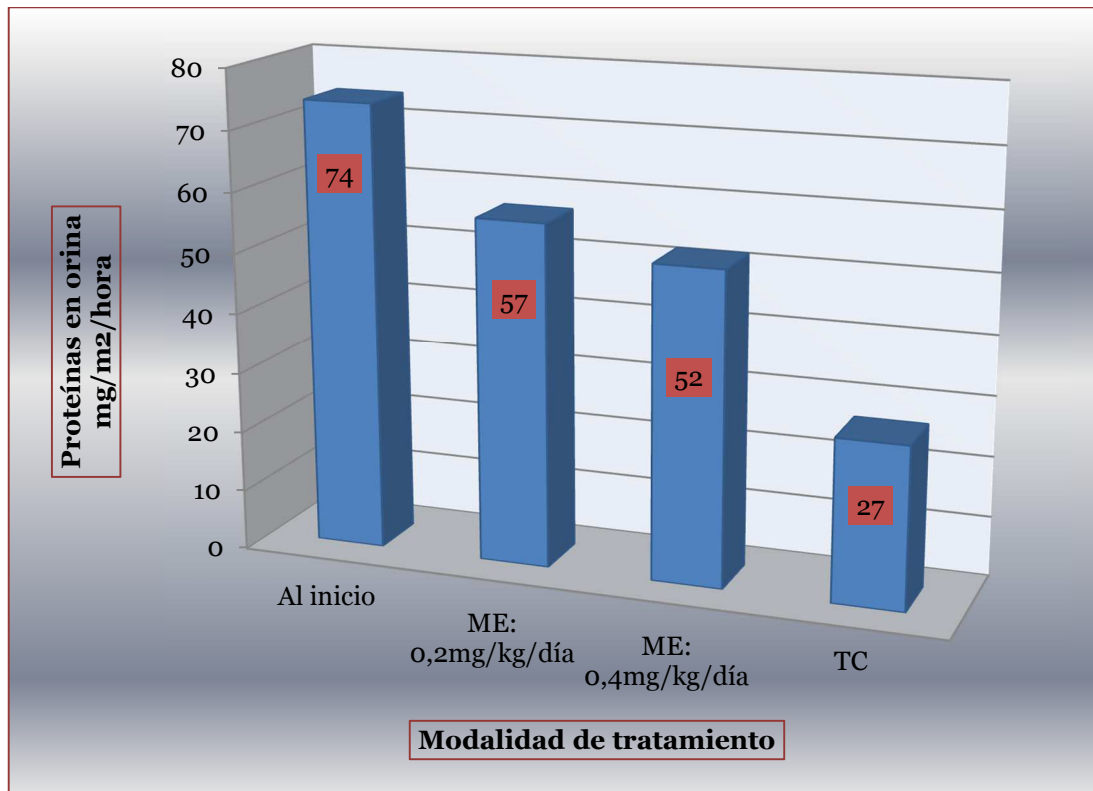
Al realizar las comparaciones de las variables dependientes como fueron la proteinuria, la presión arterial y el filtrado glomerular, cuyo valor dependía de la dosis de enalapril que se administró así como del momento del estudio en el que se realizó la medición de la variable ya sea a los 6 o 12 meses.

Con respecto a los valores de proteínas en orina, se observó que luego de 6 meses de seguimiento de los 24 pacientes que recibieron enalapril a 0.2mg/kg/día (Grupo A) 22 (91.6%) de ellos presentaron una disminución de sus valores de proteinuria con una media de 57mg/m²/hora (+/-36.5), sin embargo esta disminución no fue significativa observándose una $p < 0.08$; posteriormente estos 24 pacientes fueron asignados a 2 diferentes modalidades de tratamiento: 11 pacientes recibieron una dosis de enalapril al doble de la del inicio 0.4mg/kg/día, mientras que 13 de ellos se manejaron con enalapril a igual dosis de 0.2mg/kg/día y se agregó otro antihipertensivo que en su mayor parte fueron antagonista de los receptores de angiotensina (losartán 0.5-0.7mg/kg/día) o antagonistas de los canales de calcio (amlodipino 2.5-5mg/kg/día) 9 /4 pacientes respectivamente, luego de 12 meses de seguimiento se observó que todos los pacientes en ambas modalidades de tratamiento consiguieron la disminución de la proteinuria, sin embargo fue mayor en el caso de la utilización de terapia combinada, obteniéndose una media del valor de proteínas en orina de 24 horas en 52mg/m²/hora (+/-31) y 27mg/m²/hora(+/-10) respectivamente para cada modalidad, observaciones que evidencian significancia estadística con una $p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente, esto en comparación con el valor basal de proteínas al inicio del estudio; mientras que al comparar entre si las dos modalidades de tratamiento, o monoterapia o terapia combinada, hubo mayor disminución de la proteinuria con la segunda opción y fue significativa estadísticamente con una $p < 0.05$.

Por otro lado en los 12 pacientes que no recibieron enalapril dentro de la pauta de tratamiento antihipertensivo (Grupo B), se obtuvieron valores basales de proteinuria, previo al tratamiento, de 76.4mg/m²/hora (+/-34.6), al cabo de los 12 meses de tratamiento se realizó la primera medición obteniéndose la disminución de la proteinuria en 4 pacientes en relación a sus valores basales con una media de 56.3(+/-35.7) con una $p < 0.12$ estadísticamente no significativa. (Gráfico 3).

Posteriormente con el fin de demostrar efectividad del enalapril para actuar disminuyendo el evento adverso, en este caso la proteinuria, se analizan 2 grupos: por un lado los 11 pacientes que durante todo el estudio sólo tomaron enalapril ya sea a dosis de 0.2mg/kg/día hasta 0.4mg/kg/día y por otro lado los 12 pacientes que no incluyeron en su terapia antihipertensiva ningún IECA; en el primer caso sólo 1 paciente (se tomó el que menos redujo el valor de proteínas en orina) de 11 no redujo la proteinuria significativamente, mientras que en el segundo caso 4 pacientes de los 12 no lo hicieron, lo que nos lleva a estructurar una tabla de 2x2 donde se obtuvo una OR 0.05 (IC 95%-0.02-0.15) con una $p < 0.05$ del grupo A con respecto al grupo B.

Gráfico 3. Evolución de la proteinuria en relación a las diferentes modalidades de tratamiento



*ME: Monodosis enalapril
TC: Terapia Combinada

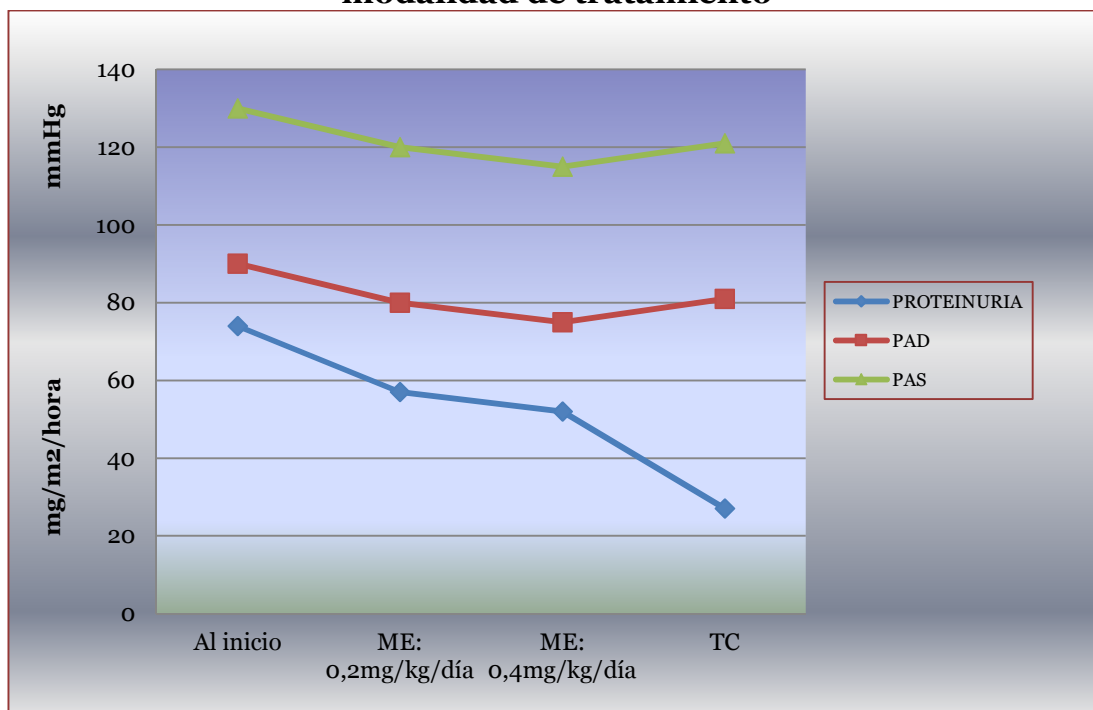
Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes
Elaborado por: Investigador

En relación a la presión arterial tanto sistólica como diastólica se observó que disminuyó con las tres modalidades de tratamiento y en los dos momentos en los que se midió la variable: a los 6 meses posteriores al tratamiento con enalapril a 0.2mg/kg/día de los 24 pacientes que siguieron esta pauta de tratamiento, se observó que en 13 de ellos disminuyó la presión arterial en +/- 5 mmHg con una $p < 0.05$ con respecto al valor inicial, sin embargo no se ubicaron en el percentil 50 para la edad, lo que motivó a tomar 2 modalidades terapéuticas diferentes y al medir nuevamente la variable a los 12 meses del tratamiento; como resultado tanto los 11 pacientes que duplicaron la dosis de enalapril a 0.4mg/kg/día como los 13 que tomaron terapia combinada presentando un descenso de la presión arterial en +/-7.5 mmHg y 5.6mmHg respectivamente con una $p < 0.05$ y $p < 0.06$ para cada modalidad de tratamiento. Con respecto al grupo B a los 12 meses de tratamiento se obtuvo una reducción de +/-2.4mmHg tanto en la presión sistólica como diastólica con una $p < 0.06$.

La siguiente correlación que se estableció fue entre los valores de proteinuria y de presión arterial sistólica y diastólica, obteniéndose un valor de $r = 0.62$ y $r = 0.71$ con $p < 0.05$ cuando se correlacionaron los valores de ambas variables al inicio previo al tratamiento y después con dosis de enalapril de 0.2mg/kg/día y 0.4mg/kg/día a los 6 meses y a los 12 meses, respectivamente; mientras que para la correlación entre las variables en el

grupo que utilizó terapia combinada obtuvimos una $r=0.40$ $p<0.08$. (Gráfico 4). En el Grupo B se obtuvo una correlación $r=0.20$ con $p<0.12$.

Gráfico 4. Relación entre las variaciones de presión arterial sistólica y diastólica y los valores de proteinuria según cada modalidad de tratamiento



*ME: Monodosis enalapril

TC: Terapia Combinada

Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes

Elaborado por: Investigador

Con respecto a los valores del filtrado glomerular en ninguna de las tres modalidades de tratamiento y en ninguna de las 2 medidas en el tiempo, es decir, a los 6 o 12 meses del estudio presentó variaciones significativas, con valores promedio de $98.2 (+/-10.1)$, $100.2(+/-8.3)$ y $99.1(+/-9.1)$ con una $p<0.07$, $p<0.06$ y $p<0.10$, respectivamente en comparación con el valor inicial antes de cualquier tratamiento; de la misma forma no se presentaron variaciones significativas en cuanto a los valores de úrea, creatinina, potasio sérico ni albúmina sérica. (Tabla 2)

Los efectos adversos observados fueron los siguientes: a los 6 meses de tratamiento con enalapril a dosis de 0.2mg/kg/día solo 1 paciente presentó angioedema de los 24 que recibieron el tratamiento, a los 12 meses de tratamiento de los 11 pacientes a los que se les duplicó la dosis 5 experimentaron eventos de hipotensión arterial, además 3 de ellos presentaron valores elevados de potasio pero que no se asociaron a alteraciones del ritmo cardíaco, y de los 13 pacientes que estuvieron con terapia combinada 2 presentaron tos y angioedema y 1 un evento de hipotensión.

Tabla 2: Distribución de los valores de laboratorio según modalidad de tratamiento

TRATAMIENTO	PROTEINURIA (mg/m ² /h)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	CR (mg/dl)	FG ml/min/1,73m ²	k (mmol/L)	Albúmina (g/dl)
Al inicio							
Promedio	74	90	120	0,9	92,8	3,2	2,8
DS	(44,3)	(10)	(10)	(0,4)	(11,3)	(1,3)	(1,4)
ME: 0,2mg/kg/día							
Promedio	57	85	115	85	98,2	3,4	3,1
DS	(36,5)	(5)	(5)	(5)	(10,1)	(0,9)	(1,4)
SE	p<0,08	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS	NS	NS
ME: 0,4mg/kg/día							
Promedio	52	82,5	112,5	85	100,2	3,2	3,9
DS	(31)	(7,5)	(7,5)	(5)	(8,3)	(1,8)	(0,4)
SE	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS	NS	NS
TC							
Promedio	27	84,4	114	85	99,1	3,0	2,8
DS	(10)	(5,6)	(5,6)	(5)	(9,1)	(1,2)	(0,3)
SE	p<0,01	p<0,06	p<0,06	p<0,05	NS	NS	NS

*ME: Monodosis enalapril - TC: Terapia Combinada

Ds: Desviación standard - SE: significancia estadística

PAD: Presión arterial diastólica- PAS: Presión arterial sistólica

Fuente: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos de los pacientes.

Elaborado por: Investigador

15. DISCUSIÓN

La presencia de proteinuria es considerada un marcador de diversas enfermedades renales y se asocia particularmente a un pronóstico desfavorable, debido a que el paso anormal de una mayor cantidad de proteínas a través del glomérulo produce una injuria renal que en muchas ocasiones es irreversible (18). En lo anteriormente dicho radica la relevancia de la publicación hace varios años del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), en el cual se demuestra la importancia del control de la proteinuria en la evolución de la Enfermedad Renal Crónica convirtiéndose así en uno de los objetivos del tratamiento de dicha patología, debido a que la presencia de proteínas en orina en un rango mayor del considerado fisiológico juega un papel crucial como marcador de la evolución de la función renal en esos pacientes(19).

Basándonos en dichas observaciones y en publicaciones científicas anteriores como el estudio COOPERATE donde se demuestra el efecto antiproteinúrico adicional de fármacos que anteriormente tenían como objetivo final único el disminuir los niveles de presión arterial tales como son ; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA'S) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II(ARAII) (20), se desarrolló el presente estudio demostrando el efecto antiproteinúrico del enalapril partiendo de pacientes que en la actualidad constan en los expedientes clínicos físicos y electrónicos del HFYB con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica , el motivo de haber elegido estos pacientes se basa en las sugerencias documentadas en las guías KDIGO 2012(Kidney Disease Improving Global Outcomes), las cuales indican que en el caso de los pacientes pediátricos es de esperarse que la alteración del filtrado glomerular se produzca ya en estadios avanzados de la enfermedad renal pues es más frecuente que dichos pacientes debuten con manifestaciones clínicas o de laboratorio , que orienten hacia una etiología renal glomerular o tubular, tales como; alteración en el sedimento urinario, proteinuria, hematuria, hipertensión arterial , las mismas que si persisten en tiempo e intensidad se convertirían en factores de riesgo para injuria renal irreversible que finalmente se manifestaría con la duplicación de los valores séricos de azoados y con la necesidad de alguna terapéutica sustitutiva, es ahí donde radica la importancia de encontrar medidas terapéuticas que puedan frenar dichos factores predisponentes al fracaso renal. (21)

Durante los 8 años de seguimiento retrospectivo en el que se desarrolló la presente investigación reunimos los expedientes de 36 pacientes que dividimos en 2 cohortes según se encuentren expuestos o no al efecto antiproteinúrico del IECA (Grupo A Y B , respectivamente); pacientes que se encuentran encasillados con el diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica, la mayor parte se trata de población adolescente (aproximadamente 15 años actualmente) que debutaron al inicio de su enfermedad con clínica de afectación renal en la edad escolar entre los 5 y 6 años, con predominio en el sexo masculino , siendo la hipertensión arterial tanto sistólica como diastólica junto con la proteinuria los signos clínicos tempranos más frecuentes , cuya etiología en la mayor parte de los casos es explicada por el hallazgo ecográfico de riñones pequeños seguida de afectación glomerular o tubular y en igual proporción de la nefropatía cicatrizal secundaria a reflujo

vesicoureteral (RVU) ; características similares a las encontradas en los 11 pacientes estudiados por Liern y colaboradores ; donde los pacientes estudiados también fueron adolescentes, en este caso normotensos pero en quienes se evidenció proteinuria cuya etiología se le atribuyó a la nefropatía cicatrizal secundaria a RVU. La importancia de conocer la etiología radica en la relación que se produce entre esta y el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, riesgo actualmente documentado como lineamiento para clasificar a la ERC.

Clasificación por estadios según las guías KDIGO 2012, donde tanto las glomerulopatías así como la enfermedad renal poliquística como causa de nefropatía representan un bajo riesgo pero si se acompañan de proteinuria pasan a representar un riesgo moderado (22).

En cuanto al método utilizado para cuantificar el rango de proteínas en orina en el estudio se eligió uno de los más fidedignos según las recomendaciones de la KDIGO que es la cuantificación en orina en 24 horas o de una muestra al azar previa toma con tira reactiva que evidencie más de dos cruces, pues dichas guías señalan que en los niños hay que conocer ciertas consideraciones especiales acerca de la proteinuria, que incluyen ; primero el hecho de que la excreción de proteínas en orina varía según sexo/edad/pubertad/índice de masa corporal, segundo que el origen de la misma puede ser tubular o glomerular y que la cuantificación de proteínas totales en 24 horas es lo indicado en vez de la albuminuria porque los niños no poseen proteinuria selectiva y hay trazas de las mismas que pueden no ser detectables si medimos sólo albuminuria, por último que el índice proteína/creatinina es el método más fidedigno pues al ser recolectada la muestra en la mañana evita la confusión con proteinuria ortostática o transitoria que se ve influenciada por el estado de hidratación del paciente y el grado de actividad. (23)

La mayoría de nuestros pacientes presentaron un rango moderado de proteinuria previo al tratamiento, característica que se asemeja a la muestra de varios estudios consultados. Al realizar la primera medición de la variable a los 6 meses posteriores a la instauración del tratamiento con enalapril en monodosis a 0.2mg/kg/día se obtuvo una disminución de la proteinuria que clínicamente y por datos de laboratorio fue importante y que benefició a el 91.6% de los pacientes, pero estadísticamente no alcanzó el nivel de significancia requerido. A partir de ese momento del estudio a 11 pacientes le duplican la dosis del fármaco y a los 13 restantes instauran terapia combinada que incluía enalapril a dosis iniciales junto con otro antihipertensivo que en su mayor parte fue un ARAII y en menor proporción un bloqueante de los canales de calcio , pasando así a la siguiente fase del estudio, donde se realiza una segunda medición de los valores de proteínas en orina , a los 12 meses posteriores al tratamiento, obteniéndose una reducción estadísticamente significativa de la proteinuria en ambos casos en comparación con la terapéutica inicial pero con mayor significancia en el grupo que tomó terapia combinada, de la misma forma se compararon los valores de proteinuria tanto de la dosis duplicada como de la terapia combinada obteniéndose que la terapia combinada fue nuevamente la que mayor significancia estadística presentó, resultados observados ya por Liern M. y colaboradores en su estudio acerca del efecto de enalapril+ losartán en pacientes pediátricos normotensos con proteinuria (24).

Hallazgos respaldados científicamente en el hecho ya conocido que la angiotensina II contribuye a la pérdida protéica en la orina al modificar tanto el tamaño como la selectividad del poro del capilar glomerular y promover una mayor adhesión de moléculas endoteliales (disfunción endotelial) con generación de citoquinas con actividad prooxidativa, de manera que el enalapril al inhibir la síntesis de angiotensina II bloquearía los efectos antes mencionados así como también aumentaría la concentración de bradiquinina y producción de prostaglandinas lo que ocasionaría un mayor flujo sanguíneo renal y una disminución de la concentración protéica en el capilar glomerular, lo que explica su acción antiproteinúrica útil como tratamiento renoprotector(25,26) , en el caso de la terapia combinada la reducción significativa probablemente se explique porque la mayor parte de los fármacos que se utilizaron junto con el enalapril a dosis bajas fueron bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) tipo losartán y en pocos casos calcio antagonistas tipo amlodipino, y está documentado por Kunz- Friedrich y Wolbers que el efecto antiproteinúrico de los ARA II es similar al de los IECA'S y superior al de los calcio antagonistas (27) debido a un doble bloqueo de la angiotensina y a un efecto antiproteinúrico independiente del descenso de la presión arterial explicado porque los receptores de angiotensina II se localizan primariamente en la circulación glomerular aferente entonces al bloquearlos se produciría un aumento de la perfusión glomérulo-tubular. Dichos autores hablan de que este efecto anteriormente descrito podría ser temporal y dosis dependiente , es así que Liébana y colaboradores, introducen el hecho del posible beneficio de la utilización de dosis supramáximas de cada uno de los fármacos mencionados, exponiendo que mientras las dosis bajas o adecuadas para conseguir disminuir la presión arterial y además disminuir la proteinuria no consiguen más que un bloqueo parcial del sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA) el paciente se vería beneficiado por un bloqueo más prolongado al duplicar o llevar al máximo las dosis terapéuticas de los IECA'S y los ARA II; otros estudios como el ROAD o el ARANDA que usan dosis elevadas de IECA'S y ARA II pero como monoterapia respectivamente, consiguieron un efecto antiproteinúrico mayor tanto en magnitud como en duración , en sentido directamente proporcional al aumento de la dosis , lo que apoya los hallazgos de Liébana del mayor beneficio con dosis más altas(28).

En nuestro estudio la disminución significativa que ocurrió en el grupo que dobló la dosis y el grupo de terapia combinada podría explicarse tanto por el hecho de una mayor acción dosis dependiente, así como por una combinación con ARA II ocasionando un doble bloqueo, así como por un mayor tiempo de exposición a las propiedades de un fármaco con efectos antiproteinúricos ya conocidos, pues hay que recordar que esta segunda cuantificación se realiza a los 12 meses teniendo un paciente que ya ha acumulado efectos farmacológicos del IECA. Otro beneficio adicional de la doble terapia es el hecho de que pueden utilizarse dosis más bajas del IECA y conseguir los mismos efectos antihipertensivos y antiproteinúricos pero disminuyendo la ocurrencia de eventos adversos asociados en su mayor parte a los pacientes que duplicaron la dosis del IECA, que en orden de frecuencia encabeza la lista la hipotensión atribuida al fármaco junto con el aumento de los niveles de potasio mismos que se elevaron del valor normal pero que no sobrepasaron los niveles necesarios para que se produzcan alteraciones del ritmo cardíaco, eventos ya observados por PanKa J Hari y colaboradores(29).

En cuanto al control de los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica se observó un descenso con las tres modalidades de tratamiento, tanto a los 6 meses como a los 12 meses posteriores a la instauración del mismo, sin embargo con la terapia combinada este descenso no fue estadísticamente significativo en comparación con los valores basales previo al tratamiento y con los valores de los pacientes que tomaron enalapril. Mientras que al relacionar los valores de presión arterial sistólicos y diastólicos se encontró una correlación lineal directamente proporcional al descenso de la proteinuria, sin embargo en el grupo que recibió terapia combinada la correlación se produjo en menor grado sin significación estadística, lo que nos indica que la relación no es lineal entre estas dos variables, además hay que recordar que el mayor beneficio antihipertensivo lo brindó el IECA a dosis altas pero a costa de mayor efectos secundarios, mientras que la terapia combinada tuvo efecto antihipertensivo clínico mas no estadísticamente significativo pero demostró un gran efecto antiproteinúrico frente a cualquier otra modalidad, aparentemente por el efecto del doble bloqueo , con el beneficio de aprovechar más el efecto terapéutico con menos efectos secundarios, por lo que si bien es cierto la acción farmacológica hipotensora parece contribuir a una menor pérdida urinaria de proteínas, posiblemente la inhibición de la angiotensina resulte un factor terapéutico decisivo independiente del control de la presión arterial, conjetura que necesita mayor evidencia científica que la avale, y aunque ya se ha dicho que si bien es cierto un coeficiente de correlación con una r entre 0.20 y 0.40 representa una correlación baja no significa que no la hay lo único que indica es que probablemente no es de tipo lineal, lo que hace elucubrar que podrían existir valores intrínsecos tanto del medicamento como del paciente que parecen influir en la acción farmacológica (30).

Lo anteriormente descrito motivó a la búsqueda de la efectividad de los IECA'S en disminuir la proteinuria en contraste con otro grupo de antihipertensivos diferentes a un IECA tratando de esta manera de valorar su efecto antiproteinúrico aislado sin que tenga relación con su influencia sobre la presión arterial o su acción sinérgica con otro fármaco ya que el objetivo de nuestro estudio es demostrar efecto del enalapril mas no de la terapia combinada. Encontrándose como resultado un riesgo disminuido de presentar el evento adverso que en este caso, fue la proteinuria, para el grupo de pacientes que incluyeron en su terapia antihipertensiva un IECA en comparación con aquellos que no lo hicieron obteniéndose un OR o razón de probabilidades de 0.05 (IC95%-0.02-0.25) con una $p < 0.05$, lo que indica una probabilidad de ocurrencia del evento de interés de < 0.05 en el caso de los pacientes que toman enalapril a diferentes dosis por un tiempo determinado por lo tanto esta medida del efecto del tratamiento fue favorable para el grupo A de tratamiento, es decir, aquellos que fueron manejados con enalapril a dosis de 0.2-0.4mg/kg/día. Resultados claramente publicados en la literatura consultada donde se demuestra el efecto antiproteinúrico beneficioso a altas dosis o dosis supramáximas del IECA con independencia del efecto sobre la presión arterial, ejerciendo de esta manera una influencia positiva sobre la función renal. (28,31)

Hay que acotar que se observó que si bien es cierto los pacientes que necesitaron terapia combinada (13/24) tenían como características comunes que iniciaron con valores basales de proteinuria en rango severo con valores más altos que el grupo que requirió doblar la dosis del fármaco y además al medirse la variable a los 12 meses tuvieron mayor tiempo de exposición a los efectos del fármaco, por lo tanto esta disminución significativa de la proteinuria puede catalogarse como tiempo dependiente, además de doble bloqueo dependiente y que es aplicable esta pauta terapéutica a pacientes con proteinuria severa, de igual forma aplicaría en el caso de los pacientes en los que se usaron dosis mayores del fármaco, pues tuvieron mayor tiempo de exposición. A diferencia del control de presión arterial que a pesar de que se consiguió con las 3 modalidades de tratamiento, no fue significativo en el caso de la terapia combinada, pues esos pacientes tenían un valor basal de presión arterial por debajo del valor en comparación con los demás pacientes por lo tanto la reducción fue similar para fines prácticos, a pesar del valor de p.

Dentro de las observaciones del estudio llama la atención que a pesar de que los valores de azoados se encontraban algo por encima de los valores límites del laboratorio de referencia, se observaron 2 características al final del estudio; la primera que no habían duplicado su valor y la segunda que el filtrado glomerular se encontraba conservado, lo que nos habla de una afectación parcial de la función renal, pues si bien es cierto existe hipertensión arterial y proteinuria de moderada a severa en estos pacientes, la afectación del filtrado glomerular aún no se produce, pues nos encontramos en el debut de la enfermedad, lo que nos lleva a pensar que la presencia de deterioro del filtrado glomerular es un factor predictor que indica progresión rápida de la enfermedad renal a estadios más avanzados o que revistan mayor gravedad, hallazgos ya documentados por Liern y colaboradores, además otra característica del estudio que podría explicar este evento es el tiempo de seguimiento que se le realizó a nuestros pacientes, pues la mayoría de estudios mencionados en la bibliografía hacen seguimientos de mayor duración permitiendo de esta manera observar otros eventos y es de importancia comentar que en el estudio COOPERATE por ejemplo, luego de un seguimiento de 36 meses sólo el 15% de los pacientes (n=67/336) y en una de las ramas de tratamiento alcanzó el endpoint como se denominó a 2 características principales: que los pacientes dupliquen sus valores de azoados o que necesiten terapia sustitutiva, claro está que eran pacientes adultos pero que compartían características basales con nuestro estudio. Con respecto a esta observación las guías Kdigo 2012 exponen que en los pacientes pediátricos es poco frecuente encontrar un filtrado glomerular por debajo de 60ml/min/1.73m² a no ser que se acompañen de otras alteraciones urinarias o séricas y que se encuentren ya en un estadio avanzado o dichas alteraciones predicen la evolución desfavorable de la nefropatía (31, 32). De manera que en el presente estudio, se realizó una valoración a los 36 meses en busca de la presencia o ausencia del denominado endpoint encontrándose que el grupo que lo presentó en menor medida fueron los pacientes con terapia combinada (5/24), es decir, que esa disminución significativa de la proteinuria y control clínico de la presión arterial hacen que esta terapia produzca un enlentecimiento de la progresión

a ERC, sin embargo en los niños ese progreso ya de por si es lento, por lo que no dista mucho la diferencia entre las 3 modalidades de tratamiento.

Al existir un considerable número de publicaciones con respecto a fármacos como los IECA'S, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la Angiotensina II, confiriéndole un efecto antiproteinúrico y renoprotector, de modo que su uso como tratamiento de primera línea en todas las situaciones en las que existe un riesgo renal o un patología renal establecida es recomendado por todas las guías de práctica clínica, claro está que estas recomendaciones también son aplicables en el manejo pediátrico, al ser el fármaco de elección en los casos de pacientes con hipertensión arterial de diferente etiología. (33)

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue su dirección retrospectiva para la recolección de los datos, pues lamentablemente como en todos los estudios de este tipo, por falta de datos clínicos y de laboratorio que no se registraron en el pasado, no se pudo incluir a más pacientes en el estudio para aumentar el tamaño muestra eliminando sesgos por tamaño muestral , aunque otros estudios que constan en la bibliografía trabajan con una muestra de menor tamaño; mientras que otra limitación con la que nos encontramos fue que la mayoría de los estudios se basan en poblaciones adultas, pero eso fue otro de los puntos que nos motivó a desarrollar la presente investigación.

El doble beneficio que aportan los IECA'S, de actuar sobre el control de la presión arterial y adicionalmente disminuir la proteinuria, dos de los factores de riesgo modificables más importantes para progresión a deterioro de la función renal, tornó importante el análisis de nuestra investigación, más aún porque los resultados que obtuvimos comprobaron nuestra hipótesis, pudiendo transpolar nuestros hallazgos a la población pediátrica atendida en los diferentes niveles de atención en salud , para la que nos formamos académicamente, además estos hallazgos podrían utilizarse como bases del sustento científico que merecen la creación de los protocolos de actuación clínica, dejando abierta la posibilidad de realizar futuras investigaciones probablemente en dirección prospectiva que puedan demostrar nuevas hipótesis que avalen nuestra actuación clínica, por el bien de nuestros pequeños pacientes.

16. CONCLUSIONES

Una variedad de evidencia científica avala la fuerte correlación existente entre el grado de proteinuria y la pérdida progresiva de la función renal, por lo que actualmente se la considera como el factor predisponente más potente de progresión a ERC, cobrando mayor relevancia por el hecho documentado de que su presencia junto con un deficiente control de la presión arterial aumenta el riesgo deletéreo sobre la función renal.

El objetivo general de nuestro estudio fue determinar la existencia de un efecto antiproteinúrico adicional del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina utilizado como antihipertensivo en pacientes pediátricos con enfermedad renal, recogiendo las modificaciones en los niveles de proteinuria y presión arterial registrados en los expedientes clínicos de dichos pacientes, luego de someterlos al régimen terapéutico propuesto en el pasado por los profesionales médicos que estuvieron a cargo de ellos.

Basándonos en nuestras observaciones podemos concluir que el enalapril brindó un beneficio adicional como fármaco antiproteinúrico además de su efecto antihipertensivo, pero que ese beneficio depende de dos factores principalmente: dosis y tiempo de exposición al fármaco; así un incremento progresivo en la dosis del enalapril hasta inclusive duplicar su valor a 0.4mg/kg/día nos lleva a aprovechar mejor ese beneficio antiproteinúrico, pero con el riesgo de mayor incidencia de eventos adversos por lo que hay que seleccionar adecuadamente a los pacientes, y en cuanto al tiempo se recomienda como mínimo 12 meses de tratamiento para poder obtener un beneficio estadísticamente significativo; sin dejar a un lado el gran beneficio del doble bloqueo del SRAA con la terapia combinada obteniendo una mayor reducción de la proteinuria y a costa de menos efectos adversos, sin olvidar lo importante de la respuesta individual que posee cada paciente.

En cuanto a la efectividad del enalapril para disminuir la proteinuria frente a una pauta terapéutica que no incluya el enalapril, obtuvimos una menor probabilidad de ocurrencia del evento adverso, en este caso la proteinuria, para el grupo cuya pauta antihipertensiva incluyó un IECA frente al grupo que no lo hizo con una OR 0.05 que demostró significancia estadística con $p < 0.05$, por lo tanto se demostró que es menor la probabilidad de proteinuria en el grupo que tomó enalapril, confiriéndole la propiedad de ser renoprotector.

En cuanto al efecto sobre la presión arterial, si bien es cierto, las tres modalidades de tratamiento y en las 2 mediciones en el tiempo sean a los 6 o a los 12 meses, se produjo una reducción de los valores de presión arterial tanto sistólico como diastólico, sin embargo, en el grupo al que se le duplicó la dosis del enalapril hasta 0.4mg/kg/día y en la medición a los 12 meses de tratamiento, tuvo mayor significancia estadística, por lo tanto este efecto también fue dosis dependiente y tiempo dependiente, a mayor exposición de los efectos del fármaco mejor acción.

Al correlacionar los niveles de presión arterial con los niveles de proteínas en orina en las tres pautas de tratamiento obtuvimos una relación lineal directamente proporcional, sin embargo en el caso de la terapia combinada lo fue en menor medida y sin significación estadística, de manera que podemos concluir que el IECA por sí sólo con independencia del control de la presión arterial podría poseer un efecto antiproteinúrico por mecanismos propios del fármaco, sin embargo necesitaríamos una mayor evidencia científica que avale esta conjetura.

En cuanto a la variación en los valores del filtrado glomerular, estos se mantuvieron estacionarios y sólo en 3 pacientes variaron sin que represente significancia estadística, a pesar de que al inicio los valores estuvieron alterados, pero no alcanzaron a duplicarse, lo que nos lleva a concluir que a corto plazo (6 meses y 12 meses) el filtrado glomerular en rangos normales no descarta una patología renal en el futuro, y que la elevación de azoados séricos aunque no estén duplicados ya nos habla de una injuria renal en estadios tempranos más aún cuando se encuentran factores de riesgo renales tales como hipertensión y proteinuria en los pacientes.

Aunque los resultados del estudio son alentadores y comprueban la hipótesis planteada de que el IECA utilizado en monodosis o en combinación provee un efecto antiproteinúrico adicional en estos pacientes que debutaron con hipertensión arterial y proteinuria durante la historia natural de su enfermedad renal, se necesita mayor producción de evidencia científica capaz de sustentar estos hallazgos, probablemente estudios con mayor número de pacientes, prospectivos en el tiempo, pero sobretodo como ya lo dijo Severo Ochoa: "En principio la investigación necesita más cabezas que medios", con lo que nos invita a evolucionar y a no limitarnos sino más bien a despertar la curiosidad en el quehacer científico, por el bienestar de nuestros pequeños pacientes.

17. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación en pediatría siempre ha estado rodeada más que de preguntas clínicas de restricciones éticas, especialmente si hablamos de efectos terapéuticos o adversos de algún fármaco, representando muchas veces un reto para el clínico pediátrico que se enfrenta a la realidad de tener la necesidad de usar medicamentos cuya indicación se basa en la fisiopatología de la enfermedad y que la base científica del uso de los mismos se encuentra en estudios en población adulta, es decir, que su uso tiene un tinte empírico; es este hecho lo que hace necesario una producción más fluida de artículos científicos destinados a valorar las características de los tratamientos farmacológicos aplicados a manera de guía en nuestros pequeños pacientes .

Precisamente es lo que pretende aportar el presente estudio con un diseño de tipo cohortes retrospectivo longitudinal, diseño que evita conflictos éticos o de interés, donde se comprueba la hipótesis propuesta por el investigador respondiendo a la pregunta clínica de que un fármaco recomendado como primera línea de tratamiento antihipertensivo como lo es el IECA en este caso enalapril , que es usado y protocolizado en las guías de actuación clínica , tenga un beneficio adicional actuando sobre un evento que comúnmente acompaña a las nefropatías como lo es la pérdida de proteínas en orina en un rango superior a la normalidad y que de ser controlado precozmente disminuiría la progresión de la enfermedad renal, hallazgos que ; pueden fácilmente extrapolarse como pautas de actuación para la comunidad médica que maneja pacientes pediátricos en todos los niveles de salud pues se realizó con pacientes de un hospital público de especialidades que recibe diariamente pacientes de todas las provincias del país, y que además pretenden despertar el interés de la pequeña comunidad científica que cada institución de atención médica posee , dejando así una base establecida para que surjan nuevas interrogantes que necesitarán la investigación científica como el medio para obtener respuestas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cameron J, S. Proteinuria and Progression in Human Glomerular Diseases. *AJNephrol* [Internet]. 2010 Junio [Citado 15 Sep 2015]; 10(6): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/168199>
2. Williams PS. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/ moderate chronic renal failure. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Enero [Citado 22 Dic 2015]; 67(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/67/1/343>
3. Martín Govantes J, Sánchez Moreno A. Proteinuria: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. 2010 Junio [Citado 15 Sep 2015]; 24(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos>
4. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med*. 2003 Jun; 70(6):535-7, 541-4, 546-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828224>
5. Marín R, Álvarez Navascués R, Fernández Vega F. Bloqueo del sistema renina angiotensina en la enfermedad cardiovascular en 2008. Del estudio ONTARGET a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Agosto [Citado 22 Dic 2014]; 48(8): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=383>
6. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Johannes F. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *American College of Physicians*. 2009 Abril [Citado 22 Dic 2014]; 48(4): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=738514>
7. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid- España. 2008 Agosto [Citado 22 Dic 2014]; 32(8): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://previous.revistanefrologia.com/revistas/P1-E285/P1-E285-S2725-A5713.pdf>
8. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert IA, Hunsicker LG. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Inter Med*. 2005; 123: 754-762.

9. D'Achiardi Rey R., Vargas J.G., Echeverri J.E., Moreno M., Quiroz G. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Revista Facultad de Medicina Universidad de Bogotá Colombia. Rev Med [Internet]. 2011 Diciembre [Citado 22 Dic 2014]; 19 (2): 226-231. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v19n2/v19n2a09>
10. Mezzano S A, Claudio Aros E. Nefritis Lúpica: Progresión No Inmunológica y Estrategias de Renoprotección. Unidad de Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Revista de Reumatología. 2009; 22(2):52-60.
11. Gorostidi M, Marín R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. Revista de Nefrología. 2010 Junio [Citado 22 Dic 2014]; 42 (6): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E237/P7-E237-S141-A3106.pdf>
12. Fernández Juárez G. ¿Se puede optimizar el bloqueo del sistema renina angiotensina en las nefropatías proteinúricas? Unidad Nefrología. Fundación Hospital Alcorcón. Revista de Nefrología. 2010 Abril [Citado 22 Dic 2014]; 28(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E24/P1-E24-S270-A383.pdf>
13. Ortiz B, Marrón A, Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. Unidad de Diálisis. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Revista de Nefrología. 2002 Mayo [Citado 22 Dic 2014]; 22(5): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-el-destino-los-podocitos-las-nefropatias-proteinuricas-X0211699502015296>
14. Díaz Domínguez M E, Fernández Lucas M, Gomis Couto A, Ruiz Roso G, Teruel J C, Quereda C. Efectos de la suspensión de IECA y ARAII en enfermedad crónica avanzada. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Revista de Nefrología. 2012 Marzo [Citado 22 Marzo 2015]; 32 (3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11422>
15. Ahmed AK, Kamarth NS, El Kossi M, ElNahas AM. The impact of stopping inhibitors of the rennin-angiotensin system in patients with advance chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2010 Diciembre [Citado 17 Dic 2015]; 25(12): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820248>
16. Gordillo Paniagua G, A Exeni R, De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. Tercera edición. Barcelona, España: Elsevier, 2009.

17. Saieh Andonie C. Hipertensión Arterial en niños y adolescentes. En: Repetto H. A., Gordillo Paniagua G., editores. Nefrología Pediátrica. Barcelona, España: Elsevier; 2009. P.513- 538.
18. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart J. [Internet]. 2004 Abril [Citado 17 Dic 2015]; 148: [aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(04\)00146-2/abstract](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(04)00146-2/abstract)
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med [Internet]. 2008 Junio [Citado 17 Dic 2015]; 358: [aprox. 12 p.]. [Citado el 01/01/2016]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/citedby/10.1056/NEJM>
20. Soto Álvarez J. Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. Revista en atención primaria. [Internet]. 2005 Marzo [Citado 17 Dic 2015]; 35 (3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria>
21. Vargas Bayona G, Gatselblondo Amaya R. Proteinuria en niños. Revista Colombiana de Pediatría. 2012; 39 (4): 21-28. . [Citado el 14/10/2012]. Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/revistasmedicas/pediatria>
22. Kdigo. org [Internet]. Brucella- Bélgica: kidney disease improving global outcomes, Inc.; c2012-14 [Citado el 14 Septiembre 2014]. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines
23. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin – II receptor blocker and angiotensin – converting – enzyme inhibitor in non – diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. The Lancet [Internet]. 2003 Enero [Citado 17 Dic 2015]; 356: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.thelancet.com>
24. Liern M., Dieguez S M, De Reyes V, Vallejos G, Canepa C. Efecto antiproteinúrico del uso aditivo de enalapril y losartán en pacientes pediátricos normotensos con proteinuria. Revista de Nefrología. Buenos Aires- Argentina [Internet]. 2004 Junio [Citado 27 Dic 2015]; 24(6): [aprox. 6 p.].
25. Liébana A, Nieto J, Robles N.R. Hipertensión y proteinuria. Estrategias actuales de tratamiento. Revista de Nefrología Sup Ext [Internet]. 2011 Mayo [Citado 17 Dic 2015]; 2 (5): 57-66.

26. Inge HHT K. Enalapril and Losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *JASN* [Internet]. 2003 Febrero [Citado 17 Dic 2015]; 14 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/14/2/425.full>
27. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Enero [Citado 17 Dic 2015]; 148 (1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=738514>
28. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang Wr, Liang M. Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Jun; [Citado 17 Dic 2015]; 18(6): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494885>
29. Pankaj H, Jitender S, Aditi S, Ravinder M, Chandra Shekhar B, Arvind B. Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* [Internet]. 2013 Octubre; [Citado 17 Dic 2015]; 50(10): 923-928 [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s13312-013-0262-2>
30. Meiracker AH. Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hipertensión* [Internet]. 2005 Junio; [Citado 17 Dic 2015]; 25(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/25/1/22.full>
31. Martí Carvajal A, Peña de Martí G, Muñoz Navarro S, Comunián Carrasco G, Martí Peña A. Significado de la razón de posibilidades (Odds ratio). *Gac Méd Caracas* [Internet]. 2006 Enero [citado 2016 Ene 20]; 114(1): 13-16. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036747622006000100002&lng=es.
32. Lozano Maneiro L, Puente García A. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Diabetic Nephropathy. Present Evidences. Madrid-España. *J. Clin. Med* [Internet]. 2015 Noviembre [Citado 17 Dic 2015]; 4(11), 1908-1937 [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/11/1908>
33. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP et col. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Octubre; [Citado 17 Dic 2015]; 82(7):819-26. [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739977>

ANEXOS

Anexo 1. Estadios de Insuficiencia Renal Crónica en relación a la presencia de albuminuria

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2002	
Estadio 1	FG >90 ml/min/1,73 m ²
Estadio 2	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²
Estadio 3	FG 30-60 ml/min/1,73 m ²
Estadio 4	15-30 ml/min/1,73 m ²
Estadio 5	<15 ml/min/1,73 m ²
ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2012	
<i>Estadios según la albuminuria</i>	
Estadio A1	Estadio A2
Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol
>300 mg/g >30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
<i>Estadios según el FG (ml/min/1,73 m²)</i>	
Estadio G1	Normal o elevado
Estadio G2	Levemente disminuido
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido
Estadio G4	Muy disminuido
Estadio G5	Fallo renal
≥90	60-89
45-59	30-44
15-29	<15

!; Riesgo de desarrollo de fallo renal. Verde: bajo riesgo si no hay otros marcadores; Amarillo: riesgo moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto.

Fuente: Asociación Española de Pediatría – Guías KDIGO 2012
 Elaborado por: Investigador

Anexo 2. Relación entre categorías de proteinuria y albuminuria

Measure	Categories		
	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 hours)	<150	150-500	>500
ACR (mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
PCR (mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

Abbreviations: ACR, albumin-to-creatinine ratio; AER, albumin excretion rate; PCR, protein-to-creatinine ratio; PER, protein excretion rate. Albuminuria and proteinuria can be measured using excretion rates in timed urine collections, ratio of concentrations to creatinine concentration in spot urine samples, and using reagent strips in spot urine samples. Relationships among measurement methods within a category are not exact. For example, the relationships between AER and ACR and between PER and PCR are based on the assumption that average creatinine excretion rate is approximately 1.0 g/d or 10 mmol/d. The conversions are rounded for pragmatic reasons. (For an exact conversion from mg/g of creatinine to mg/mmol of creatinine, multiply by 0.113.) Creatinine excretion varies with age, sex, race and diet; therefore the relationship among these categories is approximate only. ACR <10 mg/g (<1 mg/mmol) is considered normal; ACR 10-30 mg/g (1-3 mg/mmol) is considered "high normal." ACR >2200 mg/g (>220 mg/mmol) is considered "nephrotic range." The relationship between urine reagent strip results and other measures depends on urine concentration.

Fuente: Guías Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO)
Elaborado por: Investigador