



*FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
GRADO EN MEDICINA 2020-2021*

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN
ARTERIAL EN PACIENTES CON
ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD
EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN



Autora: Isabel Abalo López

Tutor: Jesús Lucas García

Servicio: Pediatría Hospital General de Castellón

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
1.1. ABSTRACT	5
2. EXTENDED SUMMARY	6
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	12
5. OBJETIVOS	12
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	12
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	13
6. MATERIAL Y MÉTODOS	13
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
6.2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	13
6.3. METODOLOGÍA	14
6.4. VARIABLES	15
6.5. ESTUDIO DEL TAMAÑO MUESTRAL	18
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	19
6.7. CRONOGRAMA.....	19
7. ASPECTOS ÉTICO LEGALES	19
8. RESULTADOS PRELIMINARES	20
8.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	20
8.2. DATOS PERÍODO NEONATAL	21
8.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	23
8.4. FUNCIÓN RENAL	23
8.5. ECOGRAFÍA RENAL	24
8.6. ECOCARDIOGRAMA	25
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
10. DISCUSIÓN	25
10.1. CONCLUSIONES	27
11. AGRADECIMIENTOS	28
12. BIBLIOGRAFÍA	29
13. ANEXOS	34
13.1. TABLAS Y FIGURAS	34
13.2. DOCUMENTOS	39

ABREVIATURAS

Castellano/English

AAP: asociación española de pediatría/american academy of pediatrics.

AHA: asociación americana del corazón/american heart association

AINES: antiinflamatorios no esteroideos/nonsteroidal anti-inflammatory drug

CDR: cuaderno de recogida de datos/data collection worksheet

Cr: creatinina/creatinine

ECV: enfermedad cardiovascular/cardiovascular disease

EMH: enfermedad de membrana hialina/hyaline membrane disease

ERC: enfermedad renal crónica/chronic kidney disease

FC: frecuencia cardíaca/heart rate

FG: filtrado glomerular/glomerular filtration

HTA: hipertensión arterial/arterial hypertension

HVI: hipertrofia ventricular izquierda/left ventricular hypertrophy

IMC: índice de masa corporal/body mass index

IQI: índice intercuartil /interquartile interval

IR: insuficiencia renal/renal insufficiency

IRC: insuficiencia renal crónica/chronic renal insufficiency

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial/ambulatory arterial blood pressure monitoring

MVI: masa del ventrículo izquierdo/left ventricle mass

NP: nutrición parenteral/parenteral nutrition

OMS: organización mundial de la salud/world health organization

PAD: presión arterial diastólica/ diastolic blood pressure

PAM: presión arterial media/mean arterial pressure

PAS: presión arterial sistólica/ systolic blood pressure

PC: perímetro craneal/cranial perimeter

PEG: pequeño para edad gestacional/small for gestational age

RAS: sistema renina-angiotensina/renin-angiotensin system

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino/intrauterine growth restriction

RD: riñón derecho/right kidney

RI: riñón izquierdo/left kidney

RNPT: recién nacido pretérmino/newborn preterm

SG: semana gestacional/gestational age

SNGFR: tasa de filtración glomerular de nefrona única/single nephron glomerular filtration rate

TA: tensión arterial/arterial blood pressure

TAD: tensión arterial diastólica/diastolic blood pressure

TAS: tensión arterial sistólica/systolic blood pressure

TFG: tasa de filtración glomerular/glomerular filtration rate

UCI: unidad de cuidados intensivos/intensive care unit

VM: ventilación mecánica/mechanical ventilation

1. RESUMEN

Introducción: los pacientes prematuros tienen riesgo de desarrollar complicaciones renales a largo plazo. Esto es debido a factores asociados al parto prematuro, que conllevan a un número reducido de nefronas junto a alteraciones histopatológicas.

Objetivos: el objetivo principal es determinar la prevalencia de hipertensión arterial en sujetos con antecedentes de prematuridad mediante monitorización de presión arterial ambulatoria. Como objetivos secundarios incluiremos la prevalencia de enfermedad renal crónica, proteinuria glomerular y tubular, determinación del tamaño renal en función del retraso del crecimiento intrauterino, así como la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en el contexto de hipertensión arterial.

Métodos: estudio observacional transversal descriptivo – analítico realizado en 23 pacientes. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica, registro de monitorización de presión arterial ambulatoria, ecografía renal, ecocardiograma, extracción sanguínea y análisis de orina. Se realizó análisis descriptivo, univariante y multivariante.

Resultados: los resultados preliminares sugieren que la prematuridad asocia un riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Existe diferencia estadísticamente significativa entre el volumen renal de pacientes con y sin retraso del crecimiento intrauterino. Los valores de microalbuminuria se encuentran en rango patológico en un 8,7% de nuestra muestra, y el 10,5% de los pacientes tiene enfermedad renal crónica. No encontramos diferencias significativas en la masa del ventrículo izquierdo entre sujetos normotensos e hipertensos.

Conclusiones: los datos de nuestro estudio preliminar sugieren que los pacientes prematuros tienen riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica e hipertensión arterial en la vida adulta. En vista de los resultados, consideramos que se necesita más investigación para facilitar la prevención temprana.

Palabras clave: prematuridad; hipertensión arterial; enfermedad renal crónica

1.1. ABSTRACT

Introduction: premature patients are at risk of developing long-term renal complications. This is due to factors associated with premature delivery, which lead to a reduced number of nephrons together with histopathological alterations.

Objectives: the main objective is to determine the prevalence of arterial hypertension in subjects with a history of prematurity by means of ambulatory blood pressure monitoring. Secondary objectives include the prevalence of chronic kidney disease, glomerular and tubular proteinuria, determination of renal size as a function of intrauterine growth retardation, as well as the presence of left ventricular hypertrophy in the context of arterial hypertension.

Methods: descriptive-analytical cross-sectional observational study carried out in 23 patients. Data were obtained by reviewing the clinical history, record of ambulatory blood pressure monitoring, renal ultrasound, echocardiogram, blood and urine analysis. Descriptive, univariate and multivariate analysis was performed.

Results: preliminary results suggest that prematurity is associated with a risk of developing arterial hypertension. There is a statistically significant difference between the renal volume of patients with and without intrauterine growth retardation. Microalbuminuria values are in pathological range in 8.7% of our sample, and 10.5% of patients have chronic kidney disease. We found no significant differences in left ventricular mass between normotensive and hypertensive subjects.

Conclusions: data from our preliminary study suggest that patients born prematurely are at risk of developing chronic kidney disease and hypertension in adulthood. In view of the results obtained, we consider that further research is needed to facilitate early prevention.

Keywords: prematurity; arterial hypertension; chronic kidney disease

2. EXTENDED SUMMARY

Introduction

Medical and technological advances result in improved survival for infants born preterm, defined by World Health Organization as being born before 37 weeks of gestation. Prematurity is associated with a risk of developing diseases, including arterial hypertension and altered kidney function later in life.

Nephrogenesis is a continuous developmental process in which most nephrons are developed during the third trimester of gestation. In infants born preterm, organogenesis is interrupted. Consequently, it is very likely that children born preterm have a reduced number of nephrons at birth, with their consequent alterations in the structural development of the kidney.

There are prenatal and postnatal factors associated with preterm delivery that are likely to have an adverse effect on the developing kidney. These include premature exposure to the extrauterine environment, molecular pathological mechanisms involved in reducing the number of nephrons, such as inflammatory cytokines, reactive oxygen species, and antiangiogenic factors, and increased functional demand on the neonatal kidney. All of this leads to an early termination of glomerulogenesis with the formation of abnormal glomeruli. Many of these preterm infants are also exposed to other risk factors during the postnatal stage, such as hypoxia, use of nephrotoxic drugs, acute kidney injury, nephrocalcinosis, and poor extrauterine nutrition.

In conclusion, the histopathological alterations together with the reduced number of nephrons increase the consequences of postnatal kidney lesions, including those that start later in life. Clinical signs can be late or nonspecific, so kidney injury often goes unnoticed. The most common type of target organ damage due to arterial hypertension in children and teenagers is left ventricular hypertrophy.

Objectives

The main objective of the study is to determine the prevalence of hypertension in patients with a history of prematurity through ambulatory blood pressure monitoring. As secondary objectives in the same sample of patients, we also determined the values of microalbuminuria and beta-microglobulin to assess renal function, ultrasound renal size based on the presence

of intrauterine growth restriction, prevalence of chronic kidney disease and left ventricle index based on the presence of arterial hypertension.

Methods

Due to the pandemic provoked by the new Coronavirus 19, we have not been able to reach the sample size predicted for today. Thus, making possible only to perform a preliminary study, anticipating the completion of the full study at the end of 2021.

We performed a descriptive-analytical transversal observational preliminary study between the 1st of November of 2020 and the 31st of May of 2021. The studied population were teenagers above the age of 15 years old who were born premature (<32 weeks) and/or underweight (<1500 gr) that required hospitalization in the Intensive Neonatal Care Unit of Hospital General Universitario de Castellón. Our final sample will have 163 patients, being in the preliminary study 23.

The patients were excluded if they had family history of monogenetic arterial hypertension, acquired renal diseases that could compromise the results of the study, hereditary or congenital renal diseases, if the patients were currently under treatment that could affect the normal renal function or produce arterial hypertension, if the individuals were consuming toxics or, if at the discretion of the researchers, patients present any comorbidity that could compromise the validity of the obtained results.

For the aggregation of the data, a registered monitorization of the ambulatory arterial pressure, renal ultrasound, echocardiogram, blood test, and a urine sample were performed.

Regarding the studied variables, it is important to highlight the ones related to clinical arterial hypertension and the ones registered by ambulatory arterial pressure (arterial pre-hypertension, high blood pressure, daytime high blood pressure, nocturnal high blood pressure, loss of nychthemeral rhythm and heart rate), the variables registered with renal function (urinary microalbuminuria/creatinine ratio, urinary beta-microglobulin/creatinine ratio, glomerular filtration, creatinine, cystatin C, proteinuria and haematuria), the ones related to the echocardiographic study (left ventricular mass indexed by size) and ultimately, the ones related with the renal ultrasound findings (size and volume of both kidneys).

The storage of the data was carried out in a database created with the Microsoft Office Access 2007 software. Data clean-up was carried out through the validation rules of the storage

system Access as well as the validation rules of the statistical program Stata 13. The statistical treatment of qualitative data is carried out with proportions and that of quantitative data with mean and standard deviation or median and interquartile range depending on the type of distribution of the variable. The normality test will be performed with the Shapiro – Wilk test. Univariate analytical treatment is performed with non-parametric test (Mann-Whitney) and multivariate analysis with multiple linear regression.

Conclusions

Our preliminary data coincides with the evidence of previous studies regarding the increasing risk of developing arterial hypertension in preterm infants. Regarding the results obtained through monitorization of ambulatory pressure 21,74% of patients present pre-arterial hypertension, 4,4% of patients suffered of daily hypertension and 17,4% suffered of nocturnal hypertension.

The obtained preliminary data suggest that kidney measurements in preterm infants follow a lineal distribution similar to the normal population. The results of our comparative study between children with and without intrauterine growth restriction shows that there is a significant difference between both groups in relation to their renal volume, with patients of the first group having lower renal volumes, coinciding with the evidence in literature.

In our preliminary study, microalbuminuria values were within the pathologic range in 2 out of the 23 children (8,7%), whereas the beta-microglobulin values were within normal range. The aforementioned structural and functional changes in the kidneys causes patients to present a risk for the development of cardiovascular and renal diseases in the long term. According to our preliminary data, 2 out of 19 children were diagnosed with chronic kidney disease stage II, assuming 10,5% of the sample.

In contrast to literature, our preliminary study shows no major difference in the left ventricular mass obtained through ultrasound between hypertensive and normotensive children.

Is required more research to identify the early biomarkers of risk and possible therapeutic targets to define better patients and risk. Prevention during the first years of life, which constitute the most susceptible period, can reduce the adverse long-term consequences of preterm delivery.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al prematuro como nacido antes de la semana 37 de gestación. El porcentaje de niños nacidos prematuros en países europeos oscila entre 5,2 – 10,4% según los estudios¹; alrededor de 13 millones de bebés nacen prematuros cada año².

El parto prematuro es una de las principales causas de morbilidad neonatal e infantil³. La mayor parte afecta a los recién nacidos muy pretérminos, cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas, y especialmente a los pretérminos extremos, que son los nacidos antes de la semana 28 de gestación. En Europa, alrededor del 75% de todas las muertes neonatales y el 60% de todas las muertes infantiles ocurren en bebés prematuros⁴.

Los avances en medicina y tecnología tienen como resultado una mejora en la supervivencia de estos niños^{5,6}. El número de prematuros que sobreviven, particularmente en aquellos prematuros extremos, ha mejorado mucho desde la década de los 90. Según diferentes estudios, los neonatos nacidos a las 25 semanas de gestación (SG) tienen una probabilidad de supervivencia del 79%^{7,8}.

Aunque la supervivencia de los prematuros ha aumentado significativamente en las últimas décadas, los cambios histopatológicos asociados hacen que exista un riesgo en el desarrollo de deficiencias motoras y cognitivas a largo plazo^{9,10}. Del mismo modo, se ha visto que el parto pretérmino también asocia un riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA), función renal alterada y eventos cardiovasculares en la vida adulta^{8,11-14}.

La nefrogénesis es un proceso de desarrollo continuo en el que la mayoría de las nefronas se forman desde la semana 20 hasta las 34-36 semanas de gestación^{2,11,15}, desarrollándose el 60% del total durante el tercer trimestre^{8,16}. El número de nefronas al nacimiento está muy relacionado con el peso, siendo en los lactantes a término, por lo general, entre 300.000 a un millón^{17,18}.

Una característica del parto extremadamente prematuro es la interrupción de la organogénesis¹⁷. En consecuencia, es muy probable que los recién nacidos pretérmino (RNPT) tengan un número reducido de nefronas al nacer con sus consiguientes alteraciones en el desarrollo estructural del riñón^{11,19}. En diferentes estudios se ha descrito una disminución

del tamaño renal en adultos nacidos prematuros en comparación con los nacidos a término, con recuentos glomerulares marcadamente menores^{11,20}, así como un vínculo entre el bajo peso al nacer y la enfermedad renal crónica (ERC) e HTA, acentuándose estos riesgos cuando se trata de pacientes con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)^{18,21}.

Hay una serie de factores prenatales y posnatales asociados con el parto prematuro que probablemente tengan un efecto adverso sobre el riñón en desarrollo y que pueden explicar la variabilidad de las anomalías glomerulares observadas en el riñón prematuro^{18,19}.

El entorno intrauterino proporciona varios factores de crecimiento tróficos y vasculares, hormonas y células madre esenciales para el crecimiento y desarrollo óptimos del feto. En el caso de un lactante pretérmino extremo, la nefrogénesis finaliza aproximadamente 40 días después del nacimiento², lo que obliga a una exposición prematura al entorno extrauterino, con implicaciones inmediatas a corto y largo plazo¹⁷. Aunque la glomerulogénesis continúa hasta el día 40 de la edad posnatal, nunca alcanza el nivel observado en los recién nacidos a término^{11,18}.

Los mecanismos patológicos moleculares implicados en la reducción del número de nefronas son múltiples. Durante el periodo neonatal, sobre todo en RCIU, existe una mala perfusión prenatal con falta de oxígeno y nutrientes, en particular de proteínas y micronutrientes, en una ventana de tiempo crítico para el desarrollo renal. Las influencias moleculares clave descritas perinatalmente son las citoquinas inflamatorias, las especies reactivas de oxígeno y los factores antiangiogénicos²².

Las especies reactivas de oxígeno se generan inevitablemente debido a la hiperoxia relativa después del parto prematuro, lo que da como resultado una escasez de vasos y una constricción de los mismos debido a la alteración de la vasodilatación mediada por el endotelio al exponerse al oxígeno²³. Esta disminución del diámetro vascular, unido a la rarefacción capilar resultante de la elevación de los factores antiangiogénicos, conllevan al desarrollo de unos glomérulos infravascularizados¹⁷.

Otra de las causas de alteración de la morfogénesis es la mayor demanda funcional del riñón neonatal. El déficit de nefronas aumenta la tasa de filtración glomerular de nefrona única (SNGFR) para satisfacer las demandas excretoras². Esto supone una activación del sistema renina-angiotensina (RAS) para aumentar la tasa de filtración glomerular (TFG), que es un factor clave en la hipertensión, disfunción vascular, rigidez de los vasos y mayor constricción, así como un incremento de la fibrosis intersticial renal¹⁶. Estos cambios hemodinámicos

adaptativos son responsables de la hiperfiltración, la hipertensión glomerular, el agrandamiento glomerular y tubular, la hipertrofia y la lesión renal².

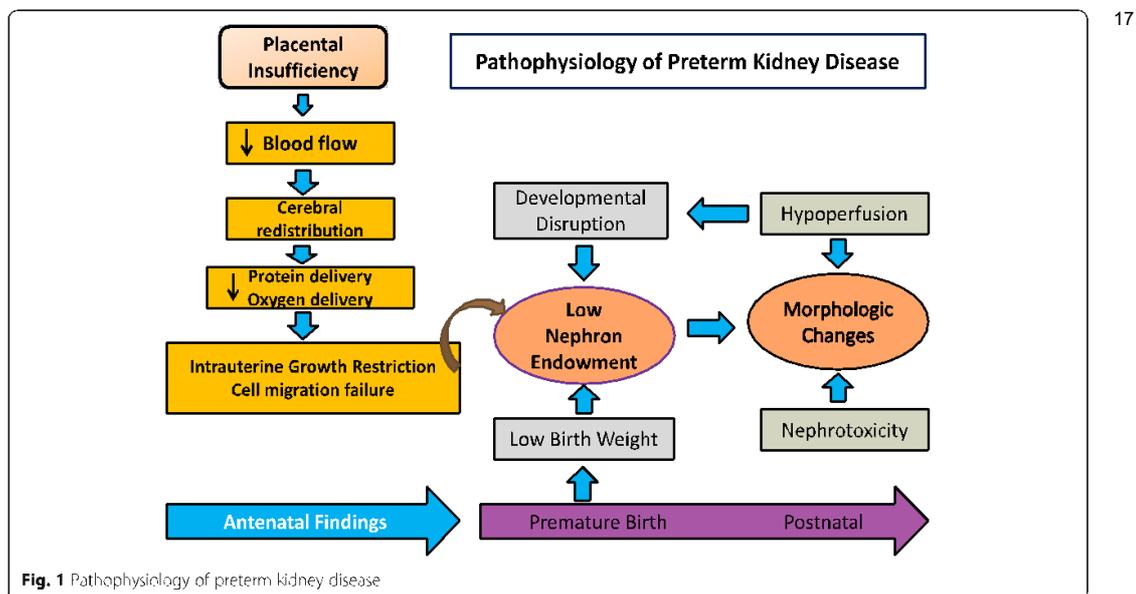


Figura 1. Fisiopatología del riñón prematuro

Esto se ha demostrado con la observación en diferentes estudios de glomérulos quísticos anormales en la corteza externa de los riñones prematuros sometidos a autopsia, llegando a objetivarse hasta un 18% de glomérulos con estas características^{19,24,25}. La localización de estos glomérulos patológicos en la corteza externa sugiere que las anomalías están presentes sólo en los glomérulos que se formaron en el ambiente extrauterino^{24,25}. Los análisis inmunohistoquímicos realizados indicaron que el penacho de estos glomérulos estaba compuesto principalmente por podocitos, lo que sugiere una etapa de desarrollo relativamente inmadura^{7,24}.

Muchos de estos prematuros también están expuestos a otros factores de riesgo asociados con un desarrollo renal postnatal alterado, como el uso de medicamentos nefrotóxicos (antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos), lesión renal aguda, nefrocalcinosis y mala nutrición extrauterina^{11,15,16,19}. (Figura 1 anexos)

En conclusión, el número reducido de nefronas en combinación con las alteraciones histopatológicas descritas suponen un riesgo para el desarrollo de lesiones renales postnatales, pudiendo llegar a desarrollar HTA.^{7,12-15,19,26}. La HTA pediátrica es un problema importante, ya que con frecuencia persiste en la edad adulta y aumenta los riesgos

cardiovasculares¹. Los signos clínicos de lesión renal pueden ser tardíos e inespecíficos, pudieron pasar desapercibida incluso en adultos^{15,17}.

Los tipos más frecuentes de daño de órganos diana debido a la HTA son la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), el engrosamiento de la íntima-media y el daño renal²⁷. En niños y adolescentes, el daño orgánico más común relacionado con la HTA es la HVI, con una prevalencia informada del 14% al 42%²⁸. La masa del ventrículo izquierdo (MVI) de los niños con HTA es mayor que la de los niños con PA normal²⁹.

Tanto la medición de la PA en consulta como la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas tienen una relación directa con la MVI/HVI²⁷. El examen ecocardiográfico es una de las modalidades de imagen más utilizadas, y ha aportado conocimientos sobre la fisiopatología y las implicaciones clínicas en pacientes con hipertensión²⁸.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La prematuridad, cada vez más prevalente, conlleva un riesgo de morbilidad, siendo las lesiones más evidentes y estudiadas las pulmonares o cerebrales. La afectación renal, al ser de desarrollo tardío e indolente, está infradiagnosticada.

Además, las investigaciones hechas hasta la fecha se centran en las complicaciones a corto plazo, por lo que casi no existen estudios realizados a tan largo plazo. Con la realización de este proyecto de investigación queremos averiguar la prevalencia de patología renal e hipertensión arterial a largo plazo en una cohorte de pacientes adolescentes y adultos.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de hipertensión arterial en sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 g) mediante monitorización de presión arterial ambulatoria.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la prevalencia de microalbuminuria/beta-microglobulina en sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr).
2. Determinar el tamaño renal ecográfico en sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr) en función de la presencia de retraso del crecimiento intrauterino.
3. Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica en sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr).
4. Determinar el índice del ventrículo izquierdo en sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr) en función de la presencia de hipertensión arterial.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio:

Estudio observacional transversal descriptivo – analítico.

Periodo de estudio:

1 de noviembre de 2020 – 31 de diciembre de 2021.

6.2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Población de referencia:

La población de referencia del estudio serán sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr).

Población elegible:

Sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr) que han precisado ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Universitario de Castellón.

Criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 15 años con antecedentes de prematuridad (<32SG) y/o peso al nacimiento (<1500 gr).
- Que han requerido ingreso hospitalario en unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Universitario de Castellón.
- Se requiere la firma del consentimiento informado por el paciente adulto mayor de edad o por parte de madre/padre/tutor en caso de menores de edad y consentimiento de asentimiento por parte del paciente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes familiares de hipertensión arterial de causa monogénica.
- Pacientes con enfermedades renales adquiridas que podría comprometer la validez de los resultados.
- Pacientes diagnosticados de enfermedades renales congénitas o hereditarias.
- Pacientes en tratamiento con fármacos que puedan afectar la función renal o que puedan producir hipertensión arterial.
- Pacientes con consumo de tóxicos.
- Pacientes que, a criterio de los investigadores, presentan alguna comorbilidad que puede comprometer, por sus características, la validez de los resultados obtenidos.

6.3. METODOLOGÍA

El primer paso será la identificación de los pacientes elegible tras codificar el diagnóstico de **PREMATURIDAD < 32 SEMANAS** en las bases de datos del Hospital General de Castellón. Tras la obtención del listado de pacientes elegibles se contactará vía telefónica y/o vía por correo para detallar las características del estudio mediante una Hojas de Información (Documento 1 anexos) y solicitar su participación.

Una vez hayan aceptado participar en el estudio, se les citará para resolver dudas y, después de evaluar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se procederá a la firma del Consentimiento Informado por parte del padre, madre, tutor legal (Documento 2 anexos), o por parte del propio paciente en caso de que sea mayor de edad (Documento 3 anexos) y, en caso de que no lo sea, el Consentimiento Informado del paciente pediátrico (Documento 4 anexos) y de Asentimiento en el menor maduro (Documento 5 anexos).

Posteriormente se proporcionará una cita para el registro de monitorización de presión arterial ambulatoria, ecografía renal para medición del tamaño renal, ecocardiograma, así como una extracción sanguínea y recogida de una muestra de orina.

El registro de monitorización de presión arterial se realizará con el dispositivo Space Labs con manguitos de presión arterial específicos para la edad del paciente. La monitorización de la presión arterial se registrará con el software SpaceLabs Healthcare. El análisis del registro de presión arterial será efectuado por personal investigador del estudio.

El estudio ecocardiográfico se realizará con el ecógrafo Affiniti 50 por personal investigador del estudio.

Las muestras de sangre y orina se procesarán en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital General Universitario de Castellón bajo la normativa europea de estándares de calidad ISO.

Al finalizar el estudio de cada paciente, se evaluará los resultados y se les citará para proporcionar un informe detallado de su situación clínica.

6.4. VARIABLES

6.4.1. VARIABLES CLÍNICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

- Sexo
- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Perímetro cefálico
- Talla
- Antecedentes clínicos durante su ingreso en la sala de hospitalización neonatal: antecedentes de enfermedad de membrana hialina (EMH), insuficiencia renal (IR), nefrocalcinosis, sepsis, consumo de fármacos, alimentación.

6.4.2. VARIABLES RESULTADO:

A) Variables relacionadas con hipertensión arterial clínica:

ADOLESCENTES:

Según las tablas de Task Force³⁰:

- **Prehipertensión:** PA clínica P90-P95 para sexo, edad y talla

- **Hipertensión arterial (HTA):** presión sanguínea anormalmente alta según los valores de referencia de tensión arterial del “*Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*”.
 - HTA Estadio I: Valor entre el P95 – P95 + 12 mmHg
 - HTA Estadio II: Valor > P95 + 12 mmHg

ADULTOS:

Según las Guías Europeas³¹:

- **Prehipertensión:** PAS: 130-139, PAD: 85-89
- **Hipertensión arterial (HTA):**
 - HTA Estadio I: PAS: 140-159, PAD: 90-99
 - HTA Estadio II: PAS: 160-179, PAD: 100-109
 - HTA Estadio III: PAS ≥ 180, PAD ≥ 110

B) Variables relacionadas con registro de monitorización de presión arterial ambulatoria:

ADOLESCENTES:

Según la Guía de Hipertensión de la Academia Americana de Pediatría (AAP)^{32,33}:

- **Prehipertensión:** PAM < P95 y carga ≥ 25%
- **HTA:** PAM > P95
- **HTA diurna:** PAM > P95
- **HTA nocturna:** PAM > P95
- **Pérdida del ritmo nictemeral:** el ritmo nictemeral está por debajo del 10%, tanto sistólica como diastólica (patrón NonDipper).
- **Frecuencia cardíaca (FC):** número de contracciones del corazón por unidad de tiempo.

ADULTOS:

Según la Asociación Americana del Corazón (AHA)³⁴:

- **HTA:** PAS > 130, PAD > 80
- **HTA diurna:** PAS > 135, PAD > 85
- **HTA nocturna:** PAS > 120, PAD > 70
- **Pérdida del ritmo nictemeral**
- **Frecuencia cardíaca**

C) Variables relacionadas con la función renal:

- **Enfermedad renal crónica (ERC):** según las guías KDIGO de 2012³⁵, para poder diagnosticar ERC, el paciente debe cumplir los siguientes criterios durante un periodo superior a 3 meses:
Filtrado glomerular (FG) disminuido ($FG < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Y/o presencia de marcadores de daño renal (uno o varios):
 - Albuminuria aumentada
 - Anomalías en el sedimento urinario
 - Anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares
 - Anomalías detectadas histológicamente
 - Anomalías estructurales detectadas en pruebas de imagen
 - Historia de trasplante renal
- **Cociente urinario Microalbuminuria/Cr:** pérdida de proteínas en orina $< 300 \text{ mg/día}$. Si la pérdida de proteínas en orina es $> 300 \text{ mg/día}$ hablamos de proteinuria.
- **Cociente urinario Beta-microglobulina/Cr:** normalidad $< 233 \text{ mcg/gr}$.
- **Filtrado glomerular:** mediante la fórmula de Chehade³⁶.
 - $FG_{\text{Chehade}} = 0.42 * (\text{TallaActual} / \text{Cr}) - 0.0004 * ((\text{TallaActual} / \text{Cr})^2) - 14.5 * \text{Cistatina} + 0.69 * \text{Edad} + 21.88$ if Sexo == Masculino
 - $FG_{\text{Chehade}} = 0.42 * (\text{TallaActual} / \text{Cr}) - 0.0004 * ((\text{TallaActual} / \text{Cr})^2) - 14.5 * \text{Cistatina} + 0.69 * \text{Edad} + 18.25$ if Sexo == Femenino
- **Creatinina (Cr):** definida por el método de Jaffe estandarizado.
- **Cistatina C:** una proteína de bajo peso molecular (13,3 kD) que pertenece a la superfamilia de las cistatinas, proteínas inhibitoras de las cisteinoproteasas. Marcador más sensible que la creatinina para valorar el FG.
- **Proteinuria:** presencia de proteínas en la orina. En niños se considera anormal una excreción de proteínas $> 100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $> 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$. Se considera proteinuria en rango nefrótico una proteinuria $> 1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ y siempre es indicativa de enfermedad renal.
- **Hematuria:** Presencia de hematíes en orina en cantidades superiores a la normal.

D) Variables relacionadas con el estudio ecocardiográfico:

- **Masa del ventrículo izquierdo indexada por talla:** masa ventrículo izquierdo para la talla del paciente – P50 de masa ventrículo izquierdo media para talla del paciente/ desviación estándar.

*Web: Parameter z-score: LV mass: <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/lv-mass-z-scores.html>

E) Variables relacionadas con los hallazgos ecográficos renales:

- Tamaño renal longitudinal riñón derecho
- Tamaño espesor riñón derecho
- Tamaño ancho riñón derecho
- Tamaño renal longitudinal riñón izquierdo
- Tamaño espesor riñón izquierdo
- Tamaño ancho riñón izquierdo
- Cálculo del volumen renal³⁷: $V = 0,49 \times L \times W \times AP^*$

**L = longitud renal, W = ancho renal, AP = diámetro anteroposterior renal*

Una información más detallada de las variables recogidas en el estudio se encuentra en el Cuaderno de Variables (Documento 6 anexos).

6.5. ESTUDIO DEL TAMAÑO MUESTRAL

De acuerdo con los datos de la literatura, la prevalencia de hipertensión en pacientes con antecedentes de prematuridad y bajo peso oscila entre un 11% y un 15%.

El tamaño muestral necesario para estimar la prevalencia de hipertensión arterial con un nivel de confianza del 95% y con un error absoluto de un 5% es de 163 pacientes. Pérdida de pacientes: 10%. Tamaño muestral total: 180.

El tamaño muestral necesario para estimar la prevalencia de hipertensión arterial con un nivel de confianza del 90% y con un error absoluto de un 5% es de 115 pacientes. Pérdida de pacientes: 10%. Tamaño muestral total: 127.

Tabla 1. Tamaño muestral

PRECISION OF CI		SAMPLE SIZE		
Relative	Absolute	Confidence level		
(± e/P)	(± e)	90%	95%	99%
41.7%	5%	115	163	281
25%	3%	318	451	779
8.33%	1%	2858	4057	7007

* Cálculo del tamaño muestral con el comando nsize del software estadístico Stata 13.0.

SAMPLE SIZE: Estimation of population proportion.

Supposed Population Proportion = 12%.

Population Size = INFINITE.

NORMAL method.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El almacenamiento de los datos se realiza en una base de datos creada con el software Access de Microsoft Office 2007 (Documento 7 anexos). Dicha base de datos está desprovista de datos de carácter personal. Los pacientes presentan un número identificador que no se corresponde con ningún dato de carácter personal.

La depuración de los datos se llevará a cabo por medio de reglas de validación en el sistema de almacenamiento de Access, así como reglas de validación en el programa estadístico Stata 13.

El tratamiento estadístico de los datos cualitativos se realiza con proporciones y el de los datos cuantitativos con media y desviación estándar o mediana y índice intercuartil (IQI) en función del tipo de distribución de la variable. La prueba de normalidad se realizará con test de Shapiro-Wilk. En tratamiento analítico univariante se realiza con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) y el análisis multivariante con regresión lineal múltiple.

6.7. CRONOGRAMA

Debido a la situación epidemiológica actual con la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 hemos modificado el régimen previsto de visitas, teniendo que ampliar el periodo de reclutamiento y estudio, quedando reflejada su nueva distribución en la Figura 2 en anexos.

7. ASPECTOS ÉTICO LEGALES

Toda la información analizada en el estudio y almacenada en la base de datos está desprovista de datos de carácter personal garantizando el derecho a la privacidad e intimidad de los participantes en el estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (Documento 8 anexos).

El acceso de las historias clínicas de la estudiante subinvestigadora se realizó bajo supervisión del investigador principal y subinvestigadores.

Podrán acceder a los datos, además de los investigadores, el personal del CEIm y las autoridades sanitarias con la finalidad de controlar la calidad de la investigación y siempre bajo el principio de “secreto profesional”.

La investigación se realizó de acuerdo a la Ley 41/2002, (de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica.

El análisis de las muestras biológicas (sangre, orina) se realizó de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4-VII-2007).

Se solicitó por escrito el Consentimiento Informado de los pacientes mayores de edad, representantes legales de los menores y Consentimiento de Asentimiento por parte de los pacientes menores maduros para su autorización de que el material derivado de labor asistencial se utilizará con fines de investigación de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4-VII-2007). Los representantes legales o paciente menor pueden desistir de participar en el estudio en cualquier momento sin que ello repercute en su calidad asistencial.

El estudio fue remitido para su evaluación por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Castellón (Documento 9 anexos).

El investigador principal, en su nombre y en el de todos los subinvestigadores declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el proyecto de investigación. No se solicita financiación para cumplimentación del estudio.

8. RESULTADOS PRELIMINARES

8.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En los resultados preliminares de nuestro estudio fueron incluidos un total de 23 pacientes, 12 de ellos de género masculino (52,17%), con antecedentes de prematuridad. La mediana de edad actual de los pacientes es de 22,7 años (IQI 21,8, 23,7), con un rango entre 20,4 y 24,6 años. El resto de los datos somatométricos actuales se describen en la Tabla 2.

8.2. DATOS PERÍODO NEONATAL

De los 23 pacientes, 5 (21,74%) nacieron con más de 32 SG, 16 (69,57%) entre las semanas 32 y 28, y 2 (8,70%) con menos de 28 SG. 7 de los participantes (30,43%) sufrieron RCIU durante la gestación.

En cuanto a las variables antropométricas, encontramos que la mediana del peso al nacimiento es 1305 g (IQI 995,1395), con un rango entre 760 y 1550 g. La del perímetro cefálico (PC) es de 28,5 cm (IQI 25, 29,5), y la de la talla es 38,75 cm (IQI 35,5, 40).

Respecto a las patologías diagnosticadas durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 2 de los pacientes (8,70%) presentaron sufrimiento perinatal al nacimiento, 10 (43,48%) fueron diagnosticados de enfermedad de membrana hialina (EMH), 15 (65,22%) de sepsis, 5 (21,74%) de encefalopatía y 2 (8,70%) de insuficiencia renal (IR). Ninguno de los pacientes precisó depuración renal.

Los fármacos más utilizados durante la estancia en la UCI fueron los aminoglucósidos, siendo pautados en 19 de los pacientes (82,61%), seguidos de las metilxantinas, administradas a 15 neonatos (65,22%). En tercer lugar, se encuentran los fármacos inotrópicos, administrados a 10 pacientes (43,48%) y, por último, el surfactante pulmonar, siendo utilizado en 7 (30,43%). En 13 de los pacientes (56,52%) se canalizó la arteria umbilical. El resto de los resultados clínico epidemiológicos están descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables descriptivas

VARIABLES	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Rango
DATOS ACTUALES				
Edad (años)	22,7	21,8	23,7	20,4 – 24,6
Peso (kg)	61,15	53,7	71	25,3 – 80
Talla (cm)	164	154	171	134 – 178
IMC (kg/cm ²)	23,7	19,6	24,6	14,1 – 29,06
DATOS PERIODO NEONATAL				
Peso (g)	1305	995	1395	760 - 1550
PC (cm)	28,5	25	29,5	23,5 - 30
Talla (cm)	38,75	35,5	40	30 - 41

	n = 23	%
<i>Datos epidemiológicos</i>		
Sexo (masculino)	12	52,17
RCIU (n=22)	7	30,43
<i>Edad gestacional</i>		
> 32 SG	5	21,74
Entre 32 – 28 SG	16	69,57
< 28 SG	2	8,70
<i>Tipo parto</i>		
Cesárea	18	78,26
Parto natural	5	21,74
<i>Tipo reanimación (n=18)</i>		
Medidas de estimulación	1	5,56
Oxigenoterapia fluyente	8	44,44
Ventilación a presión positiva	2	11,11
Intubación	7	38,89
<i>Patologías UCI neonatal</i>		
Sufrimiento perinatal	2	8,70
EMH	10	43,48
Sepsis	15	65,22
Encefalopatía	5	21,74
IR	2	8,70
<i>Fármacos UCI</i>		
Aminoglucósidos	19	82,61
Metilxantinas	15	65,22
Inotrópicos	10	43,48
Surfactante pulmonar	7	30,43
<i>Técnicas UCI</i>		
Canalización arteria umbilical	13	56,52
VM Invasiva	12	43,48

8.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Con respecto a los datos recogidos mediante MAPA, se observó que 13 pacientes (56,52%) son normotensos, 5 (21,74%) presentan preHTA, 1 (4,35%) HTA diurna y 4 (17,39%) HTA nocturna (Figura 3 anexos).

Tabla 3. Monitorización de presión arterial ambulatoria

Variables	n = 23	%
<i>MAPA</i>		
Normotensos	13	56,52
PreHTA	5	21,74
HTA diurna	1	4,35
HTA nocturna	4	17,39
<i>Dipper</i>		
Patrón NonDipper	7	30,43
Patrón Dipper	16	69,57

8.4. FUNCIÓN RENAL

En la analítica de sangre, la mediana del valor de creatinina (Cr) es 0,77 mg/dL (IQI 0,63, 0,86) y la del valor de cistatina C 0,54 mg/dL (IQI 0,48, 0,71). Referente al FG, la mediana es 100,16 mL/min (IQI 93,49, 105,33). Respecto al análisis urinario, la mediana de los niveles de microalbuminuria es 10 mg/día (IQI 10, 13), con un rango comprendido entre 10 y 74 mg/día, siendo este patológico en 2 de los 23 niños (8,70%). La mediana de proteinuria tubular, medida con beta-microglobulina, es de 52,14 mg/día (IQI 41,49, 74,59). Ninguno de los pacientes presentó proteinuria tubular patológica.

De 19 pacientes, 2 (10,53%) están actualmente diagnosticados de ERC estadio II.

Tabla 4. Función renal

Variables	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Rango
ANALÍTICA DE SANGRE				
Creatinina (mg/dL)	0,77	0,63	0,86	0,52 – 1,09
Cistatina (mg/dL)	0,54	0,48	0,71	0,4 – 1,03
FG (mL/min)	100,16	93,49	105,33	85,06 – 116,77
ANALÍTICA DE ORINA				
Microalbuminuria (mg/día)	10	10	13	10 – 74
Betamicroglobulina (mg/día)	52,14	41,49	74,59	6,23 – 146,42
		n = 19		%
ERC		2		10,53

8.5. ECOGRAFÍA RENAL

En cuanto al tamaño renal, la mediana del tamaño renal longitudinal del riñón derecho (RD) es de 98,9 mm (IQI 94,4, 108), y la mediana del tamaño longitudinal del riñón izquierdo (RI) es de 102 mm (IQI 91,9, 110). Respecto al volumen, la mediana del volumen renal derecho es de 119,5 cm³ (IQI 95,2, 162,9), y la mediana del izquierdo es de 107,6 cm³ (IQI 84,3, 134,4).

Tabla 5. Ecografía renal

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Rango
Tamaño renal longitudinal RD (mm)	98,9	94,4	108	53,3 – 117
Tamaño renal longitudinal RI (mm)	102	91,9	110	82,5 – 120
Volumen RD (cm ³)	119,5	95,2	162,9	13,3 – 244,9
Volumen RI (cm ³)	107,6	84,3	134,4	68,3 – 153,4

Los datos preliminares sugieren que el tamaño renal en los prematuros sigue una distribución similar a la población normal respecto a la talla, existiendo una correlación entre la talla del paciente y la longitud renal (Figura 4 anexos).

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el volumen renal en pacientes nacidos sin RCIU y con RCIU, siendo menor en el segundo grupo (RD p=0,0275, RI p=0,0231). En el

análisis multivariante ajustado por talla la significación se mantiene respecto al volumen renal derecho ($p=0,027$) y se encuentra en el límite de la significación en el izquierdo ($p=0,063$) (Figura 5 Y 6 anexos).

8.6. ECOCARDIOGRAMA

En el cálculo de la MVI indexada por talla se obtiene una mediana de $-0,66$ z-score para normotensos (IQI $-2,02$, $-0,17$) y de $-1,89$ z-score para hipertensos (IQI $-2,07$, $-0,57$), sin existir diferencias significativas entre ambos grupos (Figuras 7 y 8 anexos).

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dado el carácter retrospectivo del estudio y la dificultad actual para acceder a la historia escrita de los pacientes, la calidad de los datos puede comprometer los resultados obtenidos por lo que el estudio puede estar sometido a un sesgo de información.

Debido a la pandemia por el nuevo Coronavirus 19, uno de los factores limitantes de nuestro estudio ha sido que no hemos podido alcanzar el tamaño muestral previsto a fecha de hoy. Esto hace que solo hayamos podido realizar un estudio preliminar, teniendo previsto el final del estudio completo a finales del año 2021.

10. DISCUSIÓN

Debido a los avances en medicina y tecnología el porcentaje de niños nacidos prematuros es cada vez mayor, siendo la prematuridad una de las principales causas de morbilidad neonatal e infantil^{1-3,5,6}. Una de las consecuencias de la prematuridad es la interrupción de la organogénesis¹⁷, con la consiguiente reducción del número de nefronas y del tamaño renal en comparación con los lactantes nacidos a término^{11,19}, debido a los diferentes factores prenatales y postnatales que tienen un efecto adverso sobre el riñón en desarrollo^{18,19}. Esto conlleva a que los pacientes nacidos prematuros tengan riesgo de desarrollar patologías en la edad adulta, entre las que se encuentran HTA y ERC^{9,10}.

Vieux R et al¹³ realizaron un estudio de cohortes con 165 prematuros en edad escolar, en el cual se objetivaron niveles de PAS elevados durante la infancia. Nuestros resultados preliminares concuerdan con la evidencia observada en la literatura respecto al riesgo de desarrollar HTA en pacientes nacidos prematuros. En los datos recogidos mediante MAPA de

nuestra muestra, encontramos que el 21,74% de los pacientes presentan preHTA, el 4,35% HTA diurna y el 17,39% HTA nocturna. Además, el 30,43% presentó patrón NonDipper.

En 2010 Keijzer-Veen et al²⁰ publicaron un estudio donde se objetivó una disminución del tamaño renal mediante ecografía en sujetos de 20 años nacidos prematuros. Los datos preliminares obtenidos en nuestro estudio sugieren que las medidas renales en sujetos nacidos prematuros siguen una distribución lineal, donde a mayor talla mayor tamaño longitudinal y volumen, siendo esta distribución similar a la población normal.

El resultado de nuestro estudio comparativo entre niños sin RCIU y con RCIU demuestra que sí existe una diferencia significativa entre ambos grupos en relación a su volumen renal, teniendo los pacientes del segundo grupo volúmenes renales menores, coincidiendo con la evidencia en la literatura¹⁸.

Las investigaciones hechas hasta la fecha evidencian una disminución progresiva de la función renal conforme avanza la edad de los pacientes. Así se ha demostrado en diferentes estudios como el de Starzec et al¹¹, en el que se realiza un seguimiento comparativo desde los 7 hasta los 11 años en niños nacidos con peso extremadamente bajo al nacer y niños a término. En el mismo se demuestra mediante ecografía renal que los niños del primer grupo tienen un volumen renal significativamente menor que los niños a término. Su función renal también se vio afectada, siendo valorada mediante la medición de cistatina C y la TFG. Cabe destacar que tanto los niveles de cistatina C como la TFG cambiaron durante el período de seguimiento de 4 años, lo que demuestra que existe una tendencia al empeoramiento de la función renal en niños con extremado bajo peso al nacer. Estos datos también se ven reflejados en otros estudios como el de Rodríguez-Soriano et al⁸, donde se demuestra la disminución progresiva de la función renal en niños de edad escolar.

Este deterioro en la función renal se puede objetivar mediante la medición de microalbuminuria y beta-microglobulina en el análisis urinario. En nuestro estudio preliminar, los valores de microalbuminuria estaban en rango patológico en 2 de los 23 niños (8,7%), mientras que los valores de beta-microglobulina estaban dentro del rango de normalidad, no siendo patológicos en ninguno de nuestros pacientes.

Los mencionados cambios estructurales y funcionales en un órgano clave como es el riñón hace que estos pacientes presenten alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y renales a largo plazo^{2,8}. Crump C et al⁷ mostraron en su estudio que los niños nacidos prematuros tienen riesgo elevado de desarrollar ERC desde el nacimiento hasta la edad

adulta. Según nuestros datos preliminares, el 10,5% de nuestra muestra de pacientes está diagnosticado de ERC en estadio II.

El daño más común relacionado con la HTA en niños y adolescentes es la HVI²⁸. Richey PA et al²⁹ demuestran en su estudio un aumento de la masa del ventrículo izquierdo en sujetos entre 7 y 18 años con HTA. En contra de la literatura, en nuestro estudio preliminar no encontramos diferencias significativas en la MVI medida mediante ecografía entre niños normotensos e hipertensos.

Cabe mencionar que en la literatura publicada hasta el momento existen muy pocos estudios a largo plazo acerca de la prevalencia de patología renal en pacientes nacidos prematuros^{8,11}. De ahí que sea interesante la realización de más estudios de investigación para conseguir detectar a los pacientes en riesgo^{1,2} y, así, poder realizar un seguimiento a largo plazo para su control y para poder llevar a cabo acciones preventivas para preservar la función renal a lo largo de su vida.

Es importante destacar el tamaño muestral de nuestro estudio una vez finalizado, ya que, en comparación con los estudios realizados hasta la fecha sobre este tema, dispondremos de un número considerable de pacientes, por lo tanto, nuestros hallazgos, desde el punto de vista de tamaño muestral, adquirirán relevancia en el manejo de la HTA asociada a prematuridad.

Se necesita más investigación para identificar los biomarcadores tempranos de riesgo y las posibles dianas terapéuticas para definir mejor los perfiles de riesgo individuales y facilitar la prevención temprana. La prevención durante los primeros años de vida, los cuales suponen el periodo de desarrollo más susceptible, puede mitigar las consecuencias adversas a largo plazo del parto prematuro².

10.1. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos, consideramos que los pacientes nacidos prematuros con <32SG y/o <1500g presentan riesgo de desarrollar ERC e HTA en la vida adulta.

Las medidas renales de los prematuros de nuestro estudio preliminar siguen una distribución lineal similar a la población normal, existiendo una diferencia significativa entre el volumen renal de niños nacidos sin RCIU y con RCIU, teniendo los del segundo grupo volúmenes renales menores.

Los valores de microalbuminuria se encuentran en rango patológico en un 8,7% de nuestra muestra, mientras que los valores de beta-microglobulina no resultaron patológicos en ninguno de los pacientes. El 10,5% de los pacientes tiene ERC estadio II.

No encontramos diferencias significativas en la masa del ventrículo izquierdo medida mediante ecografía entre niños normotensos e hipertensos en nuestra muestra.

Por todo lo comentado anteriormente, consideramos que se necesita más investigación para definir mejor los perfiles de riesgo individuales y facilitar la prevención temprana, puesto que la prevención durante los primeros años de vida de los nacidos prematuros puede disminuir las consecuencias adversas a largo plazo.

11. AGRADECIMIENTOS

A Jesús, por su paciencia y sus correcciones. A todo el servicio de Pediatría del Hospital General de Castellón, en especial a Mario, por hacerme sentir una más.

A las cinco mujeres de mi vida. A mi madre, por ser la persona más fuerte que conozco y mi ejemplo a seguir; a mi hermana, por darme tantas lecciones de vida; a mi tía Ana, por ser mi segunda madre; a Genu, por enseñarme el significado de la palabra bondad; y a mi abuela, por cuidarme siempre, aunque ya no esté.

A Mahan, por ser mi mayor apoyo durante todos estos años.

A Laura y a Víctor, por demostrarme que la distancia no separa los corazones.

A mis amigos de Galicia y Bulgaria, por estar siempre ahí.

A Clara y a Bea, por ser mi familia de Castellón. A Sergio, por conectar tanto. A David y a Cris, porque seremos amigos para siempre. A Barajas y a Cris Lozano, por no fallar nunca. Y a los Pacos, en especial a Álvaro, gracias por este año.

A todos los que me habéis ayudado durante este largo camino a cumplir mi sueño.

Volvería a repetirlo una y mil veces.

GRACIAS.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Gilarska M, Klimek M, Drozd D, Grudzien A, Kwinta P. Blood pressure profile in the 7th and 11th year of life in children born prematurely. *Iran J Pediatr*. 2016;26(5):e5080. DOI:10.5812/ijp.5080
2. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm birth: Long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):219–26. DOI:10.1038/s12276-020-0373-5
3. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(2):133–42. DOI:10.1097/gco.0000000000000156
4. Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, EUROPERISTAT Report Writing Committee, Alexander S, Barros H, et al. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(9):681–2. DOI:10.1136/jech.2009.087296
5. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(10):1765–76. DOI:https://soi.org/10.1007/s00467-019-04293-9
6. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Jensen ET, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(1):137–44. DOI:https://doi.org/10.1007/s00467-018-4050-z
7. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1346. DOI:10.1136/bmj.l1346
8. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(5):579–84. DOI:10.1007/s0046-005-1828-6

9. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, et al. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA* 2011; 306:1233 – 1240. DOI:10.1001/jama.2011.1331
10. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371:261 – 269. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
11. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(11):2119–26. DOI:10.1007/s00467-016-3413-6
12. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and physical health outcomes. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):305–14. DOI:<https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19108>
13. Vieux R, Gerard M, Roussel A, Sow A, Gatin A, Guillemin F, et al. Kidneys in 5-year-old preterm-born children: a longitudinal cohort monitoring of renal function. *Pediatr Res.* 2017;82(6):979–85. DOI: 10.1038/pr.2017.148
14. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, et al. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):953–60. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04791-1>
15. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RSC, et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1365–74. DOI: 10.1681/ASN.2010121266
16. Chopra S, Saha A. Preterm birth: A risk-factor for chronic kidney disease? *Indian Pediatr.* 2020;57(5):395–6.
17. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4(1):2. DOI:10.1186/s40348-016-0068-0
18. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):311–9. DOI:10.1016/j.semnephrol.2017.05.002.

19. Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. Preterm Birth and the Kidney: Implications for Long-Term Renal Health. *Reprod Sci.* 2011;18(4):322–33. DOI:<https://doi.org/10.1177/1933719111401659>
20. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):499–507. DOI:10.1007/s00467-009-1371-y
21. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, Fallaha C, Girard-Bock C, et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension.* 2018;72(4):918–28. DOI:<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11397>
22. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001;49(4):460–7. DOI:<https://doi.org/10.1203/00006450-200104000-00005>
23. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics.* 2009;124(3):e439–49. DOI:10.1542/peds.2009-0434
24. Sutherland M, Gubhaju L, Stamp L. Preterm birth is associated with accelerated renal maturation and abnormalities in glomerular morphology. *J Develop Origins Health Dis.* 2009;1(S1): S33-S34.
25. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: Effects on nephrogenesis: The preterm kidney. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(3):180–2. DOI:10.1111/nep.12028
26. Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H. Effects of Prenatal Growth Status on Subsequent Childhood Renal Function Related to High Blood Pressure. *J Korean Med Sci.* 2019;34(25):e174. DOI:10.3346/jkms.2019.34.e174
27. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left ventricular hypertrophy in pediatric hypertension: A mini review. *Front Pediatr.* 2017;5:101. DOI:10.3389/fped.2017.00101

28. Lee J-H, Park J-H. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens.* 2015;21(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40885-015-0015-8>
29. Richey PA, Disessa TG, Somes GW, Alpert BS, Jones DP. Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):24–9. DOI: 10.1038/ajh.2009.164
30. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.*2017;140(3):e20171904. DOI:10.1542/peds.2017-3035
31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–2219. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>
32. Macumber I. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A review of recent literature and new guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(12):96. DOI:10.1007/s11906-017-0791-5
33. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002;20(10):1995–2007. DOI: 10.1097/00004872-200210000-00019
34. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research: A scientific statement from the American heart association atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2008;52(3):433–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0791-5>

35. Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, Netto MV de P, Thomé FS, Souza E, et al. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):63–73. DOI: 10.5935/0101-2800.20140012
36. Chehade H, Cachat F, Jannot AS, et al. Combined serum creatinine and cystatin C schwartz formula predicts kidney function better than the combined CKD-EPI formula in children. *Am J Nephrol.* 2013;38:300-306. DOI:10.1159/000354920
37. H, Lieto RP. Sonographic determination of renal volume. *Radiology.* 1983;148(1):311–2. DOI:10.1148/radiology.148.1.6344137
38. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation.* 2008;117(21):2769–75. DOI:<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741157>

13. ANEXOS

13.1. TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo postnatal alterado¹⁹

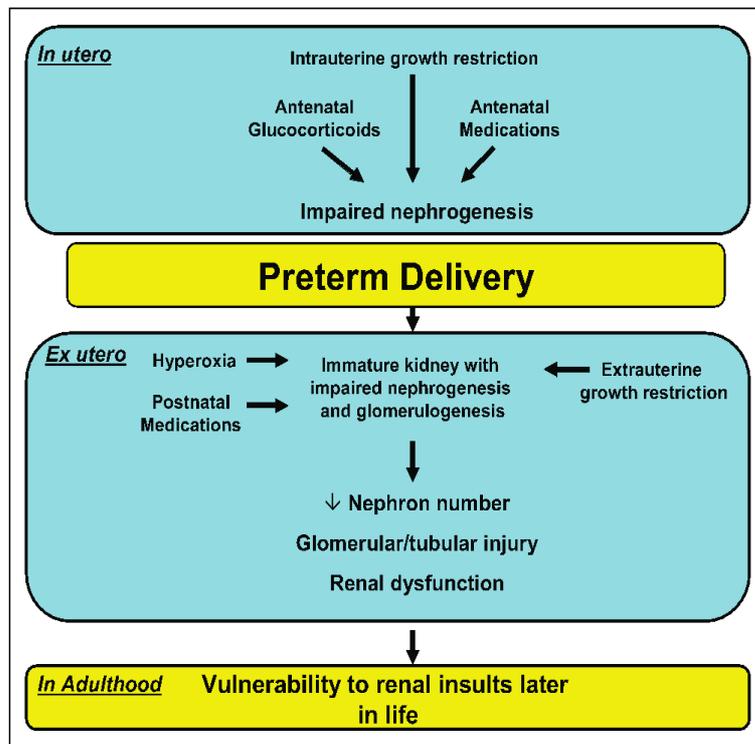


FIGURA 3. DIAGRAMA MAPA

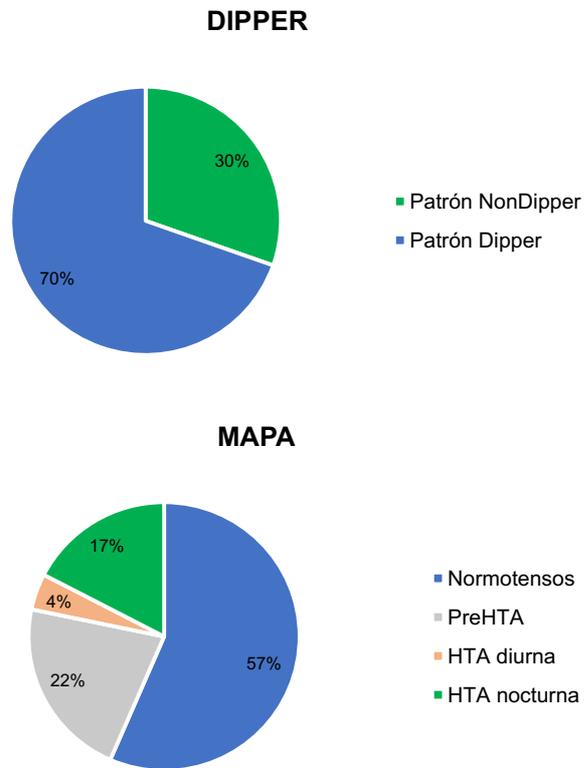


FIGURA 4. CORRELACIÓN TAMAÑO RENAL

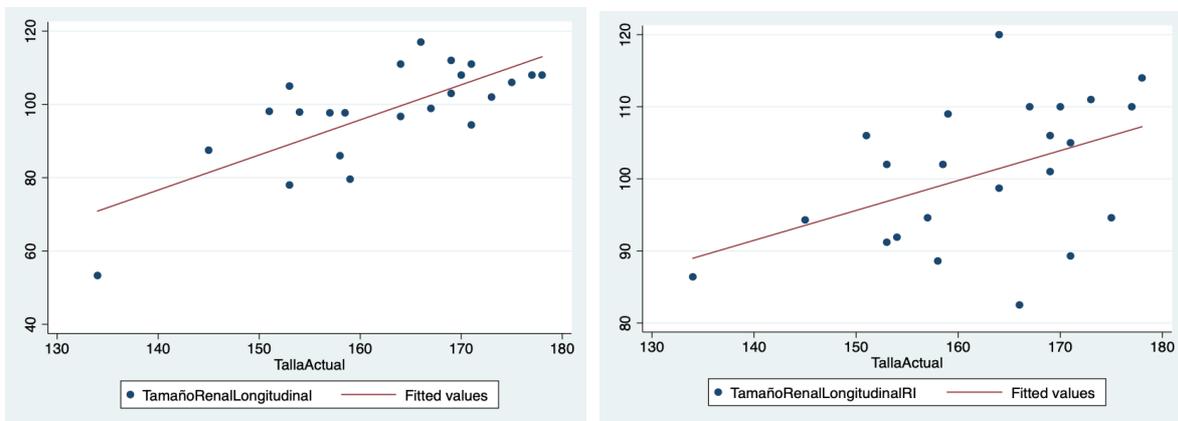


FIGURA 5. TABLA RELACIÓN VOLUMEN RENAL CON RCIU

Variables	Análisis univariante			Análisis multivariante ajustado por talla		
	NO RCIU	n	RCIU	n	p ^a	p ^b
Volumen RD (cm³)	135,1 (IQI 110,9, 165,5)	16	114,6 (IQI 88,2, 118)	7	0,0275	0,027
Volumen RI (cm³)	124,3 (IQI 97,8, 145,6)	16	84,3 (IQI 83,5, 104,3)	7	0,0231	0,063

^a Test empleado: Mann-Whitney
^b Test empleado: Regresión lineal múltiple

FIGURA 6. DIAGRAMA VOLUMEN RENAL NORCIU - RCIU

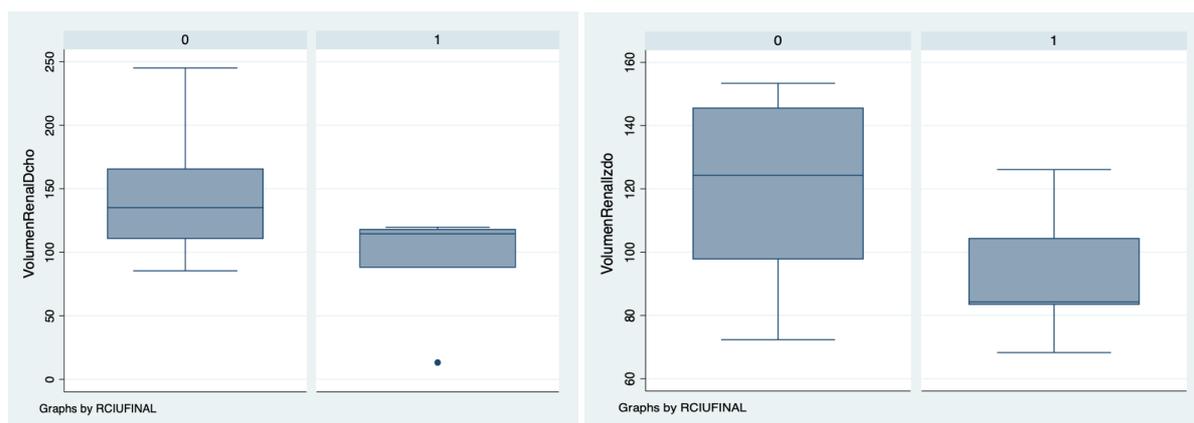
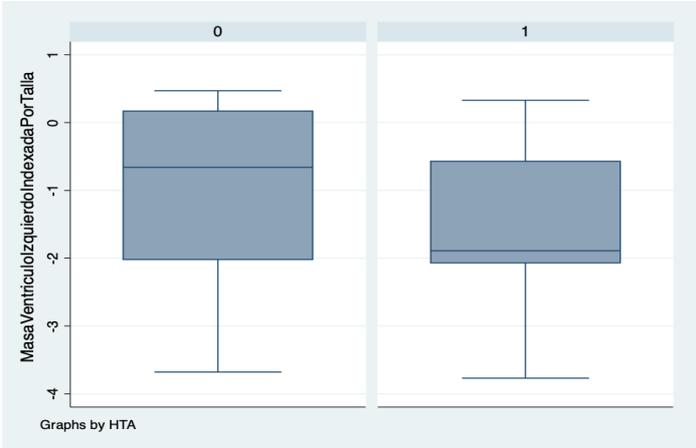


FIGURA 7. TABLA ECOCARDIOGRAMA

Variable	Normotensos	n	HTA	n	p*
MVI indexada por talla (z-score)	-0,66 (IQI -2,02, 0,17)	15	-1,89 (IQI -2,07, -0,57)	5	0,4070

*Test empleado Mann-Whitney

FIGURA 8. DIAGRAMA MASA VI INDEXADA POR TALLA



13.2. DOCUMENTOS

DOCUMENTO 1. HOJAS DE INFORMACIÓN

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES

Protocolo de estudio: versión 1.0. de 09 de octubre de 2020

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón	
CÓDIGO (si lo hubiere)		
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	Versión 1.0	Fecha 09 de octubre de 2020
VERSIÓN DE LA HOJA DE INFORMACIÓN	Versión 1.0	Fecha 09 de octubre de 2020
PROMOTOR	Jesús Lucas García	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Jesús Lucas García	

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted/es para informarle/s sobre un estudio de investigación en el que se invita a su hijo/a a participar.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón de acuerdo a la legislación vigente. Nuestra intención es que usted/es y su hijo/a reciban la información correcta y suficiente para que puedan decidir si aceptan o no participar en este estudio. Para ello lea/n esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Les informamos que se le va a entregar a su hijo/a una hoja de información y de asentimiento, adaptados a su capacidad de entendimiento, que deberá firmar.

Debe/n Ud./s saber que puede/n consultar con las personas que consideren oportuno.

Por aplicación de la normativa de la Comunidad Autónoma Valenciana, Ud. no debe comprometerse ni firmar la hoja de consentimiento informado, hasta no haber transcurrido, al menos, 24 horas desde que haya recibido la información y haya tenido ese tiempo para meditar y solicitar consejo si es su deseo.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Invitamos a su hijo/a a participar en el estudio porque fue un recién nacido prematuro de < 32 semanas de gestación.

Deben saber que su participación en este estudio es voluntaria y que pueden decidir no participar.

Si deciden participar, necesitamos que nos firmen el documento de consentimiento que les presentaremos, tanto Uds. por imperativo legal y ético como su hijo/a por imperativo ético.

También deben saber que, Uds. o su hijo/a, pueden cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de hipertensión arterial y enfermedad renal en pacientes que han sido grandes prematuros nacidos en la provincia de Castellón. Dado los antecedentes de su hijo pensamos que podría ser interesante si aceptaran participar.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se va a llevar a cabo en el Hospital General Universitario de Castellón por la Unidad de Nefrología Infantil y Cardiología Infantil del servicio de Pediatría.

Está previsto incluir en él a 180 pacientes.

El estudio se basa en un registro de presión arterial ambulatoria que consiste en hacer una monitorización durante 24h de la presión arterial en su domicilio con un dispositivo que se llevarán a casa tras su colocación.. Este tipo de estudio tiene mayor capacidad que la toma de tensión arterial en la consulta para detectar tensión arterial elevada. Posteriormente se realizará una analítica de sangre y una analítica de orina para valorar su función renal. Para finalizar el estudio se completará la evaluación con un ecocardiograma realizado por un cardiólogo infantil.

Dado el contexto epidemiológico actual, por la pandemia por el nuevo Coronavirus, los investigadores se comprometen, para minimizar el programa de visitas, realizar todas las pruebas en el plazo de 24h.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

La duración del reclutamiento y estudio será de 4 meses.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en el estudio no le va a suponer ningún riesgo añadido al propio de la asistencia que le vamos a proporcionar salvo los mínimos riesgo inherentes a una extracción sanguínea.

POSIBLES BENEFICIOS

Con la participación del paciente y el análisis de los resultados obtenidos, se realizará un screening de su función renal y la posible detección temprana de hipertensión arterial fundamental para una prevenir complicaciones cardiovasculares en la edad adulta.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Los investigadores se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

El acceso a su información personal de identificación quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), y al Comité de Ética de la Investigación pero siempre manteniendo la

confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El fichero que contendrá estos datos es de titularidad del investigador, quien es responsable de su almacenamiento y custodia durante el tiempo que obliga la legislación en vigor.

Uds. deben saber que pueden ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación y, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro.

Si deciden retirarse del estudio, los datos que ya se hayan recogido no se pueden eliminar para garantizar la validez de la investigación. A partir de ese momento no se recogerá ninguno nuevo.

GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Ustedes no tendrán que pagar por las pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si desean más información ahora o durante la participación de su hijo/a o tiene alguna duda, pónganse en contacto con el Investigador Principal del estudio Jesús Lucas García, del servicio de Pediatría, en el teléfono 964725000 Ext 454605.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PEDIÁTRICO

Protocolo de estudio: versión 1.0. de 09 de octubre de 2020

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PEDIÁTRICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón	
CÓDIGO (si lo hubiere)		
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	Versión 1.0	Fecha 09 de octubre de 2020
VERSIÓN DE LA HOJA DE INFORMACIÓN	Versión 1.0	Fecha 09 de octubre de 2020
PROMOTOR	Jesús Lucas García	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Jesús Lucas García	

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a ti dado que fuiste prematuro al nacer. Estamos haciendo un estudio en el Hospital General de Castellón. El estudio pretende detectar problemas en los riñones o tensión arterial alta en los niños que, como tú, han sido prematuros.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Te invitamos a participar en el estudio porque fuiste un recién nacido prematuro de < 32 semanas de embarazo.

La participación en el estudio es voluntaria y puedes decidir que no quieres participar.

En el caso de que, si que quieras hacerlo, tienes que saber que puedes cambiar tu decisión en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en tu atención sanitaria.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se va a llevar a cabo en el Hospital General Universitario de Castellón por la Unidad de Nefrología Infantil y Cardiología Infantil del servicio de Pediatría.

El estudio se basa en medir tu presión arterial mediante un dispositivo que se colocará en consulta y con el que te irás a casa durante un día entero. Al día siguiente vendrás a consulta a quitártelo y posteriormente analizaremos el resultado obtenido. También te haremos una analítica de sangre y una de orina, y un ecocardiograma para ver el estado de tu corazón.

Todas estas pruebas se llevarán a cabo en el plazo de 24 horas.

Los riesgos son los inherentes a una asistencia clínica normal con extracción sanguínea.

POSIBLES BENEFICIOS

Con tu participación en el estudio y el análisis de los resultados obtenidos, veremos cómo funcionan tus riñones y tu corazón.



CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si quieres más información ahora o durante la participación en el estudio o tienes alguna duda, ponte en contacto con el Investigador Principal del estudio Jesús Lucas García, del servicio de Pediatría, en el teléfono 964725000 Ext 454605.



HOJA DE INFORMACIÓN PACIENTE ADULTO

Protocolo de estudio: versión 2.0. de 12 de abril de 2021

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón y estudio de función pulmonar.	
CÓDIGO (si lo hubiere)		
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	Versión 2.0	Fecha 12 de abril de 2021
VERSIÓN DE LA HOJA DE INFORMACIÓN	Versión 2.0	Fecha 12 de abril de 2021
PROMOTOR	Jesús Lucas García	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Jesús Lucas García	

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón de acuerdo a la legislación vigente. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Debe usted saber que puede consultar con las personas que consideren oportuno.

Por aplicación de la normativa de la Comunidad Autónoma Valenciana, Ud. no debe comprometerse ni firmar la hoja de consentimiento informado, hasta no haber transcurrido, al menos, 24 horas desde que haya recibido la información y haya tenido ese tiempo para meditar y solicitar consejo si es su deseo.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque fue un recién nacido prematuro de < 32 semanas de gestación.

Deben saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar.

Si decide participar, necesitamos que nos firmen el documento de consentimiento que le presentaremos, por imperativo legal y ético.

También debe saber que puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de hipertensión arterial y enfermedad renal, así como patología respiratoria en pacientes que han sido grandes prematuros nacidos en la provincia de Castellón. Dado sus antecedentes pensamos que podría ser interesante si aceptara participar.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se va a llevar a cabo en el Hospital General Universitario de Castellón por la Unidad de Nefrología Infantil, Cardiología Infantil y Neumología Infantil del servicio de Pediatría.

Está previsto incluir en él a 180 pacientes.

El estudio se basa en un registro de presión arterial ambulatoria que consiste en hacer una monitorización durante 24h de la presión arterial en su domicilio con un dispositivo que se llevarán a casa tras su colocación.. Este tipo de estudio tiene mayor capacidad que la toma de tensión arterial en la consulta para detectar tensión arterial elevada. Posteriormente se realizará una analítica de sangre y una analítica de orina para valorar su función renal. Para finalizar el estudio se completará la evaluación con un ecocardiograma realizado por un cardiólogo infantil.

En una de las visitas, además, se realizará una espirometría forzada, una prueba que consiste en soplar con fuerza en un sensor y que mide la capacidad funcional pulmonar, que realizaremos basal y tras administrar salbutamol 400 mcg inhalado, según el protocolo habitual que se realiza en la unidad de neumología con cada paciente, de forma diaria y habitual.

Dado el contexto epidemiológico actual, por la pandemia por el nuevo Coronavirus, los investigadores se comprometen, para minimizar el programa de visitas, realizar todas las pruebas en el plazo de 24h, así como mantener los protocolos estrictos de ventilación y limpieza de equipos.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

La duración del reclutamiento y estudio será de 4 meses.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en el estudio no le va a suponer ningún riesgo añadido al propio de la asistencia que le vamos a proporcionar salvo los mínimos riesgos inherentes a una extracción sanguínea.

POSIBLES BENEFICIOS

Con su participación y el análisis de los resultados obtenidos, se realizará un screening de su función renal y pulmonar y la posible detección temprana de hipertensión arterial fundamental para prevenir complicaciones cardiovasculares en la edad adulta, así como detección de posibles problemas respiratorios.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Los investigadores se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

El acceso a su información personal de identificación quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), y al Comité de Ética de la Investigación pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Dado el carácter universitario del Hospital General Universitario Castellón, el estudiante en ciencias de la salud que participa en el proyecto solicita autorización para acceder a la historia clínica del paciente en lo relativo al presente estudio cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

El fichero que contendrá estos datos es de titularidad del investigador, quien es responsable de su almacenamiento y custodia durante el tiempo que obliga la legislación en vigor.

Uds. debe saber que pueden ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación y, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, diríjense al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro.

Si deciden retirarse del estudio, los datos que ya se hayan recogido no se pueden eliminar para garantizar la validez de la investigación. A partir de ese momento no se recogerá ninguno nuevo.

GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Usted no tendrá que pagar por las pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si desean más información ahora o durante su participación o tiene alguna duda, póngase en contacto con el Investigador Principal del estudio Jesús Lucas García, del servicio de Pediatría, en el teléfono 964725000 Ext 454605.

DOCUMENTO 2. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES

Protocolo de estudio: versión 1.0. de 09 de octubre de 2020

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES EN ESTUDIOS PEDIÁTRICOS

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón.
CÓDIGO, VERSIÓN Y FECHA DEL PROTOCOLO	Versión 1.0 de 09 de octubre de 2020
VERSIÓN Y FECHA DE ESTE FORMULARIO	Versión 1.0 de 09 de octubre de 2020

Yo, _____, Padre; Madre; Tutor legal.

Yo _____, Padre; Madre.

Del niño/a _____,

- He/hemos leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He/hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He/hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- He/hemos hablado con Jesús Lucas García.
- Comprendo/emos que la participación de nuestro hijo/a es voluntaria.
- **Comprendo/emos que se va a respetar la voluntad de participar o no de nuestro hijo/a.**
- Comprendo/emos que nuestro hijo/a puede retirarse del estudio o nosotros retirar la autorización:
 - Cuando quiera/queramos.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos que nuestro hijo/a va a recibir.
- Recibiremos una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto/amos libremente nuestra conformidad para que nuestro hijo/a pueda participar en el estudio.

DECLARACIÓN RESPONSABLE

- Los progenitores (ambos).
- Confirmando con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.
- El firmante es el único tutor legal.

Firma del Padre.

Firma de la Madre.

Firma del investigador.

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

Deseamos que nos comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para la salud de nuestro hijo/a:

- SÍ
 NO

Firma del Padre.

Firma de la Madre.

Firma del investigador.

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

DOCUMENTO 3. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE ADULTO

Protocolo de estudio: versión 2.0. de 12 de abril de 2021

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón.
CÓDIGO, VERSIÓN Y FECHA DEL PROTOCOLO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021
VERSIÓN Y FECHA DE ESTE FORMULARIO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021

Yo, _____, paciente

- He/hemos leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He/hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He/hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- He/hemos hablado con Jesús Lucas García u otro investigador del estudio.
- Recibiremos una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto libremente nuestra conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente

Firma del investigador.

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

DOCUMENTO 4. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE PEDIÁTRICO

Protocolo de estudio: versión 2.0. de 12 de abril de 2021

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón.
CÓDIGO, VERSIÓN Y FECHA DEL PROTOCOLO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021
VERSIÓN Y FECHA DE ESTE FORMULARIO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021

Yo, _____, paciente pediátrico _____,

- He/hemos leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He/hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He/hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- He/hemos hablado con Jesús Lucas García.
- Comprendo/emos que la participación de nuestro hijo/a es voluntaria.
- **Comprendo/emos que se va a respetar la voluntad de participar o no de nuestro hijo/a.**
- Comprendo/emos que nuestro hijo/a puede retirarse del estudio o nosotros retirar la autorización:
 - Cuando quiera/queramos.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos que nuestro hijo/a va a recibir.
- Recibiremos una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto/amos libremente nuestra conformidad para que nuestro hijo/a pueda participar en el estudio.

Firma del paciente pediátrico

Firma del investigador.

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

DOCUMENTO 5. FORMULARIO DE ASENTIMIENTO POR PARTE DEL MENOR

Protocolo de estudio: versión 1.0. de 09 de octubre de 2020

FORMULARIO DE ASENTIMIENTO POR PARTE DEL MENOR

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Yo,

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con Jesús Lucas García.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante.

Firma del investigador.

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:

- Sí
- NO

Firma del participante.

Firma del investigador.

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

DOCUMENTO 6. CUADERNO DE RECOGIDA DE VARIABLES

CUADERNO DE VARIABLES

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

1. Número de identificación del paciente (Id).
2. Fecha de nacimiento (FN). (Formato: DD/MM/YYYY)
3. Fecha del estudio (FE). (Formato: DD/MM/YYYY).
4. Edad exacta: FE - FN (años).
5. Sexo: variable aleatoria cualitativa dicotómica. (0 = sexo femenino, 1= sexo masculino).
6. Edad gestacional: Edad gestacional al nacimiento (semanas). Variable cuantitativa discreta.
7. Peso al nacimiento (PN) (gr). Variable cuantitativa continua.
8. Perímetro cefálico: perímetro cefálico al nacimiento (cm). Variable cuantitativa continua.
9. Talla: talla al nacimiento (cm). Variable cuantitativa continua.
10. Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) durante la gestación: tipo de RCIU. Variable categórica: (0 = No, 1 = Peso fetal estimado inferior a percentil 3, 2 = Peso fetal estimado inferior a percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas).
11. Apgar 1 min. Variable cuantitativa discreta.
12. Apgar 5 min. Variable cuantitativa discreta.
13. Apgar 10 min. Variable cuantitativa discreta.
14. Tipo reanimación: tipo de reanimación en la sala de parto. Variable categórica (0: medidas de estimulación, 1: ventilación a presión positiva, 2: ventilación y masaje cardíaco, 3: intubación, 4: intubación + adrenalina).
15. Preeclampsia. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
16. Desprendimiento de placenta. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
17. Corioamnionitis. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
18. Tipo de parto: tipo de parto. Variable categórica (0: parto natural, 1: cesárea).
19. Recién nacido pretérmino (RNPT). Variable categórica (0= entre 32 y 28 semanas; 1= menos de 28 semanas).

20. Tipo Ventilación Mecánica (VM): utilización de ventilación mecánica no invasiva. Variable categórica. (0= No ventilación mecánica. 1= Ventilación no invasiva. 2= Ventilación invasiva).
21. Fecha inicio VM: Fecha de inicio de la ventilación mecánica. (Formato: DD/MM/YYYY).
22. Fecha fin VM: Fecha de fin de la ventilación mecánica. (Formato: DD/MM/YYYY).
23. Nutrición parenteral (NP). Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
24. Fecha inicio NP: Fecha de inicio de la nutrición parenteral. (Formato: DD/MM/YYYY).
25. Fecha fin NP: Fecha de fin de la nutrición parenteral. (Formato: DD/MM/YYYY).
26. Enfermedad de membrana hialina. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
27. Utilización de surfactante pulmonar. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
28. Utilización de fármacos inotrópicos. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
29. Utilización de metilxantinas. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
30. Sepsis: diagnóstico de sepsis neonatal que, a juicio de los investigadores, suponga una situación de inmovilidad. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
31. Encefalopatía: diagnóstico de encefalopatía hipóxico - isquémica que, a juicio de los investigadores, suponga una situación de inmovilidad. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
32. Insuficiencia renal: diagnóstico de insuficiencia renal en el periodo neonatal. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
33. Depuración renal. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
34. Alimentación RN: alimentación del RNPT. Variable categórica (0= Lactancia materna no fortificada; 1= Lactancia materna fortificada; 2= Lactancia artificial con fórmula especial para prematuro; 3= Lactancia artificial sin fórmula especial para prematuro).
35. Fecha analítica: fecha de la primera analítica (Formato: DD/MM/YYYY).
36. Peso actual. Variable cuantitativa continua.
37. Talla actual. Variable cuantitativa continua.

38. Índice de masa corporal (IMC) actual. Variable cuantitativa continua.
39. Creatinina en plasma (Cr) (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
40. Urea en plasma (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
41. Sodio en plasma (Na) (mEq/L). Variable cuantitativa continua.
42. Potasio en plasma (K) (mEq/L). Variable cuantitativa continua.
43. Cloro en plasma (Cl) (mEq/L). Variable cuantitativa continua.
44. Calcio en plasma (Ca) (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
45. Fósforo en plasma (P) (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
46. Úrico en plasma (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
47. Magnesio en plasma (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
48. Cistatina C en plasma (mg/dL). Variable cuantitativa continua.
49. Creatinina en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
50. Niveles de B2 microglobulina: beta microglobulina en orina. Variable cuantitativa continua.
51. Niveles de microalbumina: niveles de microalbumina en orina. Variable cuantitativa continua.
52. Sodio en orina: Na en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
53. Potasio en orina: K en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
54. Cloro en orina: Cl en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
55. Fósforo en orina: P en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
56. Calcio en orina: Ca en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
57. Magnesio en orina: Mg en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
58. Ácido Úrico: Ácido úrico en orina (mg). Variable cuantitativa continua.
59. Excreción fraccional de Na: EF(Na). Variable cuantitativa continua.
60. Excreción fraccional de K: EF(K). Variable cuantitativa continua.
61. Excreción fraccional de Cl: EF(Cl). Variable cuantitativa continua.
62. Reabsorción tubular de fósforo (RTP). Variable cuantitativa continua.
63. Cociente Ca/Cr (mg/mg). Variable cuantitativa continua.
64. Cociente Mg/Cr (mg/mg). Variable cuantitativa continua.
65. Cociente ácido Úrico/Cr (mg/mg). Variable cuantitativa continua.
66. Densidad urinaria en el sedimento (g/mL). Variable cuantitativa continua.
67. pH de orina en el sedimento. Variable cuantitativa discreta.
68. Hematuria: Presencia de hematíes en orina en cantidades superiores a la normal. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).

69. Glucosuria: Presencia de glucosa en orina. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
70. Proteinuria: Presencia de proteínas en orina. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
71. Microalbuminuria: Pérdida de proteínas en orina <300 mg/día. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
72. Nefrocalcinosis. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
73. Displasia broncopulmonar. Variable categórica binaria (0=No; 1=Si).
74. Hipertensión Arterial: Presión sanguínea anormalmente alta. Variable categórica. (0= Prehipertensión; 1= HTA estadio I; 2= HTA estadio II).
75. Presión arterial sistólica (PAS) media Día. Variable cuantitativa continua.
76. Presión arterial diastólica (PAD) media Día. Variable cuantitativa continua.
77. Presión arterial sistólica (PAS) media Noche. Variable cuantitativa continua.
78. Presión arterial diastólica (PAD) media Noche. Variable cuantitativa continua.
79. Presión pulso: diferencia entre las presiones máxima y mínima medidas. Variable cuantitativa continua.
80. Carga sistólica Día. Variable cuantitativa continua.
81. Carga diastólica Día: Variable cuantitativa continua.
82. Carga sistólica Noche: Variable cuantitativa continua.
83. Carga diastólica Noche: Variable cuantitativa continua.
84. Frecuencia cardíaca (FC) media. Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo. Variable cuantitativa continua.
85. Ritmo nictemeral. Variable cuantitativa continua.
86. Tamaño renal longitudinal riñón derecho. Variable cuantitativa continua.
87. Tamaño espesor riñón derecho. Variable cuantitativa continua.
88. Tamaño ancho riñón derecho. Variable cuantitativa continua.
89. Tamaño renal longitudinal riñón izquierdo. Variable cuantitativa continua.
90. Tamaño espesor riñón izquierdo. Variable cuantitativa continua.
91. Tamaño ancho riñón izquierdo. Variable cuantitativa continua.
92. Onda E mitral (EM): cm. Variable cuantitativa continua.
93. Relación E/A mitral (E/A): sin unidades. Variable cuantitativa continua.
94. Onda s' mitral (onda s'): cm/seg. Variable cuantitativa continua.
95. Relación E/e' (E/e'): sin unidades. Variable cuantitativa continua.

96. Excursión sistólica del anillo mitral (MAPSE): mm. Variable cuantitativa continua.
97. Área aurícula izquierda (AAI): cm². Variable cuantitativa continua.
98. Gradiente de insuficiencia tricuspídea (IT): mmHg. Variable cuantitativa continua.
99. Gradiente de insuficiencia pulmonar (IP): mmHg. Variable cuantitativa continua.
100. Tiempo de aceleración pulmonar (PAAT): milisegundos (ms). Variable cuantitativa continua.
101. Diámetro telediastólico aurícula izquierda (AID): mm. Variable cuantitativa continua.
102. Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo (VID): mm. Variable cuantitativa continua.
103. Diámetro telesistólico ventrículo izquierdo (VIS): mm. Variable cuantitativa continua.
104. Diámetro telediastólico tabique interventricular (TIV): mm. Variable cuantitativa continua.
105. Diámetro telediastólico pared posterior (PPVI): mm. Variable cuantitativa continua.
106. Fracción de eyección por Teicholz (FEVI): %. Variable cuantitativa continua.
107. Masa del ventrículo izquierdo (LVM): gr. Variable cuantitativa continua.
108. Masa del ventrículo izquierdo indexada por talla (LVMI): gr/m^{2,7}. Variable cuantitativa continua.
109. Visualización del arco aórtico y pulsatilidad en aorta abdominal para identificar una posible coartación de aorta (CoAo): S/N. Variable cuantitativa continua.

DEFINICIÓN DETALLADA DE VARIABLES

1. **Proteinuria:** presencia de proteínas en la orina. En niños se considera anormal una excreción de proteínas >100 mg/m²/día o >4 mg/m²/hora. Se considera proteinuria en rango nefrótico una proteinuria >1 /g/m²/día o >40 mg/m²/hora y siempre es indicativa de enfermedad renal.
2. **Microalbuminuria:** Pérdida de proteínas en orina <300 mg/día. Si la pérdida de proteínas en orina es >300 mg/día hablamos de proteinuria.
3. **Hematuria:** Presencia de hematíes en orina en cantidades superiores a la normal. La hematuria puede presentarse como:
 - **Macrohematuria:** orina de color marrón o rojiza debido a la presencia de sangre en la orina.
 - **Microhematuria:** presencia de más de 5 hematíes por campo en orina fresca centrifugada o más de 10 hematíes por mm³ en orina fresca no centrifugada, en tres muestras de orina no consecutivas y separadas al menos 2 semanas.
 - **Falsa hematuria:** la orina puede adquirir un aspecto rojizo o pardo en ausencia de hematuria, debido a la presencia de colorantes exógenos o endógenos.
4. **Hipertensión arterial:** Presión sanguínea anormalmente alta según los valores de referencia de tensión arterial del *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.
 - Prehipertensión: Valor entre P90 – P95.
 - HTA Estadio I: Valor entre el P95 – P95 + 12 mmHg en las tablas de Task Force*
 - * Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904.*
 - HTA Estadio II: Valor $> P95 + 12$ mmHg.

- 5. Enfermedad renal crónica:** según las guías KDIGO de 2012, para poder diagnosticar una enfermedad renal crónica (ERC), un paciente debe cumplir los siguientes criterios durante un periodo superior a 3 meses:

Filtrado glomerular (FG) disminuido ($FG < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Y/o presencia de marcadores de daño renal (uno o varios):

- Albuminuria aumentada.
- Anomalías en el sedimento urinario.
- Anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares.
- Anomalías detectadas histológicamente.
- Anomalías estructurales detectadas en pruebas de imagen.
- Historia de trasplante renal.

- 6. Prematuridad:** la OMS define al prematuro como recién nacido de peso inferior a 2500 gr y nacido antes de la semana 37 de gestación. La mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos muy pretérminos, cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas, y especialmente a los pretérminos extremos, que son los nacidos antes de la semana 28 de edad gestacional.

7. MAPA:

- **Normal:** PA clínica < P90. MAPA: Media < P95 y Carga < 25%.
- **HTA ambulatoria:** PA clínica > P95. MAPA: Media > P95 y Carga 25%-50%.
- **HTA enmascarada:** PA clínica < P90. MAPA: Media > P95 y Carga 25%-50%.
- **HTA bata blanca:** PA clínica > P95 MAPA: Media < P95 y Carga < 25%.
- **Prehipertensión:** PA clínica P90-P95 MAPA: Media < P95 y Carga > 25%.
- **HTA ambulatoria severa:** P.A clínica > P95 MAPA: Media > P95 y Carga > 50%.
- **NO PÉRDIDA RITMO NICTEMERAL (DIPPING PATTERN) > 10%**
- **PÉRDIDA RITMO NICTEMERAL (NON-DIPPING PATTERN) < 10%**

DOCUMENTO 7. FORMULARIO DE BASE DE DATOS

Todos los objetos de Acc... << PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

PrematuridadHTA

Id (Nuevo) Cr Urea HipertensionArterial

NumeroIdentificacionPaciente Urea PASMediaDia

FechaNacimiento Na PADMediaDia

FechaEstudio K PASMediaNoche

Sexo CI PADMediaNoche

EdadGestacional Bicarbonato PresionPulso

PesoNacimiento Ca CargaSistolicaDia

PerimetroCefalico P CargaDiastolicaDia

Talla Urico CargaSistolicaNoche

RCIU Magnesio CargaDiastolicaNoche

Apgar1min Cistatina FC

Apgar5min CrEnOrina PerdidaRitmoNictemeral

Apgar10min NivelesDeB2Microalbumina RitmoNictemeralPAS

TipoReanimacion NivelesMicroalbumina RitmoNictemeralPAD

Preeclampsia NaEnOrina TamafioRenalLongitudinalRD

Desprendimientodeplacenta KEnOrina TamafioRenalEspesorRD

Corioamnionitis ClEnOrina TamafioRenalAnchoRD

TipoDeParto PEnOrina TamafioRenalLongitudinalRI

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

Todos los objetos de Acc... << PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

PrematuridadHTA

TipoDeParto PEnOrina TamafioRenalEspesorRI

RNPT CaEnOrina TamafioRenalAnchoRI

TipoVM MgEnOrina OndaEMitral

FechaInicioVM AcidoUrico OndaSMitral

FechaFinVM EF(NA) RelacionE/e

NP EF(K) ExcursionSistolicaAnilloMitral

FechaInicioNP EF(Cl) AreaAuriculaIzquierda

FechaFinNP RTP GradienteInsuficienciaTricuspidea

EnfermedadMembranaHialina CocienteCa/Cr GradienteInsuficienciaPulmonar

UtilizacionSurfactantePulmonar CocienteMg/Cr TiempoAceleracionPulmonar

UtilizacionFarmacosInotropicos CocienteAcidoUrico/Cr DiametroTelediastolicoAuriculaIzquierda

UtilizacionMetilxantinas DensidadUrinariaEnSedimento DiametroTelediastolicoVentriculoIzquierdo

UtilizacionAminoglicosidos pHDeOrinaEnSedimento DiametroTelesistolicoVentriculoIzquierdo

CanalizacionArteriaUmbilical Hematuria DiametroTelediastolicoTabiqueInterventriculo

Sepsis Glucosuria DiametroTelediastolicoParedPosterior

Encefalopatia Proteinuria FraccionEyecionTeicholz

InsuficienciaRenal Microalbuminuria MasaVentriculoIzquierdo

DepuracionRenal Nefrocalcinosis MasaVentriculoIzquierdoIndicadaPorTalla

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

Todos los objetos de Acc... PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

PrematuridadHTA

NP EF(K)

FechaInicioNP EF(Cl) ExcursionSistolicaAnilloMitral

FechaFinNP RTP AreaAuricularIzquierda

EnfermedadMembranaHialina CocienteCa/Cr GradienteInsuficienciaTricuspidea

UtilizacionSurfactantePulmonar CocienteMg/Cr GradienteInsuficienciaPulmonar

UtilizacionFarmacosinotropicos CocienteAcidoUrico/Cr TiempoAceleracionPulmonar

UtilizacionMetilxantinas DensidadUrinariaEnSedimento DiametroTelediastolicoAuricularIzquierda

UtilizacionAminoglicosidos pHDeOrinaEnSedimento DiametroTelediastolicoVentriculoIzquierdo

CanalizacionArteriaUmbilical Hematuria DiametroTelesistolicoVentriculoIzquierdo

Sepsis Glucosuria DiametroTelediastolicoTabiqueInterventriculo

Encefalopatia Proteinuria DiametroTelediastolicoParedPosterior

InsuficienciaRenal Microalbuminuria FraccionEyeccionTeicholz

DepuracionRenal Nefrocalcinosis MasaVentriculoIzquierdo

AlimentacionRN DisplasiaBroncopulmonar MasaVentriculoIzquierdoIndexadaPorTalla

FechaAnalitica VisualizacionArcoAorticoYPulsatilidadAorta

PesoActual

TallaActual

IMCActual

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

Vista Formulario

Todos los objetos de Acc... PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

PrematuridadHTA

Cr HipertensionArterial

Urea PASMediaDia

Na PADMediaDia

K PASMediaNoche

Cl PADMediaNoche

Bicarbonato PresionPulso

Ca CargaSistolicaDia

P CargaDiastolicaDia

Urico CargaSistolicaNoche

Magnesio CargaDiastolicaNoche

Cistatina FC

CrEnOrina PerdidaRitmoNictemeral

NivelesDeB2Microalbumina RitmoNictemeralPAS

NivelesMicroalbumina RitmoNictemeralPAD

NaEnOrina TamanoRenalLongitudinalRD

KEnOrina TamanoRenalEspesorRD

ClEnOrina TamanoRenalAnchoRD

PEnOrina TamanoRenalLongitudinalRI

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

Vista Formulario

Todos los objetos de Acc... << PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

PEnOrina

CaEnOrina

MgEnOrina

AcidoUrico

EF(NA)

EF(K)

EF(Cl)

RTP

CocienteCa/Cr

CocienteMg/Cr

CocienteAcidoUrico/Cr

DensidadUrinariaEnSedimento

pHDeOrinaEnSedimento

Hematuria

Glucosuria

Proteinuria

Microalbuminuria

Nefrocalcinosis

TamañoRenalLongitudinalRI

TamañoRenalEspesorRI

TamañoRenalAnchoRI

OndaEMitral

OndaS'Mitral

RelacionE/e

ExcursionSistolicaAnilloMitral

AreaAuriculal Izquierda

GradienteInsuficienciaTricuspeida

GradienteInsuficienciaPulmonar

TiempoAceleracionPulmonar

DiametroTelediastolicoAuriculal Izquierda

DiametroTelediastolicoVentriculoIzquierdo

DiametroTelesistolicoVentriculoIzquierdo

DiametroTelediastolicoTabiqueInterventricular

DiametroTelediastolicoParedPosterior

FraccionEyeccionTeicholz

MasaVentriculoIzquierdo

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

Todos los objetos de Acc... << PrematuridadHTA

Buscar...

Tablas

- AlimentacionRN
- HipertensionArterial
- RCIU
- RNPT
- Sexo
- Tabla principal
- TipoDeParto
- TipoReanimacion
- TipoVM

Formularios

- PrematuridadHTA

EF(K)

EF(Cl)

RTP

CocienteCa/Cr

CocienteMg/Cr

CocienteAcidoUrico/Cr

DensidadUrinariaEnSedimento

pHDeOrinaEnSedimento

Hematuria

Glucosuria

Proteinuria

Microalbuminuria

Nefrocalcinosis

DisplasiaBroncopulmonar

RelacionE/e

ExcursionSistolicaAnilloMitral

AreaAuriculal Izquierda

GradienteInsuficienciaTricuspeida

GradienteInsuficienciaPulmonar

TiempoAceleracionPulmonar

DiametroTelediastolicoAuriculal Izquierda

DiametroTelediastolicoVentriculoIzquierdo

DiametroTelesistolicoVentriculoIzquierdo

DiametroTelediastolicoTabiqueInterventricular

DiametroTelediastolicoParedPosterior

FraccionEyeccionTeicholz

MasaVentriculoIzquierdo

MasaVentriculoIzquierdoIndexadaPorTalla

VisualizacionArcoAorticoYPulsatilidadAortaAbdominal

Registro: 24 de 24 Sin filtro Buscar Bloq Num

DOCUMENTO 8. CUMPLIMIENTO DE LA PROTECCIÓN DE DATOS

DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO LEY ORGÁNICA 3/2018, DE 5 DE DICIEMBRE, DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y GARANTÍA DE LOS DERECHOS DIGITALES Y DEL REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 27 DE ABRIL DE 2016.

D/Da. Jesús Lucas García , con DNI nº 19011823T , como investigador/a principal del proyecto:
"Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón"

DECLARO:

Que en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple lo recogido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

En Castellón a 10 de Octubre de 2020

Jesús Lucas García
Fdo: **El/la Investigador/a Principal**



DOCUMENTO 9. DOCUMENTACIÓN CEIM

CARTA CEIM

A/A SECRETARÍA DEL CEIC DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

Estudio de Referencia:

Título: Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón.

Código de protocolo: Versión 1.0. 09 de octubre de 2020.

Investigador Principal en el Hospital Universitario General de Castellón:

Jesús Lucas García.

Investigadores colaboradores: Isabel Abalo López, Enrique Gil Beltrán,

Noelia Mompó Belda, Cristina Barreira Barreal.

Servicio de: Pediatría.

Centro: Hospital General Universitario de Castellón. Facultad de Medicina Jaume I.

D. Jesús Lucas García, con DNI 19011823T, pediatra adjunto del servicio de Pediatría del H.G.U. Castellón, solicito la valoración por parte del CEIm del estudio arriba referenciado que forma parte del proyecto Fin de Carrera de la estudiante Isabel Abalo López de la Universidad Jaume I.

Jesús Lucas García
Investigador Principal

09 de Octubre de 2020.



VISTO BUENO DEL JEFE DE SERVICIO

Visto Bueno del Jefe de Servicio

Dr./Dra. Irene Centelles, Jefe del Servicio de Pediatría

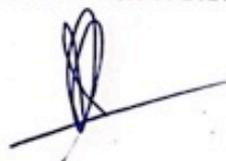
CERTIFICA:

Que conoce y acepta la realización en su servicio del proyecto de Investigación titulado:

“Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón”.

Que está de acuerdo con que este proyecto de investigación se lleve a cabo por el Investigador principal **Jesús Lucas García**.

Castellón 10 de Octubre de 2020



Fdo. Dr./Dra I. Centelles

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dr/Dra: Jesús Lucas García, con DNI: 19011823T
Servicio de: Pediatría
Centro: Hospital General de Castellón

Hace constar:

Que ha evaluado el proyecto de investigación titulado: "Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón" Y que éste respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudio.

Que acepta participar como investigador principal en este proyecto de investigación.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la memoria del proyecto con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica. Que respetará las normas éticas legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el proyecto de investigación propuesto son idóneos.

En Castellón, a 10 de Octubre de 2020

Fdo: Jesús Lucas García
Investigador Principal



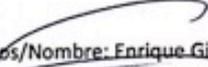
COMPROMISO DE LOS COLABORADORES

COMPROMISO DE LOS COLABORADORES

Los abajo firmantes aceptan colaborar en el proyecto de investigación titulado: "Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón", comprometiéndose llevar a cabo el estudio en las condiciones descritas en la memoria del proyecto aprobada por el CEIC y respetando las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Castellón a 10 de Octubre de 2020

Fdo: 
Apellidos/Nombre: Isabel Abalo López
Servicio de: UJI
D.N.I.: 32710965C
Titulación: Estudiante de Medicina

Fdo: 
Apellidos/Nombre: Enrique Gil Beltrán
Servicio de: Pediatría
D.N.I.: 18990013V
Titulación: Cardiología Infantil

Fdo:
Apellidos/Nombre: Noelia Momo Belda
Servicio de: Pediatría
D.N.I.: 52943867Y
Titulación: Enfermería

Fdo:
Apellidos/Nombre: Cristina Barreira Barreal
Servicio de: Pediatría
D.N.I.: 33556041F
Titulación: Residente de Medicina

CERTIFICADO DE IDEONIDAD DE LAS INSTALACIONES

CERTIFICADO DE IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

Centro: Hospital General de Castellón

Investigador Principal: Jesús Lucas García

Servicio: Pediatría

Código de Protocolo: Versión 1.0 de 09 de octubre de 2020

Título: Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón

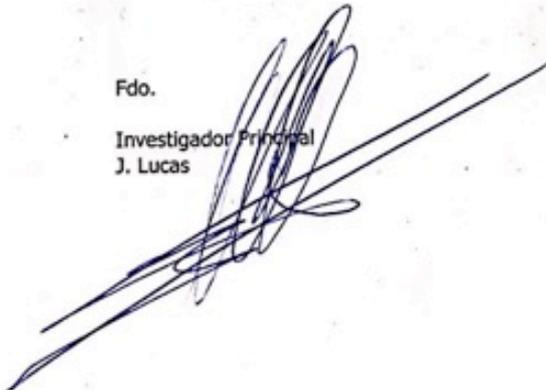
Se hace constar:

- Que el Investigador principal abajo firmante ha aceptado participar como investigador principal de este proyecto de investigación en el centro.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para la realización correcta y segura del estudio.
- Que habiendo sido evaluados los procedimientos a realizar en el centro, las instalaciones son idóneas para la realización del estudio.
- Que la realización del estudio no interfiere en el funcionamiento del Servicio implicado, ni de otros servicios.

Castellón a 10 de Octubre de 2020

Fdo.

Investigador Principal
J. Lucas



Fdo.

Jefe de Servicio
I. Centelles



INFORME FAVORABLE DEL CEIM

CEIm



GENERALITAT
VALENCIANA



CASTELLÓ
DEPARTAMENT DE SALUT

INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 26 de octubre de 2020, acta 7/2020, tras la evaluación de la respuesta de aclaraciones realizada por D. Jesús Lucas García del estudio titulado: "Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón". Protocolo versión 1.0 de 9 de octubre 2020. HIP/CI versión 1.0 de 9 de octubre 2020.

Servicio: Pediatría

Investigador Principal: Jesús Lucas García

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, siendo su composición la siguiente:

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología
Secretaria	D^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	D^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología

Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 - www.castello.san.gva.es

CSV:ZSD514YB-MZ29QY6B-Z1KZZ4EI URL de validació: <https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=ZSD514YB-MZ29QY6B-Z1KZZ4EI>

D. Juan Vicente Esplugues Mota

Farmacólogo Clínico

D^a Ana Fernández Herrero

Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho

D^a Amparo Ferrandiz Selles

Jefe de Servicio UCI

D. Raúl Ferrando Piqueres

Jefe Servicio de Farmacia

D. Jesús Lucas García

Facultativo Especialista Pediatría

D^a Eufemia Marcos González

Diplomada en Trabajo Social

D^a Estel Ortells Ros

Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

D^a María Teresa Pitarch Saborit

Miembro lego

D^a Rocío Ramos Aparici

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

D^a María Ramos Trujillo

Médico Documentalista. Experta en Protección de Datos

D^a María Esther Roselló Sastre

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

D^a Ana Sánchez Llopis

Facultativo Especialista en Urología

D. Carlos J. Soriano Navarro

Facultativo Especialista Cardiología

D. Juan Francisco Tosca Flores

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Fdo. Berta Claramonte
Secretaría Técnica del CEIm